

# Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Aktivität und 5-Fluorouracil Toxizität

## Risikobewertung für die Therapie mit 5-FU haltigen Medikamenten

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat für 5-Fluorouracil (5-FU) -haltigen Zytostatika (5-FU, Capecitabin und Tegafur) die Empfehlung ausgesprochen, eine prätherapeutische Untersuchung auf DPD-Defizienz durchzuführen [1]. Diese ist sowohl von dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) [2] als auch von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie (DGHO) in einem Positionspapier übernommen worden [3]. Weiterhin finden sich entsprechende Hinweise in den aktualisierten Fachinformationen der jeweiligen Medikamente.

Abbildung 1A

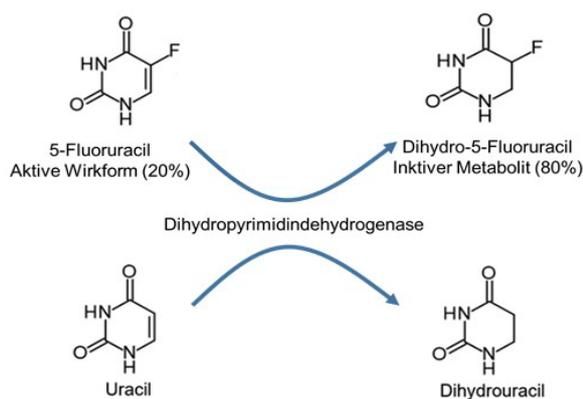


Abbildung 1B

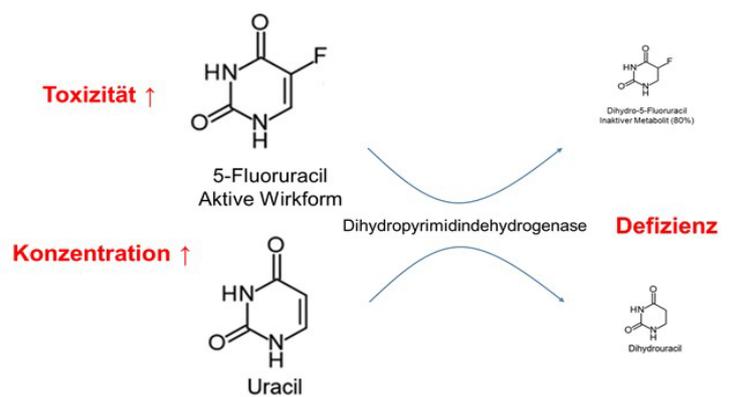


Abbildung 1: Metabolisierung von 5-FU/Uracil (Abbildung 1A) und Einfluss einer DPD-Defizienz (Abbildung 1B)

## Klinischer Hintergrund

5-FU-haltige Arzneimittel gehören zu den am häufigsten eingesetzten Zytostatika in der systemischen Tumorthherapie. Bei einem Teil der Patienten können schwere, lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten und die Therapie-assoziierte Letalität liegt bei 0,2 – 1,0% [3]. Eine Ursache schwerer Nebenwirkungen ist der genetisch bedingte Mangel an Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), welches *in vivo* den enzymatischen Abbau und damit die Inaktivierung von FU bewirkt. Solche DPD-Genvarianten mit verminderter Enzymaktivität finden sich bei Kaukasiern in einer Häufigkeit von bis zu 9% [3]; hier ist eine Dosisreduktion von 5-FU -haltigen Medikamenten zu empfehlen. Ein vollständiger Mangel ist mit ca. 0,5% deutlich seltener [3]; allerdings ist der komplette Aktivitätsverlust sehr stark mit schweren bis tödlichen Nebenwirkungen assoziiert und auf die Gabe von 5-FU-haltigen Medikamenten sollte ganz verzichtet werden. Für die prätherapeutische Analytik stehen sowohl geno- als auch phänotypische Methoden zur Verfügung.

## DPD-Genotypisierung (vor Start der Therapie)

Durch die PCR-basierte Bestimmung der **vier häufigsten Genvarianten** kann ein **DPD-Aktivitäts-Score** ermittelt werden, der Grundlage einer Risiko-adaptierten personalisierten Therapieplanung ist (Tabelle 1). Durch eine Genotyp-ge-

gesteuerte Dosisanpassung kann die Rate der 5-FU induzierten Letalität signifikant gesenkt werden [1]. Bei der Genotypisierung müssen die Bestimmungen des Gendiagnostikgesetzes (ärztliche Aufklärung und schriftliche Einwilligung des Patienten) berücksichtigt werden.

Tabelle 1: Zusammenhang von Genotypisierung und Aktivitäts-Score (modifiziert nach [3]).

	<b>*2A (c.1905+1G&gt;A) Exon14 Skipping</b>	<b>*13 (c.1679T&gt;G)</b>	<b>*13 (c.2846A&gt;T)</b>	<b>Haplotyp B3 (c.1129- 5923C&gt;G) (c.1236G&gt;A)</b>	<b>*1 (Wildtyp)</b>
<b>*2A (c.1905+1G&gt;A) Exon14 Skipping</b>	0	0	0,5	0,5	1
<b>*13 (c.1679T&gt;G)</b>	0	0	0,5	0,5	1
<b>*13 (c.2846A&gt;T)</b>	0,5	0,5	0,5 <sup>b</sup>	0,5 <sup>b</sup>	1,5
<b>Haplotyp B3 (c.1129-5923C&gt;G)<sup>a</sup> (c.1236G&gt;A)<sup>a</sup></b>	0,5	0,5	0,5 <sup>b</sup>	0,5 <sup>b</sup>	1,5
<b>*1 (Wildtyp)</b>	1	1	1,5	1,5	2

<sup>a</sup> obligat gekoppelte Mutationen  
<sup>b</sup> eine sichere Festlegung auf einen Aktivitäts-Score von 0,5 ist schwierig und erfordert eine zusätzliche Phänotypisierung [4]

### DPD-Phänotypisierung (vor Start der Therapie)

Alternativ zur Genotypisierung kann auch das Abbauprodukt **Uracil im Plasma** untersucht werden, da es bei DPD-Mangel zu einer erhöhten steady state Konzentration kommt (Abbildung 1). Eine prätherapeutische Uracil-Konzentration von >16 µg/L ist prädiktiv für eine zu erwartende, schwere 5-FU Toxizität. Bei Uracil-Konzentrationen zwischen 13,9-16 µg/L sind toxische Effekte möglich. Die Sensitivität der Phänotypisierung scheint der einer PCR-basierten Genotypisierung überlegen zu sein [5], allerdings sind präanalytische Vorgaben strikt zu beachten, da es sonst zu falsch positiven Ergebnissen kommen kann [6]. Eine prospektive klinische Studie, welche die Reduktion einer 5-FU Toxizität in Abhängigkeit zu Ergebnissen einer Phäno- bzw. Genotypisierung vergleicht, ist allerdings noch nicht verfügbar.

### Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von 5-FU (unter Therapie)

Das TDM ist wegen der komplexen Pharmakokinetik von Prodrugs (Capecitabin und Tegafur) nur bei 5-FU sinnvoll. Hierbei wird der Plasmaspiegel unter laufender 5-FU-Dauerinfusion als „Fläche unter der Kurve“ (Area Under the Curve /AUC) bestimmt. In mehreren unabhängigen klinischen Studien wurde ein therapeutischer Zielbereich von 20 – 30 mg<sup>\*</sup>h/L festgelegt [7]. Der AUC-Wert lässt sich aus der im „steady state“ gemessenen 5-FU-Plasmakonzentration (C<sub>ss</sub>) und der Infusionsdauer (Ti) nach folgender Formel berechnen:  $AUC (mg^*h/L) = C_{ss} (mg/L) * Ti (h)$   
 Wenn der AUC-Wert im Zielbereich liegt, ergibt sich eine optimale Effektivität und Sicherheit der Therapie, d.h. eine möglichst hohe Wirkungsrate mit möglichst wenigen Nebenwirkungen [8,9].

### Befundbewertung

Bei **vollständigem DPD-Mangel** ist eine Behandlung mit 5-FU-, Capecitabin- oder Tegafur-haltigen Arzneimitteln kontraindiziert. Bei **partielltem DPD-Mangel** ist eine Dosisreduktion zu erwägen. Eine regelmäßige Überwachung der 5-FU

Konzentrationen im Blut (Therapeutisches Drug Monitoring, TDM) und ggf. Dosis-Adaptation kann die klinischen Ergebnisse bei Patienten verbessern.

Tabelle 2: Handlungsempfehlung in Abhängigkeit zu dem jeweiligen Aktivitäts-Score [3]

Aktivitäts-Score	Handlungsempfehlung
0 <sup>a</sup>	5-FU oder Prodrug <b>vermeiden</b>
0,5	5-FU oder Prodrug <b>vermeiden</b>
	oder <b>stark reduzierte</b> Initialdosis mit TDM <sup>b</sup>
1	Initialdosis von 5-FU oder Prodrug auf <b>50% reduzieren</b>
	gefolgt von toxizitätsadaptierter Dosiserhöhung, ggf. TDM <sup>b</sup>
1,5	Initialdosis von 5-FU oder Prodrug auf <b>25-50% reduzieren</b>
	gefolgt von toxizitätsadaptierter Dosiserhöhung, ggf. TDM <sup>b</sup>
2	<i>Therapie wie geplant</i>
	<i>TDM empfohlen<sup>b</sup></i>

<sup>a</sup>Aktivitäts-Score gemäß Genotypisierung (Tabelle 1) oder Uracil-Plasmakonzentration >16 ng/ml.

<sup>b</sup>Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) ist nur bei 5-FU sinnvoll

### Das Wichtigste auf einen Blick

Das Screening einer DPD-Defizienz wird vor Verabreichung einer 5-F- haltigen Medikation von mehreren Fachgesellschaften empfohlen. Die PCR-basierte Genotypisierung hat im Vergleich zur Phänotypisierung eine geringere diagnostische Sensitivität. Bei der Phänotypisierung (Konzentrationsmessung von Uracil im Plasma) sind die Präanalytik-Vorgaben strikt einzuhalten. Bei verminderter DPD-Aktivität ist eine Dosisreduktion und ggf. TDM von 5-FU zu empfehlen. Bei fehlender DPD-Aktivität sollte auf 5-FU zugunsten einer alternativen Chemotherapie verzichtet werden.

## Präanalytik

### DPD-Genotypisierung: EDTA-Vollblut

**Uracil-Spiegelbestimmung:** EDTA-Vollblut nach der Blutentnahme umgehend zentrifugieren und Plasma tiefgefroren einsenden. In der Vollblutprobe steigt die Konzentration von Uracil kontinuierlich an, da es *in vitro* durch Uridin-Phosphorylase (zellgebundenes Enzym) aus der Vorstufe Uridin freigesetzt wird. Um zirkadiane Schwankungen und alimen-täre Einflüsse zu minimieren, wird eine morgendliche Nüchtern-Blutabnahme empfohlen [6, 10].

**5-FU-Spiegelbestimmung:** Blutabnahme von EDTA-Vollblut bei laufender 5-FU Infusion im „steady state“. Probe nach der Blutentnahme umgehend zentrifugieren und Plasma tiefgefroren einsenden.

## Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung

<b>Probenmaterial: DPD-Genotypisierung</b>		1 ml EDTA Vollblut			
<b>Probenmaterial: Uracil-Spiegelbestimmung</b>		0,5 ml EDTA Plasma tiefgefroren			
<b>Probenmaterial 5-FU-Spiegelbestimmung</b>		0,5 ml EDTA Plasma tiefgefroren			
<b>Methode: DPD-Genotypisierung</b>		PCR			
<b>Methode: Uracil- und 5-FU-Spiegelbestimmung</b>		HPLC-Massenspektrometrie			
	<b>EBM</b>		<b>GOÄ</b>	<b>1-fach</b>	<b>1,15-fach</b>
<b>DPD-Genotypisierung</b>	32867*	€ 110,40	3920/3922/4x3924	€ 151,56	€ 174,29
<b>Uracil</b>	32314	€ 43,00	4078/4079	€ 53,62	€ 61,66
<b>5-FU</b>	32314	€ 43,00	4078/4079	€ 53,62	€ 61,66
<b>Budgetbefreiungsziffer</b>					

\*GOP ab dem 01.10.2020 zunächst extrabudgetär gültig [11]

**Autoren:** Prof. Dr. P. Findeisen, Dr. K. Bode

### Literatur:

- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-article-31-referral-ema-recommendations-dpd-testing\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-article-31-referral-ema-recommendations-dpd-testing_en.pdf)
- [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/a-f/fluorouracil-neu.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/fluorouracil-neu.html)
- [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positionspapier-2020-konsens\\_logos\\_final.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positionspapier-2020-konsens_logos_final.pdf)
- Lunenburg et al.: Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) Guideline for the Gene-Drug Interaction of DPYD and Fluoropyrimidines. Eur J Hum Genet 28:508-517, 2020
- Pallet et al. A comprehensive population-based study comparing the phenotype and genotype in a pretherapeutic screen of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. Br J Cancer. 2020 Sep;123(5):811-818.
- Jacobs et al. Pronounced between-subject and circadian variability in thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase enzyme activity in human volunteers. Br J Clin Pharmacol . 2016 Sep;82(3):706-16.
- Kaldate et al. Modeling the 5-fluorouracil area under the curve versus dose relationship to develop a pharmacokinetic dosing algorithm for colorectal cancer patients receiving FOLFOX6 The Oncologist 2012;17:296-302
- Deenen et al.: Upfront Genotyping of DPYD\*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. J Clin Oncol 34:227-234, 2016.
- Yang et al. Individual 5-Fluorouracil Dose Adjustment via Pharmacokinetic Monitoring Versus Conventional Body-Area-Surface Method: A Meta-Analysis. Ther Drug Monit 2016;38:79-86.
- Henricks et al. Food-effect study on uracil and dihydrouracil plasma levels as marker for dihydropyrimidine dehydrogenase activity in human volunteers. Br J Clin Pharmacol (2018) 84 2761-2769
- [https://www.kbv.de/html/1150\\_48070.php](https://www.kbv.de/html/1150_48070.php)

**Ihr Ansprechpartner:**  
**Prof. Dr. med. Peter Findeisen**  
**Facharzt für Laboratoriumsmedizin**  
 E-Mail: [peter.findeisen@labor-limbach.de](mailto:peter.findeisen@labor-limbach.de)  
 Telefon: +49 6221 3432-442