

Informationsbrief Nr.: 10 / 2020

Standort: Sekretariat

Pfad: QM-ZFD / Serviceprozesse / Informationsmanagement / Laborinformationen

Chemnitz, 30.10.2020

5-FU-Toxizität bei DPD-Mangel und 5-FU-Monitoring

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

bei einem Teil der mit 5-Fluoruracil (5-FU) behandelten Patienten können schwere bis lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten. Ursächlich dafür kann u. a. ein genetisch bedingter Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangel sein. Dieser ist Untersuchungen zufolge bei ca. 50% der Patienten mit 5-FU-induzierten Intoxikationen festgestellt worden. Bei Trägern dieser Gen-Varianten (bis zu 9% der Europäer) kann es zu einem partiellen oder vollständigen DPD-Mangel und damit einem Risiko schwerer Nebenwirkungen bis hin zum Tod kommen.

DPD-Mangel

Von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wird vor dem Beginn einer Therapie mit 5-FU-Präparaten eine DPD-Geno- bzw. Phänotypisierung empfohlen. Eine Analyse des DPD-Genotyps ist jedoch zeit- und kostenintensiv, wodurch sich der Therapiebeginn unnötig verzögern kann. Die Phänotypisierung durch eine Bestimmung von Uracil im Plasma wird von den onkologischen Fachgesellschaften als Alternative zur molekulargenetischen Abklärung angesehen¹. Sie erlaubt eine schnelle Abschätzung der DPD-Aktivität zur Vorhersage der Toxizität vor Beginn einer Chemotherapie mit 5-FU, Capecitabin oder Tegafur (s. Tab.).

endogener Uracil-Spiegel in ng/ml	Interpretation
< 16,0	unauffälliger DPD-Phänotyp → Chemotherapie nach Standardschema
≥ 16,0 - 150	partieller DPD-Mangel → Dosisreduktion erforderlich
> 150	vollständiger DPD-Mangel → Chemotherapie mit 5-FU kontra-indiziert

5-FU-Monitoring

Für Patienten, die kontinuierliche 5-FU-Infusionen erhalten, wird zur Optimierung der Therapie die therapeutische Arzneimittelüberwachung (TDM) angeraten. Kürzlich durchgeführte Studien belegen, dass sich durch ein konsequentes TDM nicht nur die klinischen Ergebnisse verbessern ließen, sondern auch Behandlungskosten und Nebenwirkungen verringert werden konnten¹.

Für eine verbesserte Therapie mit 5-FU-Präparaten bietet das Zentrum für Diagnostik am Klinikum Chemnitz ab sofort die Bestimmung von Uracil zur DPD-Phänotypisierung sowie das TDM für 5-FU mittels Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) an. Ein mittels Uracil identifizierter DPD-Mangel sollte mittels Genotypisierung bestätigt werden, um den Aktivitätsscore und damit das Ausmaß einer notwendigen Dosisreduktion festzulegen.

¹ DGHO Positionspapier, Juni 2020, DGHO Mitgliederrundschreiben 2/2020, 9-15 (und darin zitierte Literatur).

Hinweise zur Bestimmung von Uracil

Uracil steigt nach der Abnahme des Blutes innerhalb kürzester Zeit an! Daher müssen die Proben unmittelbar nach der Abnahme innerhalb 1 Std. gekühlt ins Labor transportiert werden (kein Rohrposttransport!). Zudem unterliegt der endogene Uracil-Spiegel tageszeitlichen Schwankungen. Aus praktischen Gründen wird daher die Abnahme morgens nüchtern im Blutabnahmezentrum/Labor (Haus 2, Flemmingstr. 2) empfohlen.

Material: EDTA-Vollblut, 2,7 ml (z. B. Sarstedt Monovette rot)

Hinweise zur Bestimmung von 5-Fluoruracil

Aufgrund der geringen Stabilität von 5-FU erfolgt die Abnahme in speziell präparierten EDTA-Röhrchen mit Stabilisator-Zusatz. Diese können über die Apotheke (webmuse) angefordert werden. Die Blutabnahme sollte am besten 18 Std. (mind. aber 2-3 Std.) nach Infusionsbeginn im steady state erfolgen. Die so gewonnenen Proben können bei Raumtemperatur (15-25°C) aufbewahrt bzw. transportiert werden, ein Rohrposttransport ist möglich. Zur Berechnung der AUC (area under the curve) ist zusätzlich die Angabe der Gesamt-Infusionsdauer erforderlich. Eine Empfehlung zur möglichen Anpassung der Dosis erhalten Sie mit dem Befund.

Material: EDTA-Vollblut, 2,7 ml mit 5-FU-Stabilisator; Art.Nr. 1240081

Durchführung: jeweils 2 × wöchentlich (Mo. und Do.) bei Probeneingang bis 13 Uhr

Anforderung: per Beleg Klinische Chemie/Toxikologie: Angabe des Medikamentes in freiem Feld oder per order-entry in SAP/ixserv (unter Toxikologie/TDM)

Ansprechpartner für Rückfragen:

Dr. rer. nat. Tony Böhle

Tel.: 0371-333-32116

E-Mail: t.boehle@laborchemnitz.de

Dr. rer. nat. Dirk Pohlert

Tel.: (0371) 333 33439

E-Mail: d.pohlert@laborchemnitz.de

Mit freundlichen Grüßen



Dr. med. G. Stamminger

Med. Geschäftsführerin



Dr. rer. nat. D. Pohlert

Abt.-Ltr. Biochemie/Proteinanalytik