



Pharmakogenetische Testung der Fluorouracil-Toxizität im MLL

Die pharmakogenetische Testung auf einen Mangel an Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) trägt wesentlich zur Verhinderung von Fluorouracil (FU)-Toxizität bei. Die Analyse soll vor Beginn einer systemischen Therapie mit FU-haltigen Arzneimitteln erfolgen und ist die Basis für einen risiko-adaptierten Algorithmus der FU-Therapie nach aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Das MLL bietet ab 01.10.2020 eine pharmakogenetische DPD-Testung mittels CE-IVD zertifiziertem Testsystem für alle Patientinnen und Patienten an.

Bis zu 9% aller Menschen tragen eine *DPYD* Genvariante, die im Falle einer Therapie mit Fluorouracil (FU) zu einer verminderten Aktivität des FU-abbauenden Enzyms DPD führt, 0,1% bis zu 0,5% weisen sogar einen vollständigen DPD-Mangel auf. Obwohl eine verminderte DPD-Enzymaktivität *per se* keine klinische Relevanz hat, führt sie in Kombination mit einer systemischen Therapie mit FU-haltigen Arzneimitteln zu einem verminderten FU-Abbau und zu einem erheblichen Risiko schwerer Nebenwirkungen und lebensbedrohlicher Toxizität. Da ca. 30% aller schweren FU-Toxizitätsreaktionen durch einen genetischen DPD-Mangel erklärbar sind und vermieden werden könnten, empfiehlt die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA), alle Patienten vor einer systemischen Therapie mit den FU-haltigen Arzneimitteln 5-Fluorouracil (5-FU), Capecitabin und Tegafur auf einen DPD-Mangel zu testen ([EMA Recommendations 2020](#)). Diese Empfehlung wurde auch vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) aufgegriffen und in die Fachinformationen der betroffenen Arzneimittel aufgenommen.

Die DHGO empfiehlt deshalb zur Umsetzung dieser Vorgaben eine pharmakogenetische Testung auf das Vorliegen der vier häufigsten und klinisch bedeutsamsten Varianten des *DPYD* Gens, für die ein eindeutiger Effekt auf die DPD Enzymfunktion beschrieben ist (*DPYD*2A*, *DPYD*13*, Polymorphismus c.2846A>T und HaplotypB3). Sofern die genetische Analyse auf eine verminderte DPD Enzymfunktion hinweist, soll die Therapie mit FU-haltigen Arzneimitteln mittels eines differenzierten, risikoadaptierten Algorithmus unter Berücksichtigung der individuellen Erkrankungssituation und der möglicherweise vorhandenen Therapiealternativen erfolgen ([DGHO Positionspapier 2020](#)).

Das MLL bietet ab dem 01.10.2020 eine moderne genetische Analyse dieser vier *DPYD* Genvarianten mittels eines CE-IVD zertifizierten Testsystem an. Die Anforderung der DPD-Testung erfolgt mittels eigenem „[Untersuchungsauftrag Pharmakogenetik](#)“, der auch die erforderliche Einverständniserklärung nach Gendiagnostikgesetz beinhaltet. Die unterschriebene Einverständniserklärung ist dem Untersuchungsauftrag unbedingt beizulegen, um eine unverzügliche Befundmitteilung sicherzustellen. Da die rasche Rückmeldung des Untersuchungsergebnisses zur Therapieplanung besonders wichtig ist, wird die *DPYD* Genanalyse im MLL mehrmals wöchentlich mit einer Bearbeitungsdauer von 2 Tagen durchgeführt. Die Kosten der Untersuchung zur Bestimmung des DPD-Metabolisierungsstatus vor systemischer Therapie mit einem FU-haltigen Arzneimittel werden als Regelleistung von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Mit der Einführung der DPD-Analyse am MLL soll allen Patientinnen und Patienten eine rasche und unkomplizierte pharmakogenetische Testung ermöglicht werden.

[Weitere Information zur DPD-Testung am MLL finden Sie hier.](#)