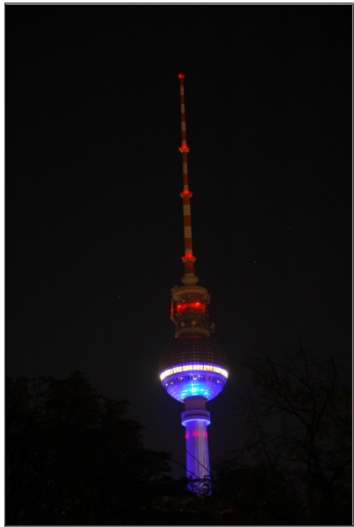


Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) -Testung vor Einsatz von 5-Fluorouracil, Capecitabin und Tegafur

Positionspapier

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann



**Pressekonferenz
25. Juni 2020**



Non Hodgkin Lymphom

Lungenkarzinom

Hepatozelluläres Karzinom

Nierenzellkarzinom

Prostatakarzinom

Blasenkarzinom

Melanom

Basalzellkarzinom

Sarkom

Axicabtagen Ciloleuceel
Brentuximab Vedotin
Ibrutinib
Idelalisib
Obinutuzumab
Pixantron
Polatuzumab Vedotin
Siltuximab
Tisagen Lecluceel
Afatinib
Alectinib
Atezolizumab
Brigatinib
Ceritinib
Crizotinib
Dabrafenib
Dacomitinib
Durvalumab
Lorlatinib
Necitumumab
Nintedanib
Nivolumab
Osimertinib
Pembrolizumab
Ramucirumab
Trametinib
Cabozantinib
Lenvatinib
Ramucirumab
Avelumab
Axitinib
Cabozantinib
Ipilimumab
Lenvatinib
Nivolumab
Pembrolizumab
Tivozanib
Abirateron
Apalutamid
Cabazitaxel
Darolutamid
Enzalutamid
Radium-223
Sipuleucel-T
Atezolizumab
Nivolumab
Pembrolizumab
Binimetinib
Cobimetinib
Dabrafenib
Encorafenib
Ipilimumab
Nivolumab
Pembrolizumab
Trametinib
Vemurafenib
Talimogen laherparepvec
Sonidegib
Vismodegib
Eribulin
Olaratumab

seit 2011



Avelumab
Cemiplimab
Cabozantinib
Lenvatinib
Vandetanib

Nivolumab
Pembrolizumab
Brentuximab Vedotin
Nivolumab
Pembrolizumab

Abemaciclib
Eribulin
Neratinib
Olaparib
Palbociclib
Pertuzumab
Ribociclib
Trastuzumab Emtansin
Ramucirumab
Trifluridin/Tipiracil
(¹⁷⁷Lu) Oxodotreotid
Telotristatethyl

Aflibercept
Ramucirumab
Regorafenib
Tegafur/Gimeracil/Oteracil
Trifluridin/Tipiracil

Niraparib
Olaparib
Rucaparib

Blinatumomab
Clofarabin
Inotuzumab Ozogamicin
Tisagen Lecluceel
Daunorubicin / Cytarabin
Decitabin
Gemtuzumab Ozogamicin
Gilterinib
Midostaurin

Bosutinib
Ponatinib
Ruxolitinib

Carfilzomib
Daratumumab
Elotuzumab
Ixazomib
Panobinostat
Pomalidomid

Ibrutinib
Idelalisib
Obinutuzumab
Venetoclax

Mogamulizumab

Allogene, genetisch modifizierte T Zellen
Larotrectinib

Merkelzellkarzinom
kutanes Plattenepithelkarzinom
Schilddrüsenkarzinom

Kopf-Hals-Tumore

Hodgkin Lymphom

Mammakarzinom

Magenkarzinom

Neuroendokrine Tumore

Kolorektales Karzinom

Ovarialkarzinom

ALL

AML

MPN, CML

Multiples Myelom

CLL

Sezary Syndrom, M. fungoides

GVHD
NTRK Genfusion



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 March 2020
EMA/125891/2020

New testing and treatment recommendations for
fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine

EMA's Safety Committee (PRAC)



Deutsche Gesellschaft für
Klinische Pharmakologie und
Therapie e.V. DGKlPha



Deutsche Gesellschaft für Humangenetik



Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie



1913 DGVS

Deutsche Gesellschaft für
Gastroenterologie,
Verdauungs- und
Stoffwechselkrankheiten



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
Wissenschaftliche Fachgesellschaft seit 1885



Arbeitsgemeinschaft der
Hämatologen und Onkologen
im Krankenhaus e.V.



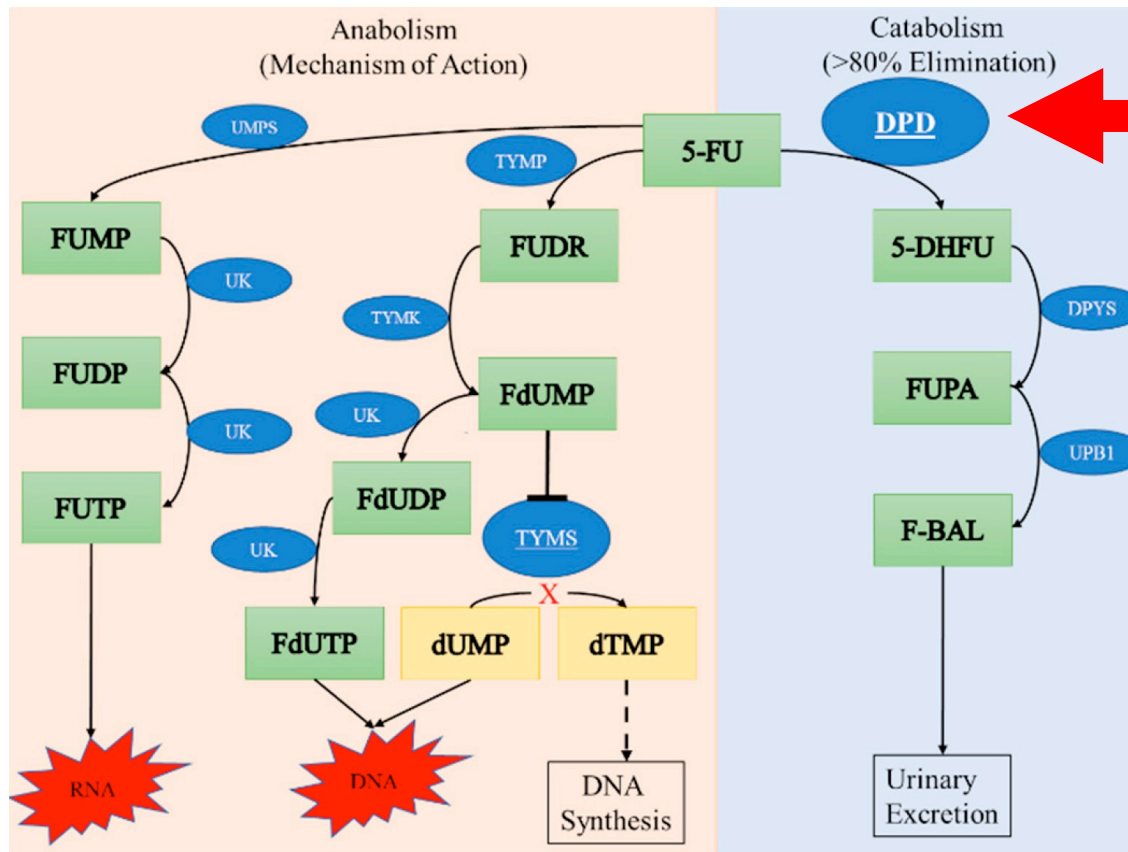
Die KrebsSpezialisten.
Weil Kompetenz und Engagement zählen.

BNHO

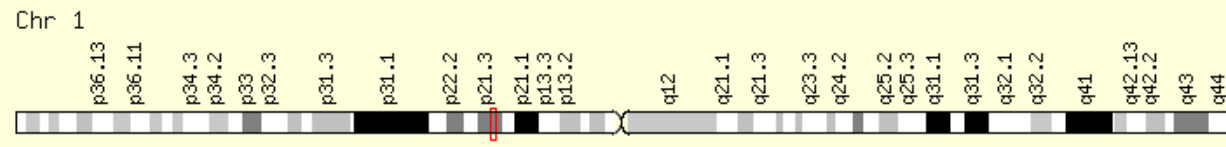
Berufsverband der Niedergelassenen
Hämatologen und Onkologen in Deutschland e.V.



Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)

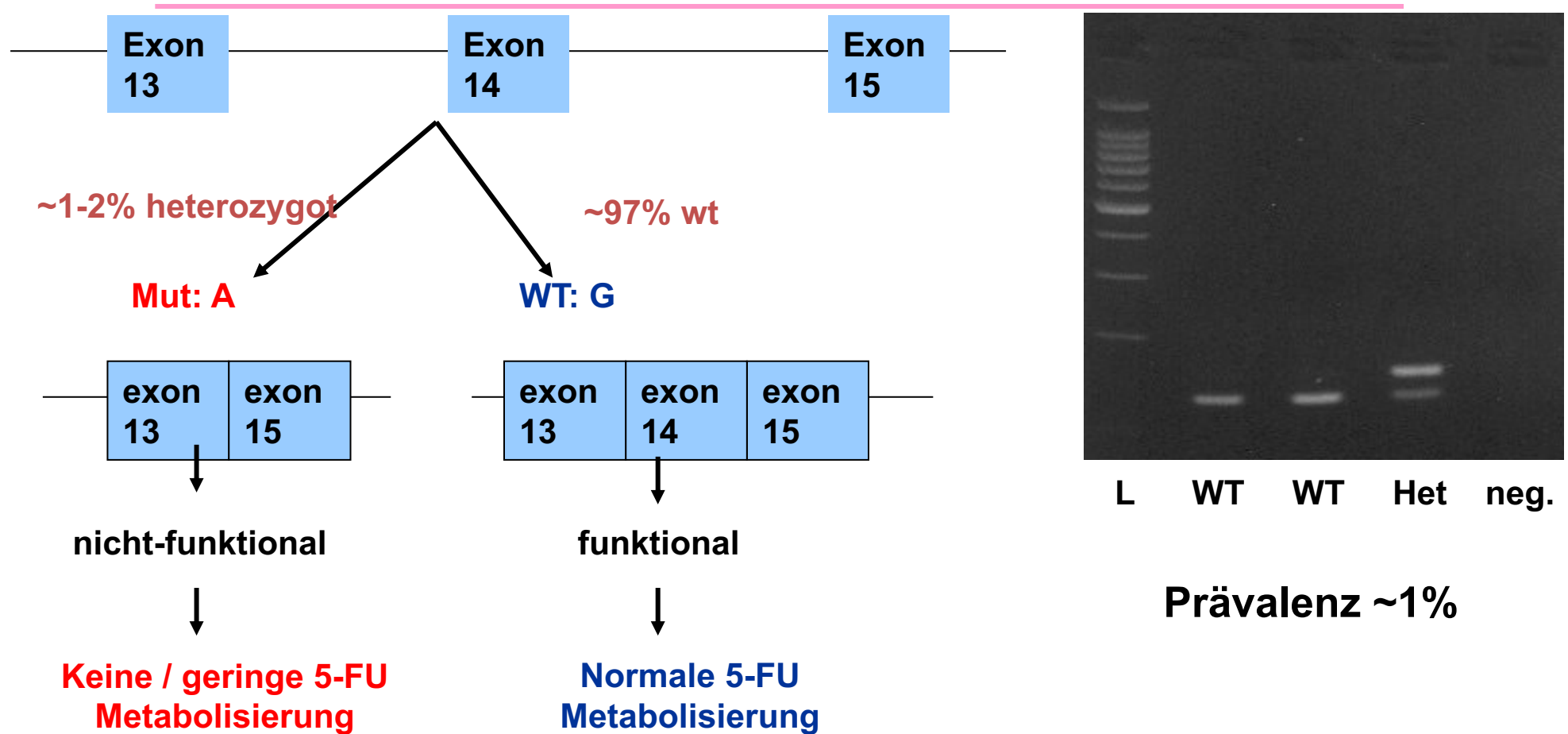


Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)



5-FU Metabolismus

DPYD Varianten



DPYD*2A mutation ~25% of all DPYD mutations

5-FU Metabolismus

DPYD*2A

~ 160 Varianten

- ***DPYD*2A* (c.1905+1G>A; IVS14+1G>A; rs3918290)**
- ***DPYD*13* (c.1679T>G; rs55886062)**
- **Polymorphismus c.2846A>T (rs67376798) und**
- **HaplotypB3 (c.1236G>A; c.1129-5923C>G).**

5-FU Metabolismus

DPYD Genotyp – Phänotyp - Korrelation

Bezeichnung (Allelvariante)	rsID ¹	Nukleotid-sequenz/ Aminosäure-Sequenz ²	Enzymatische Aktivität ³	Allel-frequenz ⁴	Träger mit ≥1 Allelvariante in % ⁴	Toxizität ⁵
Wildtyp			1	-		
*2A	rs3918290	c.1905+1G>A Exon14 Skipping	0	0,006	0,9 – 1,5	2,9 (1,8-4,6)
*13	rs55886062	c.1679T>G I560S	0	0,001	0,1 - 0,2	4,4 (2,1-9,3)
	rs67376798	c.2846A>T D949V	0,5	0,007	1,1 – 1,5	3,0 (2,2-4,1)
Haplotyp B3	rs75017182 <u>im vollständigen Kopplungs- ungleichgewicht mit dieser intronischen Variante⁶</u> rs56038477	c.1129-5923C>G c.1236G>A	0,5	0,022	4,3 - 4,7	1,6 (1,3-2,0)

5-FU Metabolismus

DPYD Genotyp – Phänotyp - Korrelation

Genotyp	Score der Aktivität
kein Träger einer DPYD-Variante mit verminderter oder fehlender Funktion (*1/*1)	2.0
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. *1/c.1236G>A und *1/c.2846A>T) oder Träger einer DPYD-Variante mit reduzierter Funktion und einer Variante mit fehlender Funktion (Kombination von c.1236G>A oder *1/c.2846A>T mit *2A oder *13, also z. B. c.2846A>T)	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

5-FU Metabolismus

DPYD Varianten

Patienten	n=2038
DPYD*2A heterozygot	n=22 (1.1%)

Ergebnis	DPYD*2A Wildtyp (n=1613)	DPYD*2A Dosis adaptiert (n=22)	DPYD2*A nicht adaptiert (N=51)	p-Wert
Grad 3 Toxizität	23%	28%	73%	<.001
Tod		0%	10%	.19

5-FU Metabolismus

DPYD Varianten

Patienten 1103

DPYD Varianten 85

<i>DPYD Variante N=85</i>	Dosisreduktion
<i>DPYD*2A</i>	50%
c.1679T>G	50%
c.2846A>T	25%
c.1236G>A	25%

5-FU Metabolismus

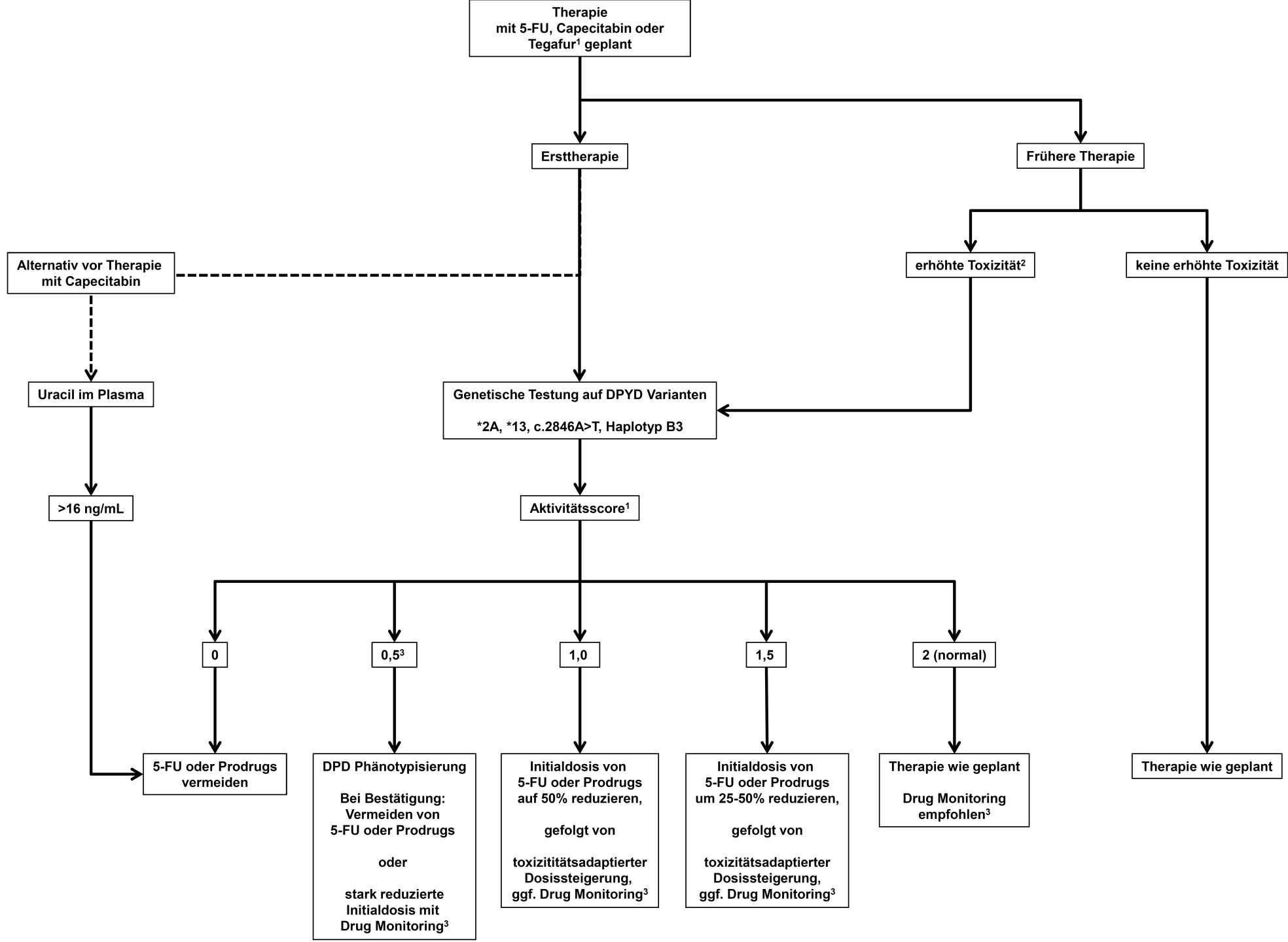
DPYD Varianten

	<i>DPYD</i> variant carriers treated with reduced dose (current study)*	<i>DPYD</i> variant carriers treated with full dose† (previous meta-analysis)
c.1236G>A	1.69 (1.18–2.42)	1.72 (1.22–2.42)
c.2846A>T	2.00 (1.19–3.34)	3.11 (2.25–4.28)
<i>DPYD</i> *2A	1.31 (0.63–2.73)	2.87 (2.14–3.86)
c.1679T>G	NA‡	4.30 (2.10–8.80)

5-FU Dosierung

Internationale Leitlinien

1. 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. DOI: [10.1002/cpt.911](https://doi.org/10.1002/cpt.911)
2. 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. DOI: [10.1038/s41431-019-0540-0](https://doi.org/10.1038/s41431-019-0540-0)
3. Loriot 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. DOI: [10.1016/j.bulcan.2018.02.001](https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.02.001)



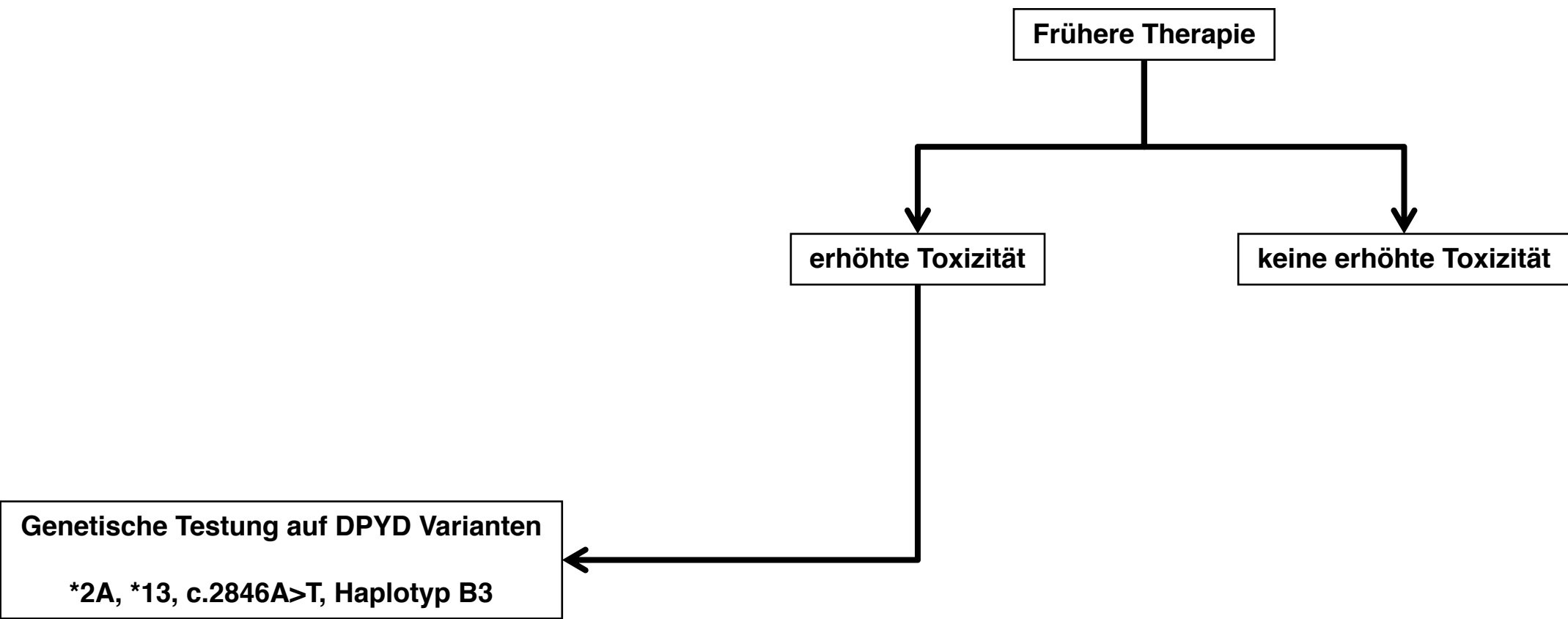
Frühere Therapie

erhöhte Toxizität

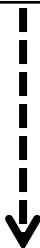
keine erhöhte Toxizität

Genetische Testung auf DPYD Varianten

***2A, *13, c.2846A>T, Haplotyp B3**



**Alternativ vor Therapie
mit Capecitabin**



Uracyl im Plasma



>16 ng/mL

Genetische Testung auf DPYD Varianten

*2A, *13, c.2846A>T, Haplotyp B3

Aktivitätsscore¹

0

5-FU oder
Prodrugs
vermeiden

0,5³

DPD Phänotypisierung

Bei Bestätigung:
Vermeiden von
5-FU oder Prodrugs

oder

stark reduzierte
Initialdosis mit
Drug Monitoring³

1,0

Initialdosis von
5-FU oder Prodrugs
auf 50% reduzieren,

gefolgt von

toxizitätsadaptierter
Dosissteigerung,
ggf. Drug Monitoring³

1,5

Initialdosis von
5-FU oder Prodrugs
um 25-50% reduzieren,

gefolgt von

toxizitätsadaptierter
Dosissteigerung,
ggf. Drug Monitoring³

2 (normal)

Therapie wie geplant

2008

Predicting Fluorouracil Toxicity: Can We Finally Do It?

Hany H. Ezzeldin and Robert B. Diasio, *Mayo Clinic Cancer Center, Rochester, MN*



2016

Is It Finally Time for a Personalized Medicine Approach for Fluorouracil-Based Therapies?

Steven M. Offer and Robert B. Diasio, *Mayo Clinic, Rochester, MN*



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30 April 2020
EMA/229267/2020

EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine

