

Aktuelle Laborinformation 03/2000

Dihydropyrimidin-dehydrogenase-Mutation DPYD2*A

Etwa 85% des in der Chemotherapie verschiedener maligner Tumoren eingesetzten Zytostatikums 5-Fluoruracil (5-FU) werden durch das Enzym Dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPYD) zu inaktiven Metaboliten abgebaut. Ein partieller oder vollständiger DPYD-Mangel kann durch verzögerte 5-FU-Clearance zu erheblicher Therapie-assoziiertes Toxizität führen. Bei diesem pharmakogenetischen Syndrom sind die Mutationsträger bis zum Auftreten der 5-FU-assoziierten Nebenwirkungen in der Regel symptomlos. Eine Ausnahme bildet die seltene symptomatische Thyminuracilurie bei vollständigem DPYD-Mangel.

Nach der Aufklärung der DPYD-Gensequenz wurden verschiedene Mutationen identifiziert, die bei partiellem oder vollständigem Verlust der Enzymaktivität zur Akkumulation toxischer 5-FU-Metabolite führen können. Die wahrscheinlich häufigste Mutation DPYD2*A führt zu einem Verlust einer Exon-Struktur und einer verringerten Enzymaktivität. Da die DPYD-Aktivität zur phänotypischen Charakterisierung lediglich wenigen Laboratorien zur Verfügung steht, kann die Genotypisierung aus DNA vorgenommen werden, welche aus einer peripheren Blutproben leicht isolierbar ist. Die Häufigkeit der heterozygoten DPYD*2A-Mutation liegt wahrscheinlich in der Größenordnung 0,5-1,0% der Gesamtpopulation. Da die DPYD*2A-Mutation jedoch nicht gesichert prädiktiv für schwere 5-FU-assoziierte Toxizität ist, kann ein generelles prätherapeutisches Screening auf das Vorliegen dieser Mutation vor der Behandlung mit 5-Fluoruracil derzeit nicht kritiklos empfohlen werden.

- Indikation:** - ungewöhnliche Toxizität bei Therapie mit 5-Fluoruracil
- Verdacht einer Thyminuracilurie
- Patientenvorbereitung:** keine Transfusionen in den zurückliegenden zwei Wochen
- Einsendematerial:** EDTA-Blut 2,7 ml (EDTA II)
- Methode:** Polymerasekettenreaktion (PCR)
Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus (RFLP)
- Referenzbereich:** Homozygotie Wildtypallel
- Medizinische Bewertung:** s. Befundbericht
- Hinweise:** - Routineanforderungsschein verwenden, im Feld Diagnose
DPD-Mutation (Molekulare Diagnostik) eintragen
- Befundrückführungszeit beträgt derzeit 1-2 Wochen

Literatur (Auswahl):

- Diasio RB, Johnson MR: The role of pharmacogenetics and pharmacogenomics in cancer chemotherapy with 5-fluoruracil. *Pharmacology* 2000;61:199-203
- Ridge SA, Sludden J, Wie X et al.: Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998;77:497-500