

Pharmakogenetische Diagnostik zur Dosisanpassung von Chemotherapeutika

In der Tumorthherapie werden viele Chemotherapeutika eingesetzt, oft mit sehr unangenehmen Nebenwirkungen, die bei dem einen Patienten nur schwach, bei dem Anderen sehr stark ausfallen. Das liegt daran, dass der Abbau der Substanzen durch genetisch bedingt veränderte Enzymaktivitäten gestört sein kann. So kann es vorkommen, dass bei Patienten mit verlangsamtem Arzneimittelmetabolismus unter Standarddosierung des Medikaments schwere bis lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten. Bei Patienten mit gesteigertem Arzneimittelmetabolismus ist das Medikament hingegen nicht ausreichend wirksam.

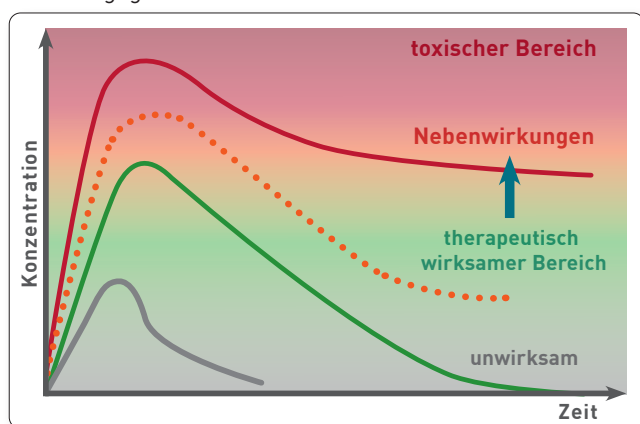


Abb. 1 Konzentrations-/Zeitverlauf eines Wirkstoffes. Unterschiedliche Enzymaktivitäten bedingen verschieden hohe Plasmakonzentrationen eines Wirkstoffes, (— normale, ••••• verminderte, — stark reduzierte / keine, — ultraschnelle Enzymaktivität).

Ziel der Pharmakogenetik ist es, durch Untersuchung von entsprechenden Genvarianten, Voraussagen über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln zu machen und damit eine individualisierte Pharmakotherapie zu ermöglichen.

Die Dosis des Chemotherapeutikums kann entsprechend vor Therapiebeginn durch die Untersuchung der nachfolgenden Genvarianten angepasst und schwerwiegende Nebenwirkungen vermieden werden.

Wir weisen darauf hin, dass bei Therapiebeginn trotz Testung der Genvarianten, die in den jeweiligen Fachinformationen empfohlenen Sicherheitsmaßnahmen und Untersuchungen zu beachten sind.

TPMT-Genanalyse

Thiopurin-Toxizität durch Azathioprin, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin

Indikation: akute Leukämie, chronisch entzündliche Darm-erkrankungen, andere Autoimmunerkrankheiten wie Rheumatoide Arthritis, zur Vorbeugung der Abstoßungsreaktion nach allogener Organtransplantation

Mechanismus: Einbau der aktiven Metabolite in die Erbsubstanz; Hemmung der Zellteilung → Inaktivierung der Metabolite durch Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT)

Prävalenz Europäer: 0,3 % homozygote (komplette TPMT-Defizienz), 10 % heterozygote Genträger (partielle TPMT-Defizienz)

Nebenwirkungen: Myelosuppression, Anämie, Leukopenie, Pankreatitis

Konsequenz: komplette TPMT-Defizienz → Thiopurin-Therapie kontraindiziert oder erhebliche Dosisreduktion, partielle TPMT-Defizienz → Dosisreduktion erwägen

Arzneimittelinteraktionen: Aminosalicylate wie Sulfalazin (Inhibitor von TPMT)

UGT1A1-Genanalyse

Irinotecan (CPT11)-Toxizität

Indikation: metastasiertes kolorektales Karzinom, metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas

Mechanismus: Uridin-Diphosphat-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) glukuronidiert den zytotoxisch wirksamen aktiven Metaboliten SN38 in den inaktiven Metaboliten

Prävalenz Europäer: 11% homozygote (Langsam-Metabolisierer), 50% heterozygote Genträger (Intermediär-Metabolisierer)

Nebenwirkungen: schwere Neutropenie, Diarrhö, Anämie, Thrombopenie

Konsequenz: UGT1A1-Langsam-Metabolisierer → geringere Anfangsdosis, besonders bei Dosen über 180 mg/m² Körperoberfläche, Dosissteigerung bei guter Verträglichkeit in Abhängigkeit der Neutrophilenzahl

Substrate von UGT1A1: Bilirubin (Indikation: Morbus Meulengracht!), Didanosin, Lamivudin, Lamotrigin, Nevirapin, Paracetamol, Stavudin

Arzneimittelinteraktionen: Clozapin, Johanniskraut, Rifampicin

DPYD-Genanalyse

5-Fluorouracil (5-FU)-Toxizität, Capecitabin oder Tegafur

Indikation: verschiedene Tumorarten wie kolorektales Karzinom, Mammakarzinom, Magenkarzinom, Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich

Mechanismus: 5-FU (Pyrimidinanalog) wird bei der Zellteilung als „falscher“ DNA-Baustein eingebaut, wodurch die Erbinformation nicht mehr vervielfältigt wird, Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPYD) baut ca. 80% des 5-FU ab

Prävalenz Europäer: 12 % heterozygote (partielle DPYD-Defizienz), 0,06 % homozygote Genträger (komplette DPYD-Defizienz)

Nebenwirkungen: schwere Neutropenie, Neurotoxizität, schwere Diarrhöe, Stomatitis

Konsequenz: komplette DPYD-Defizienz → Therapie kontraindiziert, partielle DPYD-Defizienz → Reduktion der Anfangsdosis, sukzessive Dosissteigerung unter therapeutischer Arzneimittelüberwachung (TDM *Therapeutic Drug Monitoring*)

Haben Sie Fragen? Unser Service Team beantwortet sie gerne unter +49 (0)30 770 01-220.

MTHFR-Genanalyse

Methotrexat (MTX)-Unverträglichkeit

Indikation: Hochdosistherapie z.B. von akuter lymphatischer Leukämie, Niedrigdosistherapie bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis oder Morbus Crohn

Mechanismus: MTX hemmt die Methylentetrahydrofolat-Reduktase MTHFR (Homocystein → Methionin) durch die Hydrierung von Folsäure

Prävalenz Europäer: C677T (10 % homozygot bzw. 40 % heterozygote Genträger mit nur 35 bzw. 60 % Rest Enzymaktivität)

Nebenwirkungen: Thrombozytopenie, Leukopenie, Diarrhö, Stomatitis, Hyperhomocysteinämie (Risikofaktor für atherosklerotische Gefäßveränderungen, venöse Thrombosen)

Konsequenz: reduzierte MTX Initialdosis; Dosissteigerung in Abhängigkeit der Verträglichkeit

Arzneimittelinteraktionen: Acetylsalicylsäure, Ciprofloxacin, Cotrimaxol

CYP2C8-Genanalyse

Paclitaxel-Unverträglichkeit

Indikation: Bronchial-, Pankreas-, Prostata-, Mamma-/Ovarialkarzinom

Mechanismus: Störung der Zellteilung → Hemmung der Vermehrung der Tumorzellen

Frequenz Europäer: 2 % homozygote (Langsam-Metabolisierer), 13 % heterozygote Genträger (Intermediär-Metabolisierer)

Nebenwirkungen: Alopezie, gastrointestinale Störungen (Nausea, Vomitus, Diarrhö, Mucositis), Neutropenie, Thrombozytopenie, periphere Neuropathie

Konsequenz: Langsam-Metabolisierer → reduzierte Paclitaxel Initialdosis; Dosissteigerung in Abhängigkeit der Verträglichkeit

Substrate von CYP2C8: Statine (Simvastatin, Fluvastatin), Analgetika (Diclofenac, Ibuprofen), usw.

Arzneimittelinteraktionen: Clozapin, Gemfibrozil (starker Inhibitor von CYP2C8), Rifampicin (starker Induktor von CYP2C8)

Pharmakogenetische Analysen

Gen	Allel / SNP*	dbSNP ID	Medikament
TPMT	*2,*3A, *3B,*3C	rs1800462, rs1800460, rs1142345	Azathioprin, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin
UGT1A1	*28	rs3064744	Irinotecan
DPYD	*2A, *13, c.2846A>T, c.1236G>A	rs3918290, rs55886062, rs67376798, rs56038477	5-Fluorouracil, Capecitabin, Tegafur
MTHFR	c.677C>T, c.1298A>T	rs1801133, rs1801131	Methotrexat
CYP2C8	*3	rs11572080	Paclitaxel

*SNP (Einzelnukleotid-Polymorphismus)

Material

2 ml EDTA-Blut

Der Transport ins Labor ist nicht zeitkritisch und kann per Postversand erfolgen. Für die genetische Untersuchung benötigen wir die Einverständniserklärung des Patienten.

Abrechnung

Diese Untersuchungen werden bei gegebener Indikation von den privaten Krankenkassen erstattet.

Gesetzlich Versicherte können diese Leistungen als Selbstzahler anfordern.

[Ausnahmen im EBM: DPYD: GOP 32867; UGT1A1: GOP 32868]

Literatur

- Fachinformationen der Arzneimittel
- Swen et al. (2011): Pharmacogenetics: From Bench to Byte-An Update of Guidelines. Clinical pharmacology & Therapeutics 89(5):662-673.
- Deufel et al. (2004): Richtlinie: labormedizinische Diagnostik bei der Therapie mit TPMT (Thiopurin-S-Methyltransferase) -abhängigen Pharmaka. J Lab med 28(6):477-482.
- Lazar und Jetter (2008): Pharmakogenetik in der Onkologie: 5-Fluorouracil und die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase. Dtsch Med Wochenschr. 133:1501-4.
- Côte et al. (2007): UGT1A1 Polymorphism Can Predict Hematologic Toxicity in Patients Treated with Irinotecan. Clin Cancer Res 13(11): 3269-3275.
- Hider et al. (2007): The pharmacogenetics of methotrexate. Review. Rheumatology 46:1520-1524.
- Dai et al. (2001): Polymorphisms in human CYP2C8 decrease metabolism of the anticancer drug paclitaxel and arachidonic acid. Pharmacogenetics 11(7):597-607.
- 'The Pharmacogenomics Knowledgebase' (<https://www.pharmgkb.org/>), Dosierungsempfehlungen anhand des Genotyps
- Positionspapier der DGH0: Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) -Testung vor Einsatz von 5-Fluorouracil, Capecitabin und Tegafur, Juni 2020
- Rote Hand Brief: 5-Fluorouracil- (i.v.), Capecitabin- und Tegafur-haltige Arzneimittel, Juni 2020
- Rote Hand Brief: Irinotecan (UGT1A1-Langsammetabolisierer). Dezember 2021