

## Stoffwechselstörung: DPD-Mangel

### Dihydropyrimidindehydrogenase-Defizienz

#### DPD-Mangel

Etwa 3- 9% der Bevölkerung in Europa haben einen genetisch bedingten partiellen DPD-Mangel, der auf einer Mutation im dazugehörigen DPYD-Gen beruht. Die relevanteste Mutation stellt dabei die Variante DPYD\*2A dar, die bei der Transkription des Gens in das DPD-Enzym zu einem Auslassen (skipping) des Exons No. 14 führt. Das DPD-Protein ist in Folge verkürzt und inaktiv. Drei weitere Varianten sind unter Europäern relativ häufig, die allein oder in Kombination einen partiellen oder vollständigen DPD-Mangel verursachen. Insgesamt sind über 50 genetische Varianten mit pathogener Bedeutung bekannt, wobei auch ethnische Unterschiede bestehen. Ein vollständiger DPD-Mangel ist selten (0,5% der Bevölkerung oder weniger), autosomal rezessiv erblich und kann sehr selten von früher Kindheit an mit einer neurologischen Symptomatik verbunden sein (Familiäre Pyrimidinämie, hereditäre Thymin-Uracilurie, OMIM#274270).

#### DPYD und Metabolisierung von 5-Fluoropyrimiden

Die systemische Chemotherapie mittels Fluoropyrimidinen (5-Fluorouracil/5-FU, Capecitabin, Tegafur) gehört zu den Standardtherapien u.a. bei gastrointestinalen Tumoren, Kopf-Hals- und Brustkrebs. Bei etwa 30% aller behandelten Tumorpatienten treten schwere toxische Nebenwirkungen auf (Diarrhoe, Mukositis, Hand-Fuß-Syndrom, Kardiotoxizität, Neutropenie, neurologische Störungen). In ca. 1% der Fälle sind die Folgen letal. 5-FU wird überwiegend enzymatisch über die Leber abgebaut, wobei das DPD-Enzym eine Schlüsselfunktion hat. Mutationen im DPYD-Gen können daher zu einer Verlängerung der Halbwertszeit führen und mit einem hohen Risiko für schwere Nebenwirkungen verbunden sein.

Bei Kenntnis der DPD-Aktivität bzw. des DPYD-Genotyps und Dosisanpassung können die Rate der schweren toxischen Nebenwirkungen deutlich reduziert und therapiebedingte Todesfälle vermieden werden.

#### Diagnostik des DPD-Mangels

Als Voraussetzung für eine personalisierte, risiko-adaptierte Therapie mit Fluoropyrimidinen ist eine Genotypisierung des DPYD-Gens empfohlen. Es werden 4 Varianten getestet, die mit reduzierter oder fehlender DPD-Funktion verbunden sind. Aus dem Befund wird ein Aktivitäts-Score für DPD abgeleitet, aus dem Vorschläge für die Anpassung der Therapie und für ein Drug Monitoring (bezüglich 5-FU) resultieren. Dagegen werden phänotypische Untersuchungsverfahren (Uracil im Plasma/ Urin, Bestimmung der DPD-Aktivität) in Deutschland als weniger gut standardisiert eingestuft.

DPYD-Varianten mit reduzierter DPD-Aktivität (verschiedene genetische Nomenklaturen)

- Variante c.2846A>T (D949V, rs67376798)
- Haplotyp B3 (c.1236G>A/ rs75017182 gekoppelt mit c.1129-5923C>G/ rs56038477).

DPYD-Varianten mit Verlust der DPD-Aktivität:

- DPYD\*2A (IVS14,G-A,+1, c.1905+1G>A, rs3918290)
- DPYD\*13 (c.1679T>G, I560S, rs55886062)

Normalbefund: Keine der vier Varianten nachweisbar, normales DPYD-Gen angenommen: DPYD\*1 („Wildtyp“)

# Laborfachinformation

Empfehlungen für eine rationale Diagnostik

**Ergebnisinterpretation** Je nach individuell nachgewiesenem Genotyp werden den Patienten spezifische Aktivitätsscores zugeordnet (vgl. Positionspapier DGHO):

Genotyp Patient (DPYD)	Genaktivitäts Score	Therapieanpassung
<b>Normalbefund</b> (*1/*1)	2	keine
<b>Heterozygoter Nachweis einer Variante mit verminderter Funktion</b> *1/ Haplotyp B3 oder *1/c.2846A>T	1,5	Ja Drug Monitoring ggf. empfohlen
<b>Heterozygoter Nachweis einer Variante mit Funktionsverlust</b> *1/*2A oder *1/*13	1	
<b>Träger von 2 Varianten mit verminderter Funktion</b> (Haplotyp B3 und/ oder c.2846A>T) <b>Träger einer Variante mit verminderter Funktion und einer Variante mit Funktionsverlust</b> Haplotyp B3/*2A oder *13, c.2846A>T/*2A oder*13	ca. 0,5	Ja Drug Monitoring empfohlen
<b>Träger von 2 Varianten mit Funktionsverlust</b> *2A/*2A oder *13/*13 (homozygot) *2A/*13 (compound-heterozygot)	0	Relative oder absolute Kontraindikation Einzelfallentscheidung

Allel-Typ \*1 = Wildtyp; Genaktivitätsscore von 0 (keine oder nahezu keine DPD Enzymaktivität) bis 2 (normale DPD Enzymaktivität).

Aufgrund der primär nicht erfassten sehr seltenen weiteren Mutationen und anderer Einflüsse (z.B. Begleitmedikation, Alter, Geschlecht) ist nicht in jedem Fall eine spezifische Vorhersage möglich. Die therapeutischen Konsequenzen aus dem Aktivitätsscore müssen individuell auch vom klinischen Bild und möglichen Alternativen der Therapie abhängig gemacht werden.

Wenn bei initial unauffälliger Genetik unter Therapie Komplikationen auftreten, ist aus genetischer Sicht eine weitere Analyse des DPYD-Gens zur Aufdeckung seltener Mutationen empfohlen- insbesondere dann, wenn die Patientin/ der Patient nicht aus Europa stammt.

Die DPYD-Varianten sind erblich. Bei familiären Fällen von Tumorerkrankungen kann der Nachweis einer therapierelevanten Mutation daher auch für andere Familienmitglieder wichtig sein. Menschen mit DPD-Mangel und nachgewiesener DPYD-Mutation sollten deshalb über mögliche Konsequenzen für die eigene Therapie und für die Familie informiert sein.

## Literatur

Armstutz U et al: CPIC Guideline, 2017 Update

Lunenburg et al, DPWG guideline, EJHG 2020

BfArM: Rote-Hand-Brief vom 4.6.2020

Trümper L et al: Positionspapier der DGHO, 10.6. 2020

# Laborfachinformation

Empfehlungen für eine rationale Diagnostik

## Indikation

1. Bei geplanter systemischer Tumorthherapie mittels Fluoropyrimidinen (5-Fluorouracil, Capecitabin, Tegafur)
2. Bei familiär bekannter DPYD-Mutation.

Es besteht keine Indikation vor Verordnung des systemischen Antimykotikums Flucytosin und vor der dermatologischen Anwendung von 5-FU-Salbe, jedoch ist Flucytosin bei bekanntem komplettem DPD-Mangel kontraindiziert. Wir verweisen auf die Stellungnahme der DGHO.

<b>ICD-Schlüssel</b>	<b>{E79.9-V} V.a. Störungen des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels</b> <b>{E88.7V} V.a. Sonstige Stoffwechselstörung</b>
<b>Untersuchungsmethode</b>	Sanger-Sequenzierung
<b>Untersuchungsmaterial</b>	1-2 ml EDTA-Blut (kleines Blutbildröhrchen)
<b>Probenversand</b>	Normaler Postweg möglich
<b>Probenversand</b>	Einverständniserklärung des Patienten gemäß GenDG Bei GKV-Versicherung Überweisungsschein Labor (Ü10)
<b>Anforderung</b>	DPYD-GEN (OMIM*612779), DPD-Mangel (OMIM#274270)
<b>Untersuchungsdauer</b>	ca. 5 Arbeitstage (Analyse 2x pro Woche)

## Allgemeine Hinweise

Grundsätzlich gilt lt. Gendiagnostikgesetz (GenDG) im Rahmen einer Analyse des DPYD-Gens bzgl. einer Stoffwechselstörung das Angebot einer (fachgebundenen) genetischen Beratung. Eine molekulargenetische DPD-Diagnostik kann jedoch als wichtiger Bestandteil einer differenzierten onkologischen Therapie durch die behandelnde Ärztin/ den Arzt mit Einwilligung des Patienten veranlaßt werden. Wenn eine relevante DPYD-Mutation festgestellt wurde, muß der Patientin/ dem Patienten eine genetische Beratung angeboten werden (Dokumentation empfohlen).

Alle Informationen und Begleitformulare zur Diagnostik finden Sie auch zum Download oder Ausdruck im Internet auf unserer Homepage. Die Labor-Fachinformationen können Sie auch als gedruckte Versionen über unser Sekretariat anfordern.

Bei Rückfragen und Anregungen stehen wir gern zur Verfügung.

Telefon +49-(0)40/30955-656 (Fax.: -235)  
email: sekretariat-genetik@fennerlabor.de  
homepage : <https://www.fennerlabor.de>



### Dr. med. Ernst Krasemann

FA für Humangenetik  
Tel.: +49(0)40/30955-430  
Email: [ekrasemann@fennerlabor.de](mailto:ekrasemann@fennerlabor.de)



### Dr. med. Ellen Jessen

FÄ für Humangenetik,  
Psychosomatische Grundversorgung  
Tel.: +49(0)40/30955-555  
Email: [ejessen@fennerlabor.de](mailto:ejessen@fennerlabor.de)



### Dr. med. Christiane Kling

FÄ für Allgemeinmedizin  
FÄ für Humangenetik  
Tel.: +49(0)40/30955-656  
Email: [ckling@fennerlabor.de](mailto:ckling@fennerlabor.de)

Dr. med. Claus Fenner  
Dr. med. Thomas Fenner  
Dr. med. Ernst Krasemann  
Dr. med. Ines Fenner  
Prof. Dr. med. Holger Andreas Elsner  
Prof. Dr. med. Jörg Steinmann  
Dr. med. Carmen Lensing  
PD Br. med. Moritz Hentschke  
Dr. med. Ellen Jessen  
Dr. med. Christiane Kling  
Birgit Finke  
Dr. med. Daniel Lehnhoff  
Dr. med. Caroline Fenner  
Dr. med. Claudia Schnabel

### In Kooperation mit:

Dr. med. Hans-Joachim Günzl  
Dermatologie, Pathologie  
Dr rer. nat. Eckart Schnakenberg  
Pharmako- und Toxikogenetik