

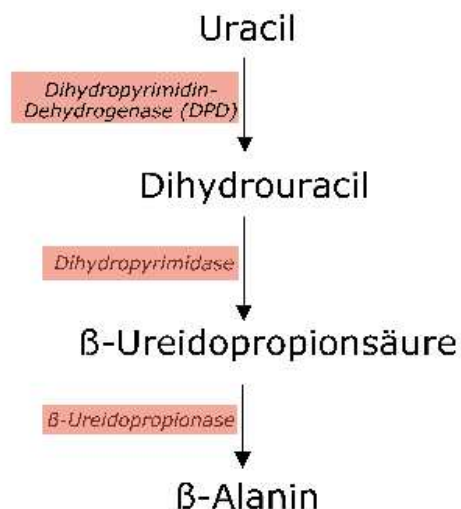


## Medikamentenempfindlichkeit – 5'-Fluorouracil-Toxizität (MIM 274270)

### Wissenschaftlicher Hintergrund / Genetik

Gegen Malignome wie Darm-, Brust-, Ovarial-, ZNS- und Hauttumoren wird das Cytostatikum 5'-Fluorouracil (5'-FU, Efudix<sup>®</sup>, Neofluor<sup>®</sup>, Onkofluor<sup>®</sup>, Ribofluor<sup>®</sup>, Verrumal<sup>®</sup>) oder sein Derivat Capecitabin (Xeloda<sup>®</sup>) therapeutisch eingesetzt. Diese Wirkstoffe werden anstatt Uracil in RNA eingebaut und hemmen damit mehrere Enzyme, u.a. die Thymidilatsynthetase. Auf diese Art wird das Zellwachstum besonders bei rasch wachsenden Geweben unterdrückt.

3-5% der Bevölkerung weisen eine Unverträglichkeit gegenüber 5'-FU-Verbindungen auf, die sich als Fieber, Diarrhö, Stomatitis, Leukopenie und Thrombozytopenie bis hin zur Panzytopenie äußern kann. Über Todesfälle wurde ebenfalls schon berichtet. Es ist bekannt, dass Defekte des Gens der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) in 1p22 solche Unverträglichkeiten hervorrufen. Uracil wird über drei enzymatische Schritte abgebaut, deren erster und geschwindigkeitsbestimmender durch die DPD katalysiert wird (siehe Grafik). Eine Reduktion der Aktivität dieses Enzyms führt zu einem unvollständigen Abbau von 5'-FU und damit zu toxischen Wirkungen.



Sowohl heterozygote als auch homozygote Gendefekte resultieren in einer partiellen Defizienz der DPD und damit in klinisch bedeutsamen toxischen Erscheinungen bei der Gabe von 5'-Fluorouracil-Verbindungen. Bei heterozygoten Personen sollte die individuelle Pharmakokinetik ermittelt werden und ggf. eine reduzierte Dosis festgelegt werden. Bei homozygoten Personen sollten Alternativen eingesetzt

werden. Die am weitest häufigste beobachtete Mutation ist die Exon 14-Skipping-Mutation des DPD-Gens (MIM 274270.0001).

## **Methodik, Vorgehen und Dauer der Untersuchung**

DNA-Isolierung aus einer Blutprobe, Polymerase-Kettenreaktion und nachfolgende direkte Sequenzierung. Nachweis / Ausschluss der Exon 14-Skipping-Mutation. Es wird damit die weitaus häufigste bekannte Mutation erfasst.

## **Material**

2 ml EDTA-, Citrat- oder Heparin-Blut.

## **Indikation zur Untersuchung**

Vor Einsatz von 5`-FU und seiner Derivate. Bei familiärer Belastung.

## **Kosten der Untersuchung**

Die Kosten berechnen sich nach den EBM-Ziffern 172, 4977, 4982 und 4984 bzw. nach den GOÄ-Ziffern 80, 3920, 3922 und 3926. Die Abrechnung erfolgt mit Überweisungsschein oder mit einem privaten Untersuchungsauftrag.

## **Literatur**

- Chen J-M et al. Hum Genet 109: 245-52 (2001).
- Van Kuilenberg ABP et al. Hum Genet 104: 1-9 (1999).
- Van Kuilenberg ABP et al. Clin Cancer Res 6: 4705-4712 (2000).
- Van Kuilenberg ABP et al. Clin Cancer Res 7: 1149-1153 (2001).
- Vreken P et al. J Inher Metab Dis 19: 645-654 (1996).