

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)-haltige 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 und Medizinische Onkologie (DGHO) in einem Positionspapier übernommen worden [3]. Weiterhin finden sich entsprechende Hinweise in den aktualisierten Fachinformationen der jeweiligen Medikamente.

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 therapieassoziierte Letalität liegt bei 0,2 bis 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 ver-

Das Wichtigste auf einen Blick

Das Screening einer DPD-Defizienz wird vor Verabreichung einer 5-FU-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.

minderter 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

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

Literatur:

- 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.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positionspapier-2020-konsens_logos_final.pdf
- Lunenborg CATC, van der Wouden CH, Nijenhuis M et al.: Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) Guideline for the Gene-Drug Interaction of DPYD and Fluoropyrimidines. Eur J Hum Genet 2020; 28: 508-517.
- Pallet N, Hamdane S, Garinet S et al.: A comprehensive population-based study comparing the phenotype and genotype in a pretherapeutic screen of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. Br J Cancer 2020; 123 (5): 811-818.
- Jacobs BAW, Deenen MJ, Pluim D et al.: Pronounced between-subject and circadian variability in thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase enzyme activity in human volunteers. Br J Clin Pharmacol 2016; 82 (3): 706-16.
- Kaldate RR, Haregewoin A, Grier CE 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. Oncologist 2012; 17 (3): 296-302.
- Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A et al.: Upfront Genotyping of DPYD^{2A} to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. J Clin Oncol 2016; 34 (3): 227-234.
- Yang R, Zhang Y, Zhou H 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 LM, Jacobs BAW, Meulendijks D 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 (12): 2761-2769.
- https://www.kbv.de/html/1150_48070.php

Stand: Dezember/2020

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Müller Mustermann
Spezifikation
Spezifikation
 E-Mail: mueller.mustermann@muster.de
 Telefon: 123 456789

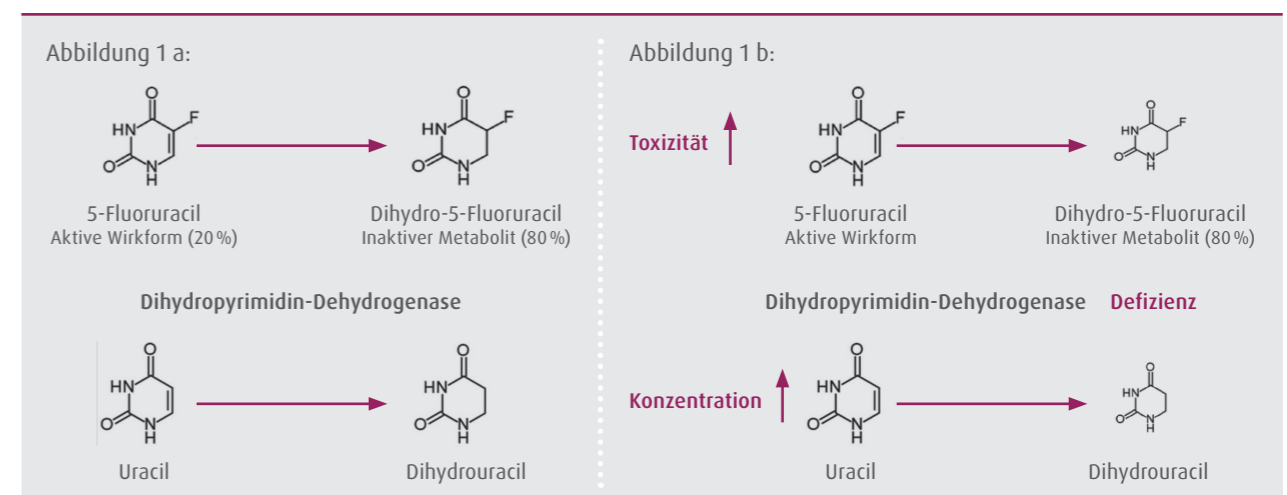


Abbildung 1: Metabolisierung von 5-FU/Uracil (Abbildung 1 a) und Einfluss einer DPD-Defizienz (Abbildung 1 b)

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

DYPD-Allelvariante	*2A (c.1905+1G>A) Exon14 Skipping	*13 (c.1679T>G)	*13 (c.2846A>T)	Haplotyp B3 (c.1129-5923C>G) (c.1236G G>A)	*1 (Wildtyp)
*2A (c.1905+1G>A) Exon14 Skipping	0	0	0,5	0,5	1
*13 (c.1679T>G)	0	0	0,5	0,5	1
*13 (c.2846A>T)	0,5	0,5	0,5 [#]	0,5 [#]	1,5
Haplotyp B3 (c.1129-5923C>G) (c.1236G>A)	0,5	0,5	0,5 [#]	0,5 [#]	1,5
*1 (Wildtyp)	1	1	1,5	1,5	2

[#] Eine sichere Festlegung auf einen Aktivitätsscore von 0,5 ist schwierig und erfordert eine zusätzliche Phänotypisierung [4]. Die Handlungsempfehlung in Abhängigkeit von dem jeweiligen Aktivitäts-Score ist der Tabelle 2 zu entnehmen.

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 risikoadaptierten, personalisierten Therapieplanung (Tabelle 1) sowie daraus resultierender Handlungsempfehlung ist (Tabelle 2). Durch eine Genotyp-gesteuerte Dosisanpassung kann die Rate der 5-FU-induzierten Letalität signifikant gesenkt werden [1]. Bei der Genotypisierung müssen die Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes (ärztliche Aufklärung und schriftliche Einwilligung des Patienten) berücksichtigt werden.

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 und 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 von den Ergebnissen einer Phänotypisierung 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^{*}h/l festgelegt [7]. Der AUC-Wert lässt sich aus der im „Steady State“ gemessenen 5-FU-Plasmakonzentration (C_{ss}) und der Infusionsdauer (Ti) nach folgender Formel berechnen:

$$AUC (mg^*h/l) = C_{ss} (mg/l) * Ti (h)$$

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

Aktivitäts-Score	Handlungsempfehlung
0 ^a	5-FU oder Prodrug vermeiden
0,5	5-FU oder Prodrug vermeiden oder stark reduzierte Initialdosis mit TDM ^b
1	Initialdosis von 5-FU oder Prodrug auf 50 % reduzieren gefolgt von toxizitätsadaptierter Dosissteigerung, ggf. TDM ^b
1,5	Initialdosis von 5-FU oder Prodrug auf 25 bis 50 % reduzieren gefolgt von toxizitätsadaptierter Dosissteigerung, ggf. TDM ^b
2	Therapie wie geplant , TDM empfohlen ^b

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

^b Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) ist nur bei 5-FU sinnvoll.

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.

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 alimentäre Einflüsse zu minimieren, wird eine morgendliche Nüchtern-Blutentnahme empfohlen [6, 10].

5-FU-Spiegelbestimmung: Blutentnahme 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

Probenmaterial: DPD-Genotypisierung	1 ml EDTA Vollblut				
Probenmaterial: Uracil-Spiegelbestimmung	0,5 ml EDTA-Plasma, tiefgefroren				
Probenmaterial 5-FU-Spiegelbestimmung	0,5 ml EDTA-Plasma, tiefgefroren				
Methode: DPD-Genotypisierung	PCR				
Methode: Uracil- und 5-FU-Spiegelbestimmung	HPLC-Massenspektrometrie				
	EBM		GOÄ	1-fach	1,15-fach
DPD-Genotypisierung	32867 [*]	€ 120,00	3920/3922/4x3924	€ 151,56	€ 174,29
Uracil	32314	€ 51,90	4078/4079	€ 53,62	€ 61,66
5-FU	32314	€ 51,90	4078/4079	€ 53,62	€ 61,66

^{*} GOP ab dem 01.10.2020 extrabudgetär gültig [11]