

DPD (Dihydropyrimidin-Dehydrogenase)-Testung vor Einsatz von 5-Fluorouracil, Capecitabin und Tegafur

Zum 1. Oktober 2020 wird die Untersuchung auf den genetisch bedingten Mangel des Enzyms DPD als neue Leistung in den EBM aufgenommen. Nach Einleitung eines Risikobewertungsverfahrens hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) für die FU-haltigen Zytostatika Fluorouracil, Capecitabin und Tegafur die Empfehlung ausgesprochen, vor Beginn dieser Therapien einen spezifischen Gentest durchzuführen.

Die Fluoropyrimidine (5-Fluorouracil und seine oralen Prodrugs Capecitabin und Tegafur, die im Körper in Fluorouracil umgewandelt werden) sind die Hauptchemotherapeutika zur Behandlung vieler Krebsarten. Unter der Therapie können bei einem Teil der Patienten schwere bis lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten. Die therapieassoziierte Letalität liegt bei 0,2–1,0% der behandelten Patienten.

Das Risiko für das Auftreten schwerer Nebenwirkungen wird u. a. durch die Anwesenheit eines genetisch bedingten Mangels des Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) hervorgerufen. Dabei werden etwa 30% der schweren Nebenwirkungen vom WHO Grad 3–4 auf einen DPD-Mangel zurückgeführt.

DPD (kodiert durch das *DPYD*-Gen) ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym im Abbau der Fluoropyrimidine zu inaktiven Metaboliten. Bei einem DPD-Mangel kann sich nach der Behandlung mit Fluoropyrimidinen Fluorouracil im Blut anreichern, was dann schwere und lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie Neutropenie, Neurotoxizität, schweren Durchfall

und Stomatitis auslösen kann. Durch die Anwesenheit genetischer Varianten des *DPYD*-Gens unterliegt die individuelle DPD-Aktivität einer großen Schwankung. In der mitteleuropäischen Bevölkerung findet sich ein vollständiger DPD-Mangel bei 0,01–0,5% der Individuen, während bei 3–9% ein partieller DPD-Mangel vorliegt.

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat im April 2020 die Empfehlung ausgesprochen, dass Patienten vor Beginn einer systemischen Behandlung mit 5-Fluorouracil, Capecitabin und Tegafur auf einen DPD-Mangel zu testen sind (1). Eine weitere Empfehlung ist, dass Patienten mit einem bekannten vollständigen DPD-Mangel keine Injektion oder Infusion mit Fluorouracil, kein Capecitabin oder Tegafur, und kein Fluorocytosin erhalten dürfen. Ferner soll bei Patienten mit einem partiellen DPD-Mangel eine reduzierte Anfangsdosis dieser Arzneimittel in Betracht gezogen werden. Die Folgedosen können beim Fehlen schwerer Nebenwirkungen erhöht werden. Zusätzlich wird darauf hingewiesen, dass eine regelmäßige Überwachung der Fluorouracil-Blutspiegel unter kontinuier-



licher Infusion (therapeutisches Drug Monitoring von Fluorouracil) das Behandlungsergebnis verbessern kann.

Die EMA hat auch Empfehlungen zur Flucytosin-Therapie ausgesprochen. Flucytosin wird im Körper zum Teil in Fluorouracil umgewandelt. Eine Testung vor Flucytosin-Behandlungsbeginn wird nicht angeraten, da dieser nicht verzögert werden soll. Bei Auftreten von Nebenwirkungen soll ein Abbruch der Behandlung erwogen werden, sowie eine Testung der DPD-Aktivität.

Die Empfehlungen der EMA sind auch vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in einem Rote-Hand-Brief aufgegriffen worden (2).

Unter Federführung der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) haben wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften aus Deutschland, Österreich und der Schweiz Vorschläge zur Umsetzung der Empfehlungen in einem Positionspapier veröffentlicht (3).

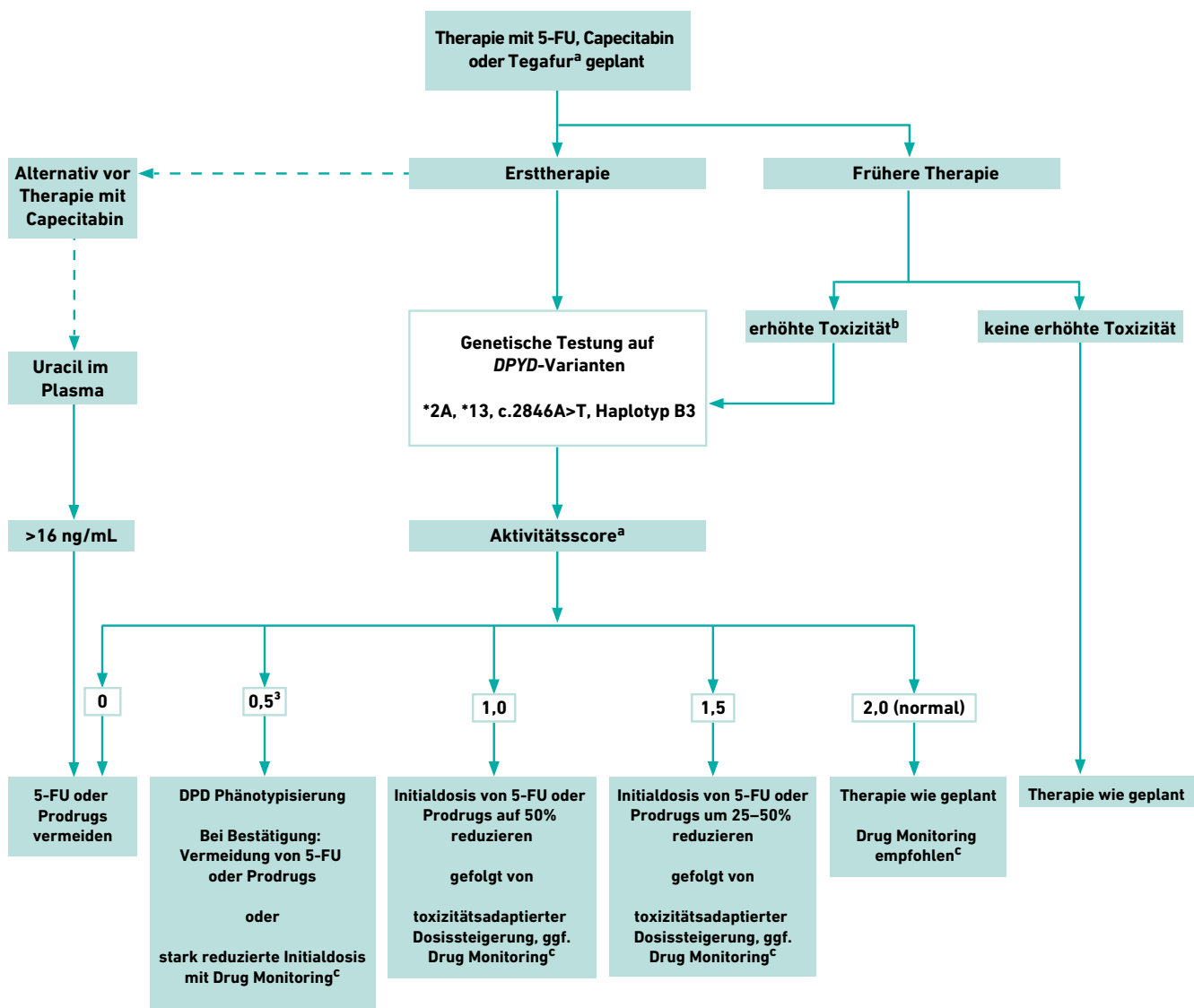


Abb. 1:
Empfehlungen für einen Diagnostik- und Therapiealgorithmus (3)

Nach (3). Die Empfehlungen für einen Diagnostik- und Therapiealgorithmus basieren auf den Empfehlungen der Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update (4), der Dutch Pharmacogenetics Working Group Guideline (5) sowie den Empfehlungen von GPCO-Unicancer und RNPgX aus Frankreich (6).

^a Die Empfehlungen zum Aktivitätsscore-gesteuerten Einsatz von Tegafur erfolgen in Analogie zu 5-FU und Capecitabin, ohne eigene Evidenz zu diesem Arzneimittel.

^b falls auch nach letzter Dosisreduktion noch Toxizitäten aufgetreten sind oder ein Therapiebeginn mit voller Dosis erwogen wird.

^c Drug Monitoring ist nur bei 5-FU sinnvoll.

Danach sollen Patienten vor einer geplanten FU-haltigen Therapie in einem qualitätsgesicherten Verfahren auf die Anwesenheit der vier häufigsten Genvarianten getestet werden, die für einen DPD-Mangel verantwortlich sind (Tab. 1). Das Ergebnis der genetischen Analyse soll der Ermittlung eines DPD-Aktivitätsscores dienen (Tab. 2), welcher dann zu einer Risiko-adaptierten personalisierten Therapieplanung eingesetzt werden soll (Abb. 1). Dabei sollen die individuelle Erkrankungssituation und mögliche Therapiealternativen berücksichtigt werden. Alternativ zur Genotypisierung kann auch das Abbauprodukt Uracil im Plasma untersucht oder alternativ die DPD-Aktivität in Leukozyten bestimmt werden, wobei die Datenlage für diese Verfahren nicht so gut ist, wie für die Genotypisierung. Bei der Genotypisierung müssen die Bestimmungen des Gendiagnostikgesetzes berücksichtigt werden (wie ärztliche Aufklärung und schriftliche Einwilligung des Patienten). In einer Studie konnte durch die genotypgesteuerte Dosisanpassung die Rate 5-FU induzierter Letalität von 10 % auf 0 % gesenkt werden (7).

Literatur:

1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-article-31-referral-ema-recommendations-dpd-testing_en.pdf
2. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/fluorouracil-neu.html
3. https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positions-papier-2020-konsens_logos_final.pdf
4. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM et al.: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. Clin Pharmacol Ther 103:210-216, 2018.
5. Lunenburg ATC, 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 28:508-517, 2020.
6. Lorient MA, Ciccolini J, Thomas F et al.: Dihydropyrimidine Déhydrogenase (DPD) Deficiency Screening and Securing of Fluoropyrimidine-Based Chemotherapies: Update and Recommendations of the French GPCO-Unicancer and RNPgX Networks. Bull Cancer 105:397-407, 2018.
7. Deenen M, Meulendijks D, Cats A et al.: Upfront Genotyping of DPYD*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. J Clin Oncol 34:227-234, 2016.

Allelvariante (rs Bezeichnung in Klammern)	Genotyp (Ref.Seq. NM_000110.3)	Enzymat. Aktivität (4)	Häufigkeit bei Mitteleuropäern	Träger mit ≥1 Allelvariante in % (bei Mitteleuropäern)	Relatives Risiko für schwere Toxizität Konfidenzintervall in Klammern
*1; wildtyp	-	1			
*2A (rs3918290)	c.1905+1G>A Exon14 Skipping	0	0,6 %	0,9–1,5	2,9 (1,8–4,6)
*13 (rs55886062)	c.1679T>G I560S	0	0,1%	0,1–0,2	4,4 (2,1–9,3)
*13 (rs67376798)	c.2846A>T D949V	0,5	0,7 %	1,1–1,5	3,0 (2,2–4,1)
Haplotyp B3 (rs56038477 vollständig gekoppelt mit rs75017182)	c.1236G>A vollständig gekoppelt mit c.1129–5923C>G ^a	0,5	2,2 %	4,3–4,7	1,6 (1,3–2,0)

Tab. 1: Nomenklatur der häufigeren und funktionell relevanten DPYD-Varianten (4)

Verändert nach (3); rs Bezeichnung nach dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)

^awahrscheinlich kausale Haplotyp B3 Splice-Variante

		Allel 2			Allel 1	
		Aktivität				
		*2A (enzymat. Aktivität 0)	*13 (enzymat. Aktivität 0)	c.2846A>T (enzymat. Aktivität 0,5)	Haplotyp B3 (enzymat. Aktivität 0,5)	*1 (wildtyp) (enzymat. Aktivität 1)
Allel 1	*2A (enzymat. Aktivität 0)	0	0	0,5	0,5	1
	*13 (enzymat. Aktivität 0)	0	0	0,5	0,5	1
	c.2846A>T (enzymat. Aktivität 0,5)	0,5	0,5	1 (0,5**)	1 (0,5**)	1,5
	Haplotyp B3 (enzymat. Aktivität 0,5)	0,5	0,5	1 (0,5**)	1 (0,5**)	1,5
	*1 (wildtyp) (enzymat. Aktivität 1)	1	1	1,5	1,5	2,0

**Abweichender Aktivitätsscore gemäß DGHO Positionspapier (3)

Tab. 2:
Scores der
DPD-Aktivität
errechnet aus
der Summe der
beiden Allele mit
der schwächsten
Aktivität (3, 4)

Parameter	Material	EBM (ab 1. 10. 2020)		GOÄ	
		Ziffer	€	Ziffer	€ (1,15-fach)
DPD-Testung (DYPD-Gen)	5 ml EDTA-Blut	32867*	120,00 €	1x3920,	60,33 €.
				4x3921	40,20 €.
				4x3922,	134,08 €
				Gesamt	234,61 €

*Extrabudgetär

Bitte beachten Sie, dass zu den Laborleistungen im Normalfall noch ca. 50 Euro für die schriftliche, gutachterliche Äußerung bzw. Nebenkosten gemäß GOÄ erhoben werden.

Abrechnung

Im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen werden Sie gerne beraten.

LADR Laborzentrum Baden-Baden

T: 07221 21 17-0

LADR Laborzentrum Berlin

T: 030 30 11 87-0

LADR Laborzentrum Braunschweig

T: 0531 310 76-100

LADR Laborzentrum Bremen

T: 0421 43 07-300

LADR Laborzentrum Hannover

T: 0511 901 36-0

Hormonzentrum Münster

T: 0251 871 13-23

LADR Laborzentrum an den Immanuel Kliniken,

Hennigsdorf
T: 03302 20 60-100

Zweigpraxis Bernau, Zweigpraxis Rüdersdorf

LADR Laborzentrum Neuruppin

T: 03391 35 01-0

LADR Laborzentrum Nord, Flintbek

T: 04347 90 80-100

Zweigpraxis Eutin

LADR Laborzentrum Nord-West, Schüttorf

T: 05923 98 87-100

Zweigpraxis Leer

T: 0491 454 59-0

LADR Laborzentrum Paderborn

T: 05251 28 81 87-0

LADR Laborzentrum Recklinghausen

T: 02361 30 00-0

LADR Zentrallabor Dr. Kramer & Kollegen,

Geesthacht
T: 04152 803-0

Partner des Labor-
verbundes:

LIS Labor im Sommershof,
Köln

T: 0221 93 55 56-0

LADR Der Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR

Lauenburger Straße 67
21502 Geesthacht

T: 04152 803-0

F: 04152 803-369

interesse@LADR.de

Der Laborverbund dient
ausschließlich der Präsen-
tation unabhängiger
LADR Einzelgesellschaften.

