

Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Testung und Fluorouracil-Toxizität

**Emmanouil Fokas, MD DPhil
Goethe University Frankfurt**

Hintergrund

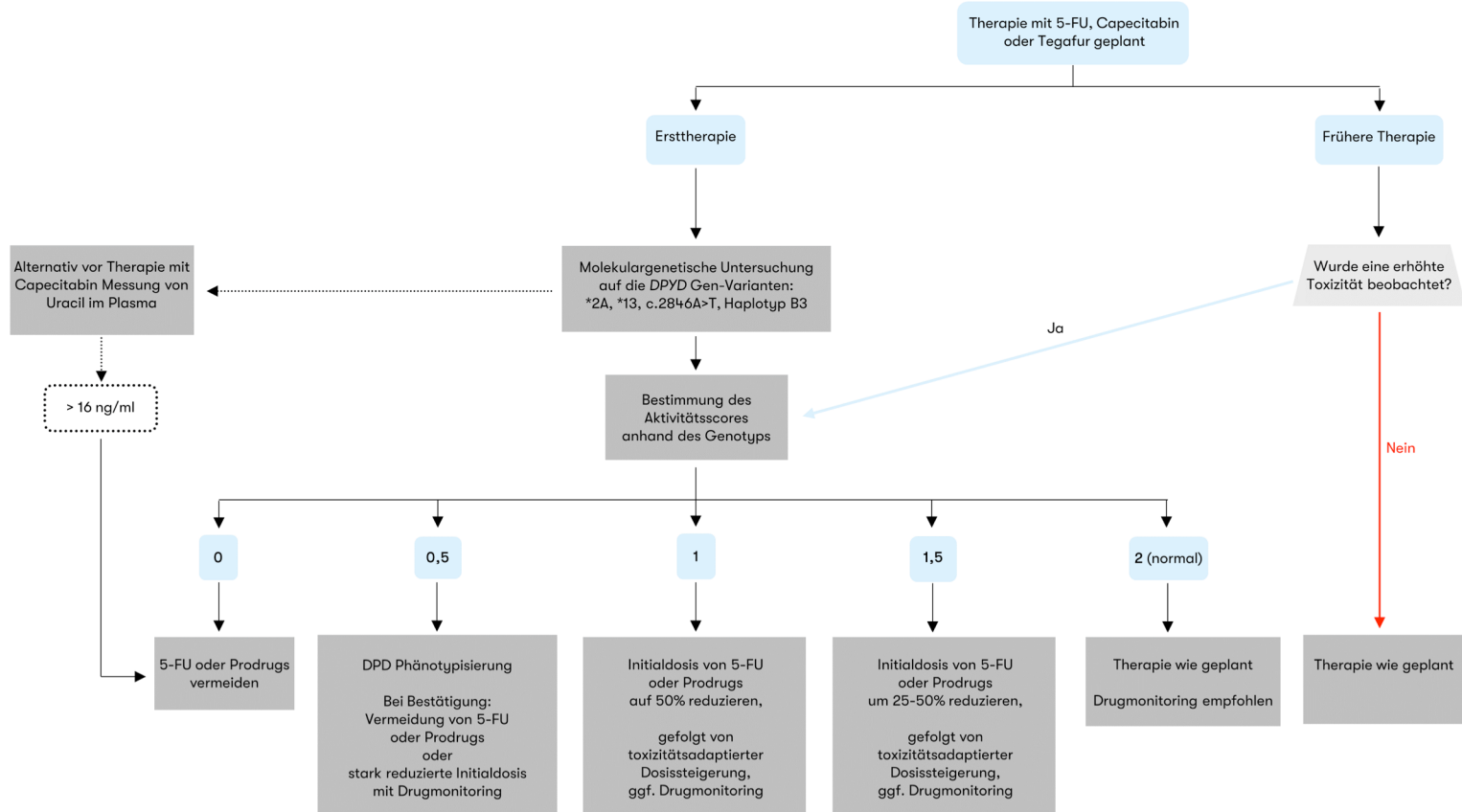
- Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (**DPD**) ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym beim Abbau des Chemotherapeutikums Fluorouracil (5-FU) und dessen Prodrugs
- Circa **9%** der Bevölkerung tragen eine DPYD-Genvariante, die zu einer verminderten Enzym-Aktivität führt, und **0,1% bis zu 1%** weisen einen vollständigen DPD-Mangel auf
- Dem DPD-Mangel liegen Varianten im Dihydropyrimidin-Dehydrogenase Gen (**DPYD**) zugrunde, welche bei den Trägern mit einem Risiko für schwere Nebenwirkungen (Diarrhoe, Mukositis, Hand-Fuß-Syndrom, Myelosuppression), unter FU-haltige Arzneimittel assoziiert sind (**Letalität: 0,2 – 1,0%**)
- Neben der gut charakterisierten **Exon 14-Skipping-Mutation** (DPYD*2A, rs3918290) wurde auch für **andere Varianten** im DPD-Gen ein Zusammenhang zur 5-FU-Toxizität gezeigt
- Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) empfiehlt die DPYD-Genotypisierung vor der Behandlung mit FU-haltige Arzneimittel, **um die Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen zu reduzieren**

Vorhersage des DPD-Phänotyps nach DGHO-Vorgaben

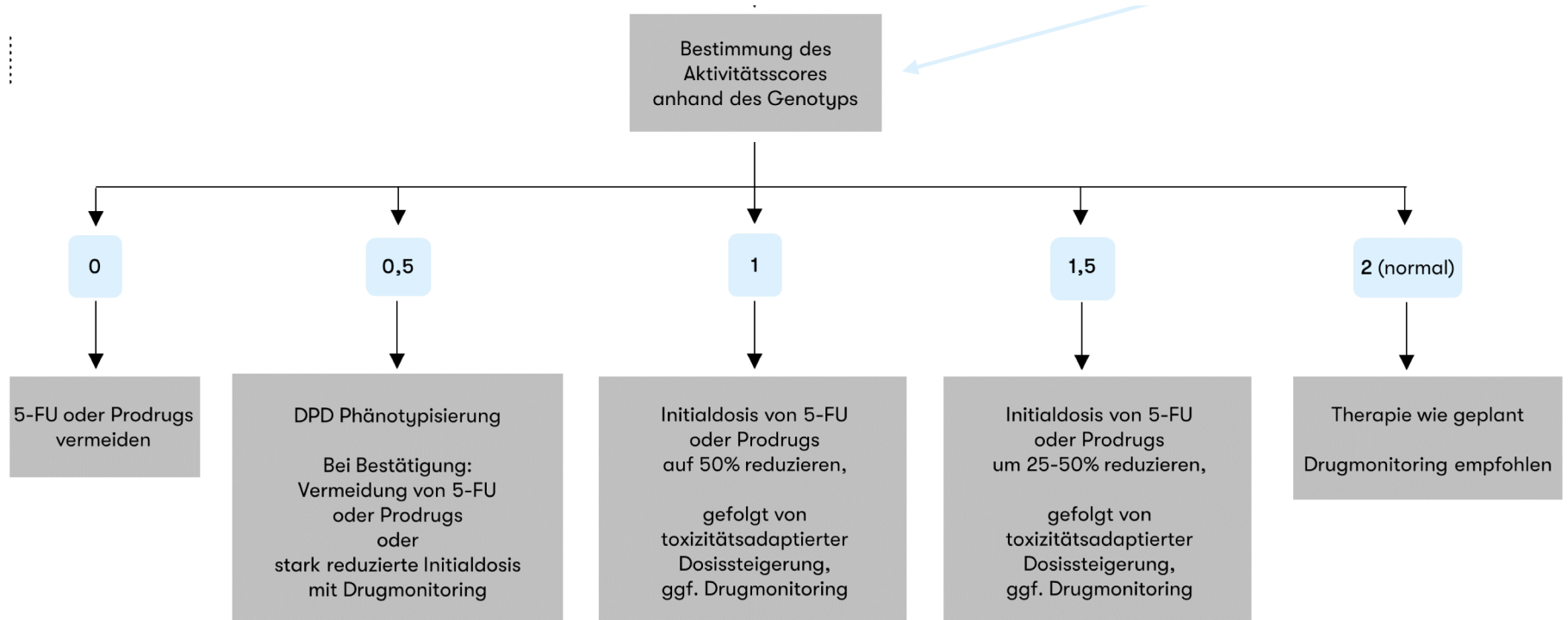
DPYD-Genotyp*	Score der Aktivitäten
kein Träger einer DPYD-Variante mit verminderter oder fehlender Funktion (*1/*1) – normale Enzymaktivität	2
Heterozygoter Träger einer DPYD-Variante mit verminderter Funktion (*1/c.1236G>A oder *1/c.2846A>T)	1,5
Heterozygoter Träger einer DPYD-Variante mit fehlender Funktion (*1/*2A oder *1/*13)	1
Träger von zwei DPYD-Varianten mit verminderter Funktion (z. B. c.1236G>A und c.2846A>T)	0,5
Träger einer DPYD-Variante mit verminderter Funktion und einer Variante mit fehlender Funktion (Kombination von c.1236G>A oder c.2846A>T mit *2A oder *13)	0,5
Homozygoter Träger einer DPYD-Variante mit fehlender Funktion (*2A/*2A; *13/*13) oder heterozygoter Träger von zwei DPYD-Varianten mit fehlender Funktion (*2A/*13)	0

**Ein Score von 2 entspricht einer normalen DPD Enzymaktivität und ein Score von 0 einem kompletten DPD-Mangel*

DGHO-Empfehlung zur 5-FU Dosierung nach DPYD Genotyp



DGHO-Empfehlung zur 5-FU Dosierung nach DPYD Genotyp



Wöhrmann et al. Oncol Res Treat 2020

https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positions-papier-2020-konsens_logos_final.pdf

DGHO-Empfehlung zur 5-FU Dosierung nach DPYD Genotyp

0,5



DPD Phänotypisierung

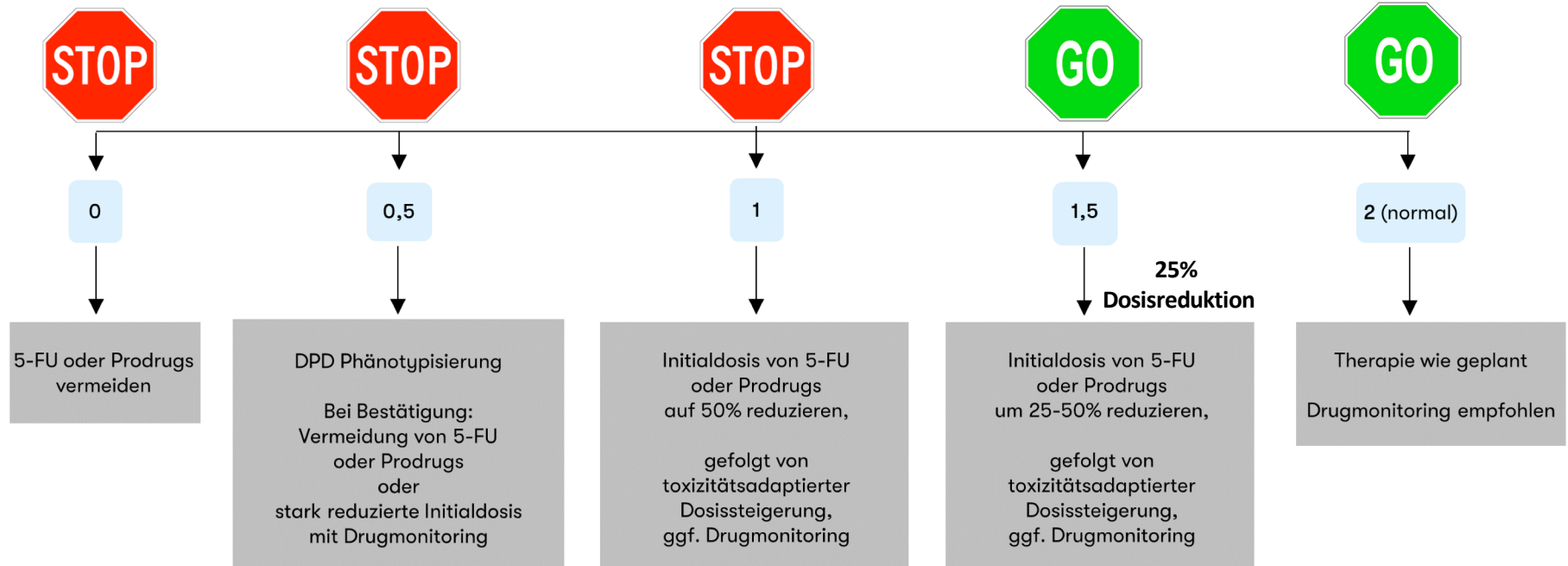
Bei Bestätigung:
Vermeidung von 5-FU
oder Prodrugs
oder
stark reduzierte Initialdosis
mit Drugmonitoring

Laborchemische Ansätze zur DPD-Phänotypisierung:

- Bestimmung von Uracil im Plasma
- Bestimmung der DPD- und der TS-Aktivität in mononukleären Zellen
- Bestimmung von Dihydrouracil/Uracil (UH₂/U) in Blut, Urin oder Speichel
- Bestimmung von UH₂/U nach einer Testdosis Uracil

Wöhrmann et al. Oncol Res Treat 2020

ACO/ARO/AIO-18.1 Studie: Nur Patienten mit einem DPD-Score von 2 oder 1,5 dürfen eingeschlossen werden!



Wöhrmann et al. Oncol Res Treat 2020

Fazit

- Die Europäische Arzneimittel-Agentur (**EMA**) empfiehlt, **alle** Patienten vor einer systemischen Therapie mit den FU-haltigen Arzneimitteln auf einen DPD-Mangel zu testen
- Diese Empfehlung wurde auch vom **BfArM** aufgegriffen und in die Fachinformationen der betroffenen Arzneimittel aufgenommen
- Die **DGHO** empfiehlt zur Umsetzung dieser Vorgaben eine Testung auf die vier häufigsten genetischen DPYD-Varianten und eine **Therapie auf Basis eines risiko-adaptierten Algorithmus nach Ergebnis der genetischen Analyse** unter Berücksichtigung der individuellen Erkrankungssituation und der möglicherweise vorhandenen Therapiealternativen
- **ACO/ARO/AIO-18.1 Studie: Patienten mit einem DPD-Aktivitätsscore von 1,5 dürfen eingeschlossen werden (nach Reduktion der FU-Dosis um 25%)!**

Referenzen

1. Amstutz U et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. Clin Pharmacol Ther. 2018;103:210-216.
2. DGHO Positionspapier Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) -Testung vor Einsatz von 5-Fluorouracil, Capecitabin und Tegafur 2020. Link: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positionspapier-2020-konsens_logos_final.pdf/view
3. EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine. EMA/367286/2020. Link: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-article-31-referral-ema-recommendations-dpd-testing_en.pdf
4. Fernandez-Salguero PM et al. Lack of Correlation Between Phenotype and Genotype for the Polymorphically Expressed Dihydropyrimidine Dehydrogenase in a Family of Pakistani Origin. Pharmacogenetics. 1997;7:161-163.
5. Froehlich TK et al. Clinical importance of risk variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene for the prediction of early-onset fluoropyrimidine toxicity. Int J Cancer. 2015;136,730–739.
6. Gamelin E et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:2099-2105.