

Gentest vermeidet Nebenwirkungen

5-Fluorouracil (5-FU) ist ein stark wirksames, potenziell aber hochgiftiges Zytostatikum. Schwere Nebenwirkungen sind häufig auf Defekte eines Enzyms mit dem sperrigen Namen Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) zurückzuführen. Rund 100 Todesfälle pro Jahr könnten durch einen Gentest vor Therapiebeginn vermieden werden.

Mutationen im DPD-Gen können zu Funktionsverlusten mit stark verzögertem Abbau von 5-FU führen. Die DPD reduziert nämlich normalerweise 5-FU zu Dihydro-Fluorouracil und inaktiviert es dadurch. Bei einem Mangel oder Defekt des Enzyms fallen die 5-FU-Spiegel extrem langsam ab, es kommt zu einer sehr hohen AUC („area under concentration time curve“). Die Folge können schwerste Nebenwirkungen sein: Kommt es nach protokollgerechter Durchführung einer 5-FU-haltigen Therapie zu starkem Abfall der Blutkörperchen (Leuko- und Thrombozytopenie) oder Haarausfall, was normalerweise unter 5-FU kaum geschieht, oder auch zu schweren Schleimhautentzündungen, die unter anderem mit ausgeprägten Durchfällen einhergehen, so ist eine Störung des 5-FU-Abbaus anzunehmen. Etwa 60% dieser Toxizitäten gehen auf Defekte der DPD zurück.

Die meisten der bisher bekannt gewordenen Mutationen sind extrem selten, aber eine davon, das so genannte Exon-14-Skipping, wird bei jedem dritten Patienten mit schwersten 5-FU-Toxizitäten gefunden. Es handelt sich hierbei um eine Punktmutation, die den Verlust eines ganzen Exons zur Folge hat. Der Verlauf kann bei homozygoten Fällen dramatisch sein, wie folgende Kasuistik zeigt:

Eine 48-jährige Patientin mit Mammakarzinom erhielt nach Tumorsektion im Stadium pT2 ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen eine adjuvante Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil (CMF). Schon nach Verabreichung des ersten Zyklus entwickelte sie eine akute Knochenmarksaplasie mit schwerster Lungenentzündung und verstarb trotz Gabe von Breitspektrumantibiotika und Granulozyten-Wachstumsfaktor sowie Intensivtherapie nach zwölf Tagen unter dem Bild eines Multiorganversagens.

Bei heterozygoten Mutationsträgern ist der Verlauf in der Regel weniger rasch, kann aber unerkannt ebenfalls zum Tod führen. Besonders tragisch ist dies, wenn es sich wie im geschilderten Fall um eine

adjuvante Therapie handelt, die Patienten also durch die Operation potenziell geheilt sind und die Chemotherapie nur angewendet wird, um das Risiko für ein Rezidiv zu vermindern.



Durchführung von Gentests mittels PCR

Der Exon-14-Skipping-Test kann in solchen Fällen den entscheidenden lebensrettenden Hinweis liefern. Um das Risiko für derart dramatische Ausgänge zu vermindern, ist es sinnvoll, den Test vor jeder Erstbehandlung mit 5-FU durchzuführen. Erneute Testungen zu späteren Zeitpunkten sind nicht nötig, da die genetische Variante, sofern überhaupt vorhanden, von Geburt an lebenslanglich besteht. Die Toxizitäten treten bei Mutationsträgern sowohl bei Infusions- als auch bei Bolus-Therapieschemata (z.B. Mayo-Schema) auf. Bei Bolusgabe ist das Risiko höher. Die Nebenwirkungen sind auch nicht auf 5-FU selbst beschränkt, sie können ebenso bei oral applizierbaren Vorstufen (z.B. Capecitabin, Tegafur-Uracil) auftreten.

Die entscheidende Frage lautet: Wie viele Menschenleben könnten durch den neuen Test gerettet werden? Geht man davon aus, dass jeder dritten 5-FU-Toxizität die beschriebene Mutation zugrunde liegt, dass umgekehrt jeder zweite Träger schwere Nebenwirkungen erleidet, und dass die Prävalenz der Mutation in der europäischen Bevölkerung 1,37% beträgt, so lässt sich folgende Rechnung aufmachen: Unter den etwa 100.000 Patienten, die in Deutschland jährlich

5-FU-haltige Chemotherapien erhalten, sind rund 1.370 Mutationsträger, von denen wiederum ungefähr die Hälfte, also etwas weniger als 700 Patienten, unter der Behandlung Grad-3/4-Toxizitäten erleiden werden. Bei immerhin 15% dieser Betroffenen ist mit einem letalen Ausgang zu rechnen, d.h. rund hundert Todesfälle ließen sich jährlich verhindern, wenn alle Patienten vor der ersten Behandlung auf eine Exon-14-Skipping-Mutation untersucht würden. Ein Hersteller von 5-FU empfiehlt daher beispielsweise in der Fachinformation für das Präparat:

„... Zur Vermeidung schwerer unerwünschter Wirkungen, die auf das Vorliegen dieser Mutation zurückzuführen sind, wird eine prätherapeutische Testung auf diese Mutation empfohlen. Patienten mit DPD-Mangel sollten nicht oder erst nach Kenntnis ihrer individuellen 5-Fluorouracil-Pharmakokinetik mit 5-Fluorouracil behandelt werden.“

Die DPD-Diagnostik ist durch Patente des National Cancer Institute der USA geschützt. Der synlab-Laborverbund besitzt eine Lizenz zur Durchführung des Tests in Deutschland. Der Test wird nach EBM abgerechnet und belastet als O-III-Leistung bei Verwendung der Ziffern 3488/3495 das Budget des beauftragenden Arztes nicht. Weitere Informationen und Anforderungsscheine unter www.synlab.de „Life Science Group“.

jg

Für weitere Informationen:

Life Science Group der synlab
Ansprechpartner: Dr. Lindauer
Tel. 0961/309-127
Fax 0961/309-155
info@synlab.de
www.synlab.de
Kostenfreie Servicenummer:
08000/796522

Postanschrift:
Medizinisches Fachlabor Weiden
- Life Science Group -
Zur Kesselschmiede 4, 90637 Weiden

Immunchemischer HER-2/neu-Test im Serum

Verbesserte Verlaufskontrolle beim Mammakarzinom

Der Brustkrebsmarker HER-2/neu war bisher nur mit immunhistochemischen oder genetischen Verfahren in Tumorgewebschnitten nachweisbar. Nun steht auch ein automatisierter Bluttest zur Verfügung, der eine bessere Früherfassung von Metastasen verspricht.

Wirklich neu ist „HER-2/neu“ nicht mehr, aber das ist auch nicht der Punkt. „neu“ steht hier für „Neuroblastoma“ und bezeichnet das Tumorgewebe, in dem dieses Onkogen entdeckt wurde. In den 80er Jahren beschrieb Prof. Axel Ullrich, Direktor des Max-Planck-Instituts für Biochemie in München-Martinsried, zahlreiche Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren. Darunter befand sich auch der „Human EGF Receptor“ Typ 2 (HER-2), der inzwischen in der Brustkrebsdiagnostik als wichtiger Marker für die Prognosebeurteilung und Therapiekontrolle gilt.

Einen Steinwurf vom MPI entfernt am Universitätsklinikum München-Großhadern wird die Bedeutung des zirkulierenden HER-2/neu-Proteins im Blut untersucht. „Ich bin eigentlich eher als Kämpferin gegen überflüssige Tumormarkerbestimmungen bekannt“, erklärt Dr. Petra Stieber vom Institut für Klinische Chemie im Interview gleich zur einleitenden Standortbestimmung. „Mit der Messung des zirkulierenden Genprodukts von HER-2/neu haben wir aber offenbar einen Tumormarker in der Hand, der die beiden anderen etablierten Brustkrebsmarker CEA und CA-15-9 sinnvoll ergänzen könnte und der sich dank automatisierter Bestimmung im Erkrankungsverlauf gut verfolgen lässt.“ Der Test wurde im Juli 2003 für den ADVIA Centaur von Bayer auf den Markt gebracht.

Seit 1998 ist auch ein von Ullrich und Mitarbeitern entwickelter monoklonaler Antikörper (Trastuzumab, Handelsname Herceptin®) im Handel, der bei HER-2/neu-positiven Patientinnen einen gezielten Angriff auf eine der vielen Ursachen des Brustkrebses gestattet: Der Antikörper wirkt der übersteigerten Expression des Wachstumsrezeptors entgegen und könnte in Zukunft gerade diesen Patientinnen mit besonders schlechter Prognose helfen. Der Rezeptor ist als großes Protein (185 kD) so in der Zellwand lokalisiert, dass die Wachstumsfaktoren von außen an die Zelle andocken können. Exakt diese extrazelluläre Domäne löst sich teilweise ab, gelangt ins Blut und kann deshalb im Serum bestimmt



Dr. Petra Stieber

werden. Priv.-Doz. Dr. Rainer Neumann, klinischer Projektleiter bei Bayer, sieht drei Einsatzmöglichkeiten des neuen Tests:

- Prognostische Abschätzung des Erfolgs einer Hormon- oder Chemotherapie,
- Identifizierung von Patientinnen, die auf eine Therapie mit Herceptin ansprechen können,
- Monitoring nach der Therapie, um frühzeitig ein Wiederaufflackern der Krankheit zu erkennen.

Stieber erhofft sich durch die Bestimmung des HER-2/neu-Antigens im Blut wertvolle Informationen für das Monitoring. Seit mehreren Jahren läuft im Klinikum Großhadern eine Nachsorgestudie für Patientinnen mit Brustkrebs. Ziel dieser Studie ist die Klärung der klinischen Bedeutung der frühzeitigen

Entdeckung einer Metastasierung durch die Tumormarkerbestimmung. Parallel zu dieser Studie wird nun auch überprüft, inwieweit HER-2/neu im Blut einen Hinweis darauf geben kann, ob der Tumor HER-2/neu zum Zeitpunkt der beginnenden Metastasierung überexprimiert und somit evtl. auch bei primär negativem HER-2/neu-Status des Tumorgewebes eine Herceptin®-Therapie indiziert sein könnte.

Zur Stellung des HER-2/neu-Proteins im Konzert der übrigen Tumormarker mag Stieber heute noch kein endgültiges Urteil abgeben. Der Marker werde beispielsweise auch bei anderen Tumoren (Leber, Eierstöcke, Pankreas u.a.) sowie bei der Leberzirrhose freigesetzt. Allerdings sei die Betonung des metastasierenden Mammakarzinoms unübersehbar (siehe Grafik). Laufende Studien müssen den Stellenwert des neuen Markers klären, aber Stieber gibt dem Serumtest für HER-2/neu eine „gute Prognose“. ■

gh

Automatisierte Bestimmung auf dem ADVIA Centaur von Bayer Vital.

