

5-Fluorouracil (5-FU)/Capecitabin-Toxizität: Molekulargenetischer Nachweis von Mutationen im DPYD-Gen

Der Antimetabolit 5-Fluorouracil und dessen orale Prodrug Capecitabin gehören zu den am häufigsten verwendeten Chemotherapeutika in der Behandlung solider Tumore. Eine reduzierte Aktivität des Schlüsselenzyms (Dihydropyrimidin-Dehydrogenase, DPD) im 5-FU-Abbau führt unter Standarddosen zu einem erhöhten Risiko supratherapeutischer Konzentrationen zytotoxischer 5-FU-Metabolite. Je nach Therapieschema treten in 10-40% der behandelten Personen schwere Nebenwirkungen auf. Häufig sind Neutro- und Thrombozytopenie, schwere orale und intestinale Mukositis (Diarrhoe) und dermatologische Toxizität (Hand-Foot-Syndrom). Letale Ausgänge einer 5-FU-Behandlung als Folge einer DPD-Defizienz (0.2-0.5%) sind ebenfalls beschrieben

Im DPD-Gen (*DPYD*) sind verschiedene Genvarianten bekannt, welche zu einer reduzierten Enzymaktivität führen und mit einem erhöhten Risiko für schwere Toxizität unter Therapie mit Standarddosen von 5-FU oder Capecitabin assoziiert sind. **Mit einer entsprechenden Anpassung der 5-FU-Dosis kann das Toxizitätsrisiko bei Trägern solcher Risikovarianten reduziert werden. Daher empfehlen sowohl Swissmedic, die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) als auch mehrere Europäische Fachgesellschaften, darunter die Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO), eine Genotypisierung von vier bekannten *DPYD*-Risikovarianten (Tabelle 1) vor einer geplanten Behandlung mit 5-FU oder Capecitabin.** Die Kosten für diese Analysen werden durch die obligatorische Krankenversicherung übernommen.

Nach heutigem Wissensstand können 20-30% der Fälle von früh auftretender, schwerer 5-FU assoziierter Toxizität (Grad >3) durch vier *DPYD*-Risikovarianten erklärt, bzw. durch eine Dosisanpassung vermieden werden. Die kumulative Trägerfrequenz für diese Risikovarianten beträgt in der Schweizer Bevölkerung 6.5% (Tabelle 1). Eine weitere Variante, c.557A>G, ist in Personen Europäischer Herkunft selten, kommt aber in Afrikanischen und afrikastämmigen Bevölkerungen mit einer Trägerfrequenz von 4.3% häufig vor (Tabelle 1).

Table 1 - *DPYD*-Risikovarianten

<i>DPYD</i> -Variante	Trägerfrequenz		Biologischer Effekt
	CH	EU	
c.1129-5923C>A G(rs75017182, c.1236G>A/HapB3)	4.7%	4.1%	Spleissmutation, reduzierte Enzymaktivität
c.2846A>T (rs67376798)	0.6%	1.0%	Asp949Val, reduzierte Enzymaktivität
c.557A>G (rs115232898)	na	0.01%	Tyr186Cys, reduzierte Enzymaktivität
c.1679T>G (rs55886062)	0.4%	0.1%	Ile560Ser, nicht-funktionales Protein
c.1905+1G>A (rs3918290)	0.8%	1.0%	Spleissmutation, nicht-funktionales Protein

Analyse: Untersuchung der genetischen *DPYD*-Varianten c.557A>G, c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T und rs75017182 mittels *Allelic Discrimination Assay*.

Indikation: Zur Risikoabklärung bezüglich 5-FU-assoziiierter Toxizität vor einer Therapie mit 5-FU oder Capecitabin oder zur Abklärung der molekularen Ursache einer aufgetretenen 5-FU oder Capecitabin-Toxizität.

Methode: *TaqMan*[®]-Genotypisierung, aus DNA (aus Vollblut)

Probenmaterial: 2 ml EDTA Blut oder DNA

Versand: per A-Post ungekühlt

Frequenz: werktags

Testresultat:

- **Negativ:** Keine der fünf untersuchten Toxizität-assoziierten *DPYD*-Risikovarianten vorhanden. Kein Hinweis auf genetisch bedingtes erhöhtes Toxizitätsrisiko. Standarddosis von 5-FU oder Capecitabin, ggf. 5-FU-Plasmaspiegel überprüfen.

- **Positiv, Risikovariante heterozygot:** Eine mit 5-FU Toxizität assoziierte *DPYD*-Risikovariante wurde gefunden. Erhöhtes Toxizitätsrisiko, Dosisreduktion von 50% . Um eine Unterdosierung zu verhindern, wird zudem empfohlen, nach einer Dosisreduktion den 5-FU Plasmaspiegel zu überprüfen.

- **Positiv, Risikovariante homozygot oder *compound*-heterozygot:** In beiden Genkopien wurden mit 5-FU Toxizität assoziierte *DPYD*-Risikovarianten gefunden. Stark erhöhtes Toxizitätsrisiko, Kontraindikation für 5-FU oder Capecitabin bzw. Dosisreduktion um 75% mit anschliessender Überprüfung des 5-FU-Plasmaspiegels bei bestimmten Genotypen gemäss Leitlinien (Hamzic *et al.* 2020).

Die Analyse zur **Überprüfung des 5-FU Plasmaspiegels** wird durch das Zentrum für Labormedizin Bern angeboten.

Informationen zur Präanalytik:

http://www.insel.ch/fileadmin/ikc/ikc_users/Pdf/Merkblatt_My5-FU_Preanalytik_v1.pdf

Voranmeldung und Bestellung Sample Stabilizer Kit:

Zentrale Annahme ZLM, Tel: 031 632 29 79

Referenzen

- Henricks *et al.* (2018) Lancet Oncol 19(11):1459–67
- Amstutz *et al.* (2018) Clin Pharmacol Ther 103(2):210–6 (Leitlinie Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium)
- Hamzic *et al.* 2020. Swiss Med Wkly. 150:w20375. (Leitlinie Swiss Group of Pharmacogenomics and Personalised Therapy)
- Wörmann *et al.* (2020). Oncol Res Treat. 43(11):628-636. (Konsensuspapier SGMO, DGHO u.a.)
- EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine
- Swissmedic Arzneimittelinformationen für 5-Fluorouracil

Auskunft / Voranmeldung: Tel: 031 632 29 69

Inselspital, Clinical Genomics Lab, Freiburgstrasse, CH-3010 Bern, <http://www.cgl.insel.ch/de/fachbereich-klin-chemie>

Prof. Dr. med. Martin Fiedler, Institutsdirektor und verantwortlicher Laborleiter Pharmakogenetik, Telefon: +41 31 63 2 22 01, E-mail: martin.fiedler@insel.ch

Prof Dr. phil. nat. Carlo Largiadèr, akademischer Fachverantwortlicher Pharmacogenomics, Telefon: +41 31 632 95 45, E-mail: carlo.largiader@insel.ch