

## Uracil-Bestimmung und Genetik für Test auf DPD-Mangel vor Therapiebeginn mit 5-Fluorouracil, Capecitabin, Tegafur

### Medizinischer Hintergrund

Fluoropyrimidine, darunter 5-Fluorouracil (5-FU) und seine Prodrugs Capecitabin und Tegafur, werden als Chemotherapeutikum in Kombination mit weiteren Zytostatika u.a. zur Behandlung von metastasiertem kolorektalen Karzinom oder fortgeschrittenem Mammakarzinom eingesetzt.

Bei einem Teil der mit 5-FU behandelten Patienten können schwere bis lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten. Das Risiko schwerer Nebenwirkungen wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst, insbesondere von einem genetisch bedingten Mangel an Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), einem für den Abbau von 5-FU verantwortlichen Enzym. Ein Mangel an DPD führt zu stark erhöhten, toxischen Blutkonzentrationen des Arzneistoffs. Die ursächlichen Varianten im DPD-Gen (DPYD) sind nicht selten: Bis zu 9% der Europäer tragen eine DPD-Genvariante, die zu einem partiellen Mangel und damit einer verminderten Aktivität führt; ca. 0,5% weisen einen vollständigen Mangel auf. Eine 5-FU-Therapie ist bei Trägern dieser Varianten daher mit einem Risiko für schwere Nebenwirkungen assoziiert. Die Therapie-assoziierte Letalität liegt in diesen Fällen bei bis zu 1%.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) empfiehlt daher seit März 2020, alle Patienten vor einer Therapie mit den Arzneimitteln 5-FU, Capecitabin oder Tegafur auf einen potentiellen DPD-Mangel zu testen. Bisher war dazu stets eine genetische Analyse des DPYD-Genotyps notwendig, welche den Therapiebeginn um bis zu zwei Wochen verzögern kann. Seit Juni 2020 wird von den onkologischen Fachgesellschaften die Bestimmung von Uracil im Plasma als gleichwertig zur molekularbiologischen Abklärung angesehen, da sie eine schnellere Abschätzung des DPD-Phänotyps für die Vorhersage der Toxizität vor Beginn Chemotherapie mit 5-FU erlaubt.

### Uracil-Bestimmung im Plasma vor Therapiebeginn

Ein Uracil-Spiegel von  $\geq 16$  ng/ml ist dabei prädiktiv für eine Toxizität im CTCAE Grad 4. Der Anteil von Patient\*innen mit diesem Uracil-Spiegel liegt bei etwa 3%. Mit Hilfe der Bestimmung von Uracil im Plasma kann somit innerhalb von 1-2 Tagen eine Vorhersage über die Toxizität einer 5-FU-haltigen Chemotherapie getroffen werden. Aufgrund der Uracil-Konzentration ergibt sich folgende Einteilung:

- unauffälliger DPD-Phänotyp:  $< 16$  ng/ml
- partieller DPD-Mangel:  $\geq 16$  ng/ml bis  $< 150$  ng/ml
- vollständiger DPD-Mangel:  $\geq 150$  ng/ml.

**Material:** EDTA-Plasma tiefgefroren

Die Untersuchung kann **ausschließlich aus tiefgefrorenem Material** erfolgen. Uracil steigt in Plasma und EDTA-Blut innerhalb kürzester Zeit an, und es kommt zu falsch auffälligen Befunden. Daher unbedingt auf das **Zentrifugieren und Tieffrieren umgehend nach Entnahme** achten.

**Methode:** LC-MS/MS, Analytik 3x wöchentlich

**Abrechnung:** GOÄ-Ziffer 4210, 52,46 €, EBM-Ziffer 32314, 51,90 €

Bei partiellem oder vollständigem DPD-Mangel aufgrund der Uracil-Bestimmung empfiehlt sich ggf. die Spiegelbestimmung von 5-FU kurz nach Therapiebeginn, um toxische Spiegel frühzeitig zu erkennen oder die genetische Analyse zur Bestimmung des Genotyps mit einer individuellen Empfehlung zur Dosisanpassung.

### Genetische Analytik

Bei Vorliegen eines DPYD-Genotyps mit „poor oder intermediate metabolizer“-Allelen sind klare Handlungsempfehlungen zur Dosisreduktion/-findung publiziert, die das Auftreten von Toxizitätsereignissen minimieren. Die empfohlene Untersuchung von 4 Varianten ist zügig durchführbar und mündet in der Definition eines Genotyps mit einer individuellen Empfehlung, z.B. einer initialen Dosisreduktion von 50% oder mehr. Bei Anzeichen einer schweren, unerklärten Intoxikation nach Chemotherapie wie Diarrhoe, Mukositis, Hand-Fuß-Syndrom, Myelosuppression oder Neurotoxizität, kann auch eine retrospektive Komplettssequenzierung von DPYD und Deletionssuche mit MLPA erfolgen.

**Material:** EDTA-Blut, Einverständniserklärung gemäß GenDG erforderlich

**Methode:** RT-PCR & Typisierung mittels Schmelzpunktanalyse (LC480)

**Abrechnung:** GOÄ-Ziffern 1x 3920 (52,46€), 4x 3922 (116,56€), 4x3924 (69,96€); für GKV bisher noch keine Abrechnungsmöglichkeit.

### Therapeutisches Drug Monitoring 5-FU unter Therapie

Zur Erkennung erhöhter Arzneistoffkonzentrationen und Einstellung einer optimalen Dosierung besteht darüber hinaus die Möglichkeit des Therapeutischen Drug Monitorings (TDM) von 5-FU. Statt der gewohnten Beurteilung von Talspiegeln oder Spitzenspiegeln hat sich das TDM von 5-Fluorouracil mithilfe der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC, *area under the curve*) bewährt. Sie berechnet sich mithilfe der gemessenen Konzentration im Steady State sowie der Dauer der Infusion. Entsprechend kann die Blutentnahme zu einem beliebigen Zeitpunkt der Infusion nach Erreichen des Steady State (etwa 2 bis 3 Stunden) erfolgen. Eine AUC innerhalb des therapeutischen Bereiches von 20-30 mg x h/l ist mit einem optimalen Outcome bei einer geringen Rate unerwünschter Wirkungen assoziiert.

**Material:** Serum, Versand tiefgefroren

**Methode:** HPLC, Analytik 2x wöchentlich

**Abrechnung:** GOÄ-Ziffer 4116, EBM-Ziffer 32305, je 17,30 €

### Ansprechpartner

Dr. rer. nat. Falko Wünsche (Arzneistoffanalytik) Tel. 0231 9572 6657

Dr. rer. nat. Thomas Haverkamp (Genetik) Tel. 0231 9572 6617

### Literatur

- 1 Positionspapier der DGHO, Juni 2020 und Rote Hand Brief, 4. Juni 2020
- 2 Meulendijks et al. Pretreatment serum uracil concentration as a predictor of ...., British Journal of Cancer (2017) 116, 1415-1424
- 3 CPIC-Guideline for Fluoropyrimidines and DPYD, Update Oktober 2017