



in Kooperation mit



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



Deutsche Gesellschaft für Humangenetik



Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie



1913 DGVS

Deutsche Gesellschaft für  
Gastroenterologie,  
Verdauungs- und  
Stoffwechselkrankheiten



ARBEITSGEMEINSCHAFT  
GYNAKOLOGISCHE  
ONKOLOGIE E.V.



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



Deutsche Gesellschaft  
für Senologie



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR  
KOPF- UND HALS-  
CHIRURGIE



MKG  
MUND KIEFER GESICHT  
CHIRURGIE



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.



Osterreichische Gesellschaft für  
Hämatologie & Medizinische Onkologie



Schweizerische Gesellschaft für  
Medizinische Onkologie

## Positionspapier

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

Juni 2020

**Herausgeber:**

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie  
und Medizinische Onkologie e. V.  
Alexanderplatz 1  
10178 Berlin

[www.dgho.de](http://www.dgho.de)  
[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper  
Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
Prof. Dr. med. Maïke de Wit  
PD Dr. med. Ingo Tamm

## 1. Zusammenfassung

Fluorouracil (FU)-haltige Arzneimittel gehören zu den am häufigsten eingesetzten Zytostatika in der systemischen Tumorthherapie. Bei einem Teil der Patienten können schwere und lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten, die Therapie-assoziierte Letalität liegt bei 0,2 – 1,0%. Das Risiko schwerer Nebenwirkungen unter einer FU-haltigen Therapie wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst. Eine Ursache ist der genetisch bedingte Mangel an Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), einem für den Abbau von FU verantwortlichen Enzym. Zugrunde liegen Varianten im Dihydropyrimidin-Dehydrogenase Gen (*DPYD*). Diese sind selten, bei den Trägern aber mit einem signifikanten Risiko für schwere, spezifische Nebenwirkungen assoziiert.

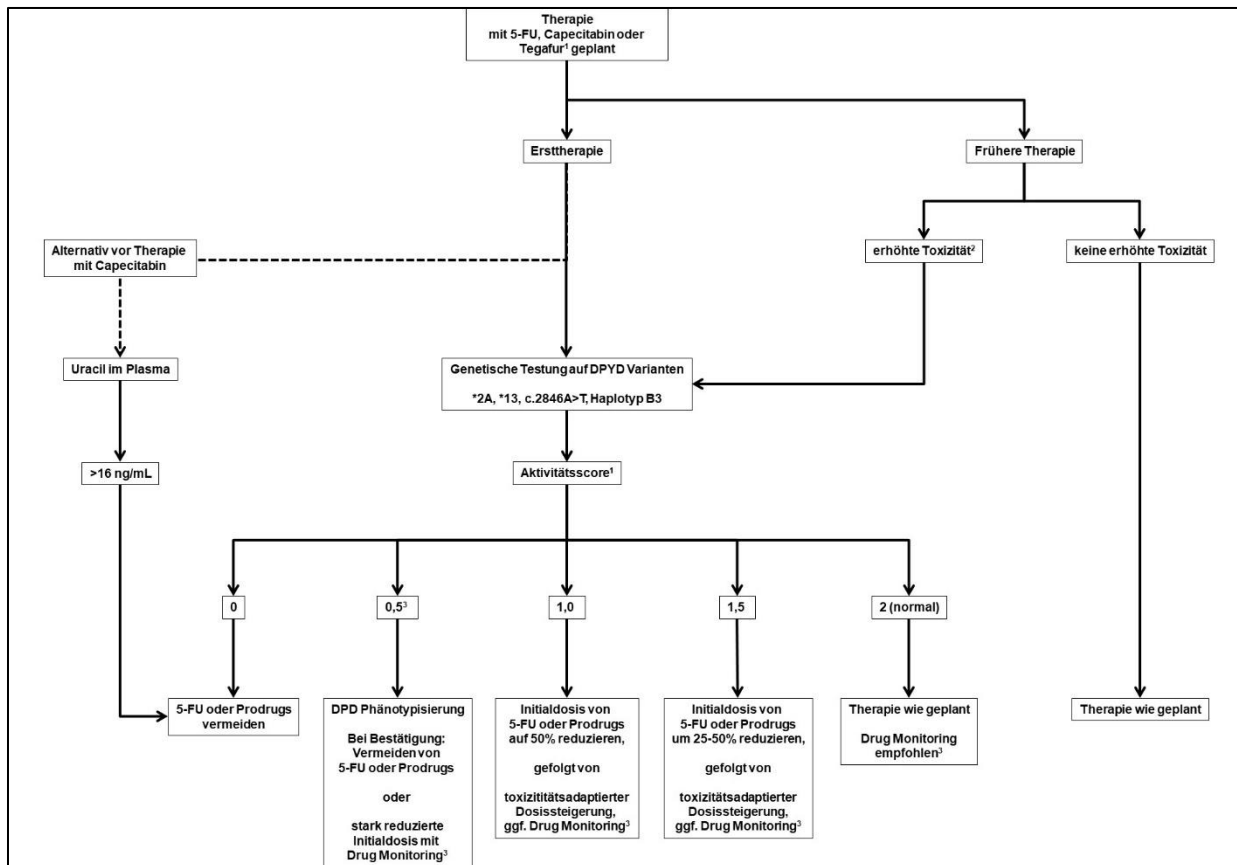
Vor dem Hintergrund, dass bis zu 9% der Patienten europäischer Herkunft eine DPD-Genvariante tragen, die zu einer verminderten Aktivität führt, und ca. 0,5% einen vollständigen Mangel aufweisen, hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) empfohlen, alle Patienten vor einer systemischen Therapie mit den FU-haltigen Arzneimitteln 5-Fluorouracil (5-FU), Capecitabin und Tegafur auf einen DPD-Mangel zu testen [1]. Diese Empfehlung ist bereits Bestandteil der Fachinformationen der betroffenen Arzneimittel. Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften aus Deutschland, Österreich und der Schweiz haben Vorschläge zur Umsetzung dieser Empfehlung erarbeitet. Diese sind:

- Patienten sollen vor einer FU-haltigen Therapie auf die vier häufigsten, genetischen *DPYD*-Varianten getestet werden. Diese sind, bezogen auf die *DPYD*-Transkriptvariante 1:
  - o *DPYD*\*2A (c.1905+1G>A; IVS14+1G>A; rs3918290)
  - o *DPYD*\*13 (c.1679T>G; rs55886062)
  - o Polymorphismus c.2846A>T (rs67376798) und
  - o HaplotypB3 (c.1236G>A; c.1129-5923C>G).
- Das Ergebnis der genetischen Analyse ist Basis eines differenzierten, risiko-adaptierten Algorithmus mit Empfehlungen zur Therapie mit FU-haltigen Arzneimitteln, siehe Abbildung 1. Die genetische Analyse kann durch therapeutisches Drug Monitoring ergänzt werden.
- Die Umsetzung der Therapieempfehlungen muss unter Berücksichtigung der individuellen Erkrankungssituation und der möglicherweise vorhandenen Therapiealternativen erfolgen.
- Die Testung muss qualitätsgesichert durchgeführt werden. Das Ergebnis soll innerhalb einer Woche vorliegen. Das Ergebnis der Testung ist prädiktiv für die Durchführung der geplanten Chemotherapie und damit obligater Bestandteil der personalisierten Therapieplanung.
- Eine Alternative zur genetischen Analyse ist der prätherapeutische Nachweis von Uracil im Plasma bzw. die Bestimmung der DPD-Aktivität in Leukozyten, die Datenbasis für dieses Vorgehen ist allerdings schmaler als für die DPD-Gendiagnostik.

Die Empfehlungen zur personalisierten Dosierung FU-haltiger Arzneimittel können bei einer kleinen Gruppe von Patienten das Risiko schwerer und lebensbedrohlicher Nebenwirkungen unter einer FU-haltigen Therapie reduzieren und in die leitliniengerechte Versorgung der betroffenen Patienten\* integriert werden, ohne den Behandlungsablauf zu verzögern. Bei der molekulargenetischen Testung auf *DPYD*-Varianten handelt es sich um eine diagnostische Untersuchung im Sinne von § 3 Nr. 7 c des Gendiagnostikgesetzes (GenDG), die einer ärztlichen Aufklärung und einer Einwilligung der Patienten bedarf. Entsprechend der Klassifikation der Gendiagnostik-Kommission sind *DPYD*-Varianten als pharmakogenetische Eigenschaften mit hoher Bedeutung einzuordnen.

\* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.

**Abbildung 1: Diagnostik vor FU-haltiger Therapie und Therapieempfehlungen**



<sup>1</sup> Die Empfehlungen zum Aktivitätsscore-gesteuerten Einsatz von Tegafur erfolgen in Analogie zu 5-FU und Capecitabin, ohne eigene Evidenz zu diesem Arzneimittel;

<sup>2</sup> falls auch nach letzter Dosisreduktion noch Toxizitäten aufgetreten sind oder ein Therapiebeginn mit voller Dosis erwogen wird.

<sup>3</sup> Drug Monitoring ist nur bei 5-FU sinnvoll.

## 2. Fluorouracil (FU), Capecitabin, Tegafur

5-Fluorouracil (5-FU) ist ein Antimetabolit aus der Substanzklasse der Fluoropyrimidine. Es wurde erstmals 1957 synthetisiert [2], und wird seit 1958 in der Onkologie eingesetzt [3, 4]. 5-FU wird nach der Aufnahme zu den aktiven Metaboliten FdUMP (Fluorodeoxyuridinmonophosphat), FdUDP (Fluorodeoxyuridindiphosphat) und FdUTP (Fluorodeoxyuridintriphosphat) umgewandelt. Als zentraler Wirkmechanismus von 5-FU wird die Inhibition der Thymidylat-Synthase (TS) durch FdUMP angesehen. TS spielt eine zentrale Rolle im Folsäure-Homocystein-Zyklus sowie in der Purin- und Pyrimidin-Synthese. FdUDP und FdUTP können als Pyrimidin-Analoga in RNS und DNS eingebaut werden und die Zellteilung hemmen.

5-FU steht auf der WHO Model List of Essential Medicines. Die systemische, intravenöse Gabe von 5-FU ist für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom, Magenkarzinom, Pankreaskarzinom sowie fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom zugelassen. 5-FU gehört ebenfalls zum Therapiestandard bei Patienten mit lokal begrenztem Kolon- und Rektum-, Magen- und Pankreaskarzinom, beim fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom, bei Karzinomen des Kopf-Hals-Bereichs und bei anderen, selteneren Tumorentitäten sowohl in lokal begrenzten als auch in fortgeschrittenen Stadien [5, 6].

Weiterentwicklungen von 5-FU waren die beiden, auch in Deutschland, Österreich und der Schweiz zugelassenen, oralen Prodrugs Capecitabin und Tegafur. Sie werden nach der Resorption in der Leber

zu 5-Fluorouracil metabolisiert. Capecitabin ist zugelassen für die Therapie von Patienten mit lokal begrenztem Kolonkarzinom, fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom, Magenkarzinom und Mammakarzinom. Es gehört ebenfalls zum Therapiestandard bei Patienten mit lokal begrenztem Rektumkarzinom in Kombination mit Strahlentherapie, bei nicht erreichter pathologisch-kompletter Remission nach neoadjuvanter Chemotherapie beim triple-negativen Mammakarzinom, sowie bei anderen 5-FU-sensitiven Karzinomen [5, 6]. Tegafur ist in der fixen Kombination mit Gimeracil und Oteracil (Teysuno®) für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom zugelassen.

Eine andere Zubereitungsform ist die 5-FU-Salbe. Sie ist zur topischen Anwendung bei Patienten mit solaren und senilen Keratosen, Morbus Bowen, einzelnen und multiplen oberflächlichen Basaliomen sowie prämaligen Veränderungen in strahlengeschädigter Haut zugelassen. Auch nach topischer Anwendung von 5-FU sind einzelne Fälle mit symptomatischer Neutropenie und charakteristischen, neurologischen Nebenwirkungen beschrieben worden [7], diese werden auch in den Fachinformationen genannt. Mit der Begründung niedriger, systemischer Wirkspiegel nach topischer Anwendung hat das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) diese Arzneimittel von den Empfehlungen zur präemptiven Testung ausgenommen.

Ebenfalls zur Substanzklasse der FU-haltigen Fluoropyrimidine gehört das Antimykotikum Flucytosin. Es ist zugelassen für die Therapie von Patienten mit Systemcandidosen, Kryptokokken-Meningitis und Chromoblastomykose. In den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der DGHO wird Flucytosin derzeit nur für die Therapie von Infektionen mit *Cryptococcus neoformans* in Kombination mit liposomalem Amphotericin B empfohlen [8]. Die EMA hat Flucytosin ebenfalls von den Empfehlungen zur präemptiven Testung ausgenommen, hier mit Hinweis auf die dringende und unverzüglich einzuleitende Therapie. Unter Flucytosin wird ein regelmäßiges Drug-Monitoring empfohlen. Für Patienten mit bekannter kompletter DPD-Defizienz ist die Behandlung mit Flucytosin kontraindiziert.

### **3. Fluorouracil (FU)-assoziierte Toxizität**

5-FU, Capecitabin und Tegafur werden von vielen Patienten relativ gut vertragen. Etwa 30% der schweren Toxizitätsreaktionen (WHO Grad 3-4), insbesondere Diarrhoe, Mukositis, Hand-Fuß-Syndrom, Myelosuppression mit tiefer und langdauernder Neutropenie sowie Neurotoxizität, sind durch DPD Mangel erklärbar [9, 10, 11]. Die Letalität liegt bei 0,2 - 1% [12, 13, 14, 15]. Weitere häufige Nebenwirkungen sind Anorexie/Übelkeit/Erbrechen, Kardiotoxizität mit Ischämie- oder Kardiomyopathietypischen EKG-Veränderungen, Alopezie, Hyperurikämie und Erhöhung von Leberwerten.

Das Risiko individueller Nebenwirkungen unter einer Therapie mit 5-FU wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst. Diese können in genetische und nicht-genetische Ursachen unterschieden werden. Zu den nicht-genetischen Faktoren gehören Dosierung, Applikationsdauer, Biomodulation mit Folsäure, Komedikation und Alter [16, 17]. Zu den genetischen Ursachen gehören weibliches Geschlecht sowie Varianten der 5-FU-metabolisierenden Enzyme. Hierbei spielt die DPD eine zentrale Rolle, erstmals bereits 1988 beschrieben [18]. Weitere mögliche Rollen spielen die Thymidylat-Synthase (TS) als zentrales pharmakologisches Substrat von 5-FU, und die Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR), entscheidend für die Synthese des Folat-Kofaktors als Inhibitor der Thymidylat-Synthase.

Eine bekannte, vollständig fehlende DPD-Aktivität ist seit langem eine Kontraindikation für die Therapie mit FU-haltigen Arzneimitteln.

In einer kürzlich veröffentlichten „Real-life“ Studie aus Frankreich wird hochgerechnet, dass jährlich 76.200 Patienten mit einer fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie behandelt werden, von denen 1.200 eine lebensbedrohliche Toxizität erleiden bzw. 150 Patienten pro Jahr versterben [19].

#### 4. Empfehlungen der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vom April 2020

Auf Antrag der französischen Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) vom 31. März 2019 hat die EMA eine Überprüfung der Evidenz zu „New testing and treatment recommendations for fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine“ durchgeführt.

Die EMA empfiehlt [1],

- Patienten vor Beginn der Behandlung mit Fluorouracil (als Injektion oder Infusion), Capecitabin und Tegafur auf DPD-Mangel zu testen. Dies kann erfolgen durch
  - o durch die Messung des Spiegels von Uracil oder
  - o durch die Prüfung auf das Vorhandensein bestimmter Polymorphismen (Veränderungen) im Gen für DPD.
- dass Patienten mit einem bekannten vollständigen DPD-Mangel keine Injektion oder Infusion mit Fluorouracil, kein Capecitabin oder Tegafur, und kein Flucytosin erhalten dürfen.
- dass bei Patienten mit einem partiellen DPD-Mangel eine reduzierte Anfangsdosis dieser Arzneimittel in Betracht gezogen werden soll, dass die Folgedosen beim Fehlen schwerer Nebenwirkungen erhöht werden können, und dass eine regelmäßige Überwachung der Fluorouracil-Blutspiegel unter kontinuierlicher Infusion das Behandlungsergebnis verbessern kann.

Von dieser Empfehlung nicht betroffen ist die Behandlung schwerer Pilzinfektionen mit Flucytosin (ein weiteres mit Fluorouracil verwandtes Arzneimittel), da der Beginn der Behandlung nicht verzögert werden sollte. Für die Behandlung mit topischem Fluorouracil ist das Testen auf DPD Mangel nicht erforderlich.

Die Empfehlungen der EMA sind vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) aufgegriffen worden [20].

#### 5. Vorhersage der FU-Toxizität

##### 5.1. Phänotyp

Es gibt eine Reihe von laborchemischen Ansätzen zur Identifizierung von Patienten mit einem DPD-Mangel:

- Bestimmung von Uracil im Plasma
- Bestimmung der DPD- und der TS-Aktivität in mononukleären Zellen
- Bestimmung des physiologischen Verhältnisses von Dihydrouracil/Uracil (UH<sub>2</sub>/U) in Blut, Urin oder Speichel
- Bestimmung von UH<sub>2</sub>/U nach einer Testdosis Uracil

Daten großer prospektiver oder metaanalytischer Studien mit Einsatz der verschiedenen laborchemischen Verfahren mit klinischen Endpunkten bei Patienten vor und unter einer 5-FU-haltigen Chemotherapie fehlen. Die bisher vorliegenden Daten aus drei prospektiven und aus weiteren Kohortenstudien können folgendermaßen zusammengefasst werden [10]:

- Die Bestimmung von Uracil im Plasma ist für die Vorhersage einer Capecitabin-Toxizität geeignet [21]. Ein Uracil-Spiegel von >16ng/ml ist prädiktiv für eine Toxizität im CTCAE Grad 4. Der Anteil von Patienten mit diesem Uracil-Spiegel liegt bei etwa 3%.
- Die enzymatische Aktivität von DPD zeigt eine große interindividuelle Variabilität und einen circadianen Rhythmus [22]. Daten prospektiver Studien zur Korrelation mit 5-FU-assoziiierter Toxizität fehlen. Die DPD-Aktivität in mononukleären Zellen korreliert mit dem Uracil-Spiegel.

- Die Ergebnisse der Bestimmung von Uracil im Plasma sind vergleichbar denen der Bestimmung des Verhältnisses UH2/U [23]. Als Toxizitätsprädiktor ist die Messung des plasmatischen Uracil-Spiegels der Bestimmung des Verhältnisses UH2/U überlegen [21].

In Deutschland gehört die Bestimmung von Uracil, des Quotienten UH2/U oder der Enzymaktivität von DPD bisher nicht zum Standardverfahren vor einer Therapie mit FU-haltigen Arzneimitteln. In den Niederlanden ist die Bestimmung der DPD-Enzymaktivität in Leukozyten als alternative Methode zur Genotypisierung eingeführt [24].

## 5.2. Genotyp

### 5.2.1. Testung auf Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Varianten

Entscheidend für die Wirksamkeit, aber auch für die Toxizität von 5-FU ist die intrazelluläre Metabolisierung. Nur ein kleiner Teil der applizierten Dosis wird zu den aktiven Metaboliten FdUMP, FdUDP und FdUTP umgewandelt. 80-90% werden sehr rasch durch das DPD zu dem inaktiven Metaboliten 5,6-Dihydro-5-Fluorouracil umgewandelt. Physiologisch ist DPD ein entscheidendes Enzym im Katabolismus der Pyrimidinbasen Uracil und Thymidin. DPD wird hoch in der Leber exprimiert. In Blutzellen ist die Konzentration in Monozyten, gefolgt von Lymphozyten, Granulozyten und Thrombozyten am höchsten. In Erythrozyten ist keine signifikante Aktivität nachweisbar [25]. Eine pharmakologische Blockade von DPD steigert die intrazelluläre Konzentration von 5-FU und führt zu einer höheren Rate aktiver Metaboliten. Sie ist Grundlage von Kombinationstherapien mit einer Bolusgabe von Folinsäure vor der 5-FU-Infusion.

DPD-Mangel ist eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung. Das klinische Bild ist sehr variabel und reicht von Asymptomatik bis zu einem in der frühen Kindheit symptomatischen Krankheitsbild mit Mikrozephalie sowie schweren neurologischen Symptomen mit mentaler und motorischer Retardierung [26, 27, 28]. 1995 und 1996 wurden erstmals genetische Aberrationen im *DPYD*-Gen bzw. genetisch bedingte Aberrationen des Transkriptes als Ursache gesteigerter, 5-FU induzierter Toxizität beschrieben [29, 30].

DPD wird vom *DPYD*-Gen kodiert. Es ist auf Chromosom 1p21.3 lokalisiert und umfasst 23 kodierende Exone (Transkriptvariante 1) [31]. Bisher wurden etwa 160 allelische Varianten publiziert. Sie können einen Einfluss auf die Proteinsequenz oder auf das RNS-Spleißen haben. Der GnomAD-Browser enthält mehr als 2.000 *DPYD*-Varianten. Die meisten haben keinen Einfluss auf die Funktion des Enzyms. Bei einigen Varianten gibt es eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Der DPD-Phänotyp wird jedoch durch weitere Faktoren beeinflusst [16, 32, 33]

Eine inzwischen gängige Einteilung klassifiziert die metabolische Aktivität von DPD in einen Score von 0 – 2 ein [11, 24], siehe [Tabelle 1](#).

**Tabelle 1: Nomenklatur der häufigeren und funktionell relevanten *DPYD*-Varianten [11]**

Bezeichnung (Allelvariante)	rsID <sup>1</sup>	Nukleotid- sequenz/ Aminosäure- Sequenz <sup>2</sup>	Enzymatische Aktivität <sup>3</sup>	Allel- frequenz <sup>4</sup>	Träger mit ≥1 Allel- variante in % <sup>4</sup>	Toxizität <sup>5</sup>
<i>Wildtyp</i>			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)
<i>Haplotyp B3</i>	rs75017182 <u>im vollständigen Kopplungsungleichgewicht mit dieser intronischen Variante<sup>6</sup></u> rs56038477	c.1129-5923C>G  c.1236G>A	0,5	0,022	4,3 - 4,7	1,6 (1,3-2,0)

<sup>1</sup> rsID – nach SNP (Single Nucleotide Polymorphism) database; <sup>2</sup> Sequence Variant Nomenclature; <sup>3</sup> schematische Klassifikation, siehe Tabelle 2; <sup>4</sup> bei Kaukasiern; <sup>5</sup> Relatives Risiko für schwere Toxizität unter FU-haltiger Therapie, Konfidenzintervall in Klammern; <sup>6</sup> diese Varianten treten immer gemeinsam auf (Haplotyp);

Der relevanteste Polymorphismus für den 5-FU-Metabolismus ist *DPYD\*2A* (c.1905+1G>A; IVS14+1G>A; rs3918290). Die Variante eliminiert die Spleiß-Akzeptor-Stelle von Exon 14, führt zu einem „Skipping“ (Überspringen) des 165 Basenpaare umfassenden Exons und damit zu einem trunkierten, funktionell inaktiven Protein. Homozygotie für *DPYD\*2A* ist für etwa die Hälfte der schweren DPD-Defizienzen verantwortlich. Einen ebenso deletären Einfluss auf die DPD-Aktivität bei Homozygoten hat *DPYD\*13A* (c.1679T>G; rs55886062). Diese *missense*-Variante in Exon 13 führt zum Aminosäureaustausch Ile560Ser und zu einem inaktiven Protein, ist aber deutlich seltener. Bei Heterozygotie für eine dieser beiden Varianten ist die Genaktivität reduziert, ebenfalls bei Compound-Heterozygotie mit einer anderen Mutation (c.2846A>T oder c.1129-5923C>G).

Diese Aussagen zur Häufigkeit von DPD-Varianten beziehen sich auf Personen europäischer Herkunft (Caucasians), nicht auf asiatische oder afrikanische Ethnien. Bei Personen afrikanischer Herkunft ist die *DPYD*-Variante Y186C (c.557A>G) gehäuft mit kritischer Toxizität assoziiert.

[Tabelle 2](#) fasst die beiden schwächsten Allel-Aktivitäten in einem Summenscore zusammen und leitet daraus Dosisempfehlungen ab [11, 24].

**Tabelle 2: Vorhersage des DPD-Phänotyps auf der Basis der beiden schwächsten Allel-Aktivitäten [11]**

Genotyp	Score der Aktivität
kein Träger einer <i>DPYD</i> -Variante mit verminderter oder fehlender Funktion (*1/*1)	2.0
Heterozygoter Träger einer <i>DPYD</i> -Variante mit verminderter Funktion (*1/c.1236G>A oder *1/c.2846A>T)	1,5
Heterozygoter Träger einer <i>DPYD</i> -Variante mit fehlender Funktion (*1/*2A oder *1/*13)	1



Träger von zwei <i>DPYD</i> -Varianten mit verminderter Funktion (z. B. <i>*1/c.1236G&gt;A</i> und <i>*1/c.2846A&gt;T</i> ) oder Träger einer <i>DPYD</i> -Variante mit reduzierter Funktion und einer Variante mit fehlender Funktion (Kombination von <i>c.1236G&gt;A</i> oder <i>*1/c.2846A&gt;T</i> mit <i>*2A</i> oder <i>*13</i> , also z. B. <i>c.2846A&gt;T</i> )	0,5*
Homozygoter Träger einer <i>DPYD</i> -Variante mit fehlender Funktion ( <i>*2A/*2A</i> ; <i>*13/*13</i> ) oder Heterozygoter Träger von zwei <i>DPYD</i> -Varianten mit fehlender Funktion ( <i>*2A/*13</i> )	0

Eine sichere Festlegung auf einen Aktivitätsscore von 0,5 ist schwierig und erfordert eine zusätzliche Phänotypisierung [24]

### 5.2.2. 5-FU Dosierung nach *DPYD* Genotyp und Toxizitätsreduktion

Basis der jetzigen Empfehlungen zur Reduktion der FU-induzierten Toxizität sind vor allem Studien aus den Niederlanden. In einer prospektiven Studie mit 2.038 Patienten wurde der heterozygote *DPYD*-Genotyp *\*2A* bei 22 (1,1%) Patienten gefunden [34]. Eine Reduktion der ursprünglich geplanten Fluoropyrimidindosis (intravenöses 5-FU oder Capecitabin) auf 50% reduzierte die Rate der FU-assoziierten Toxizität im CTCAE Grad  $\geq 3$  auf 28%. Sie lag damit im Bereich der Rate von FU-assoziiierter Toxizität bei Patienten mit *DPYD\*2A* Wildtyp (23%) und deutlich niedriger als im historischen Vergleich bei 51 *DPYD\*2A* heterozygoten Patienten (73%). Durch die Genotyp-gesteuerte Dosisreduktion wurde die Rate FU-induzierter Letalität von 10% auf 0% gesenkt.

In einer weiteren Analyse wurden 1.103 Patienten auf 4 verschiedene Genotypen (*DPYD\*2A*, *c.1679T>G*, *c.284A>T*, *c.1236G>A*) gescreent [35]. Heterozygote *DPYD*-Varianten fanden sich bei 8% der Patienten. Die Genotyp-gesteuerte Reduktion der FU-Dosis um 25-50% (*\*2A* oder *\*13* auf 50%, *c.284A>T* oder *c.1236G>A* um 25%) führte zu einer deutlichen Senkung der Toxizität gegenüber der historischen Kontrolle mit einem relativen Risiko von 1,31 – 4,00, abhängig vom Genotyp. 4 Patienten (0,36) waren homozygot oder Compound-heterozygot und erhielten kein Fluoropyrimidin. Kein therapie-assoziiertes Todesfall wurde beobachtet.

Zusätzliche Analysen zeigten die Kosteneffizienz der Genotypisierung [34, 36, 37]. In der Schweiz fallen sowohl die DPD-Testung der vier etablierten *DPYD*-Varianten als auch das 5-FU-TDM unter die Pflichtleistung der CH-Grundversicherung.

### 5.2.3. Testung auf andere genetische Varianten

Genetische Varianten von Thymidylat-Synthase und Methylentetrahydrofolatreduktase, aber auch von weiteren anderen Genen wie miR-27a können das Ansprechen auf 5-FU und die Toxizität beeinflussen [38, 39, 40]. Es fehlen bisher ausreichend große, prospektive, klinische Studien zur Identifikation von singulären Varianten oder eines Sets genetischer Varianten für den klinischen Einsatz, idealerweise auch zur eindeutigen Bestätigung früherer Ergebnisse.

## 6. Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Eine zusätzliche Möglichkeit zur Optimierung personalisierter FU-haltiger Therapien ist das therapeutische Drug Monitoring [41]. Es basiert auf der Bestimmung der Plasmaspiegel unter laufender 5-FU-Dauerinfusion nach Therapie-Applikation. Die Ergebnisse, auch aus der Versorgung in Deutschland, zeigen eine hohe Variabilität der Plasmaspiegel [42]. In einer prospektiven, randomisierten Studie an 208 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom führte die Pharmakokinetik-gesteuerte Adaptation der 5-FU Dosis zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate und zur Senkung der Toxizität im CTCAE Grad 3/4 [43]. Das TDM unter FU-haltiger Therapie ist in Deutschland bisher nicht flächendeckend etabliert. Es kann ein kostengünstigerer Weg zu einer personalisierten

Therapie mit FU-haltigen Arzneimitteln sein. Es wird insbesondere bei Patienten mit erhöhter Toxizität unter FU-haltiger Therapie, die nicht durch einen erniedrigten DPD-Aktivitätsscore bedingt ist, siehe [Abbildung 1](#), empfohlen. Kritisch ist die Standardisierung der Präanalytik. Streng zu achten ist auf eine Blutentnahme bei noch laufender 5-FU Dauerinfusion aus einer peripheren Vene (unabhängig von der Lage des Portsystems [44]), in der Regel nach frühestens 18 Stunden. Die Dosisadaption sollte nach einem etablierten Algorithmus erfolgen [45].

## 7. Diagnostik- und Therapiealgorithmus

Die Empfehlungen für einen Diagnostik- und Therapiealgorithmus sind in [Abbildung 1](#) zusammengefasst. Sie basieren auf den Empfehlungen der Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update [11], der Dutch Pharmacogenetics Working Group Guideline [24] sowie den Empfehlungen von GPCO-Umicancer und RNPGx aus Frankreich [46].

Sie sehen eine regelhafte, gezielte, molekulargenetische Diagnostik für die 4 häufigsten *DPYD*-Genvarianten vor. Patienten müssen dafür entsprechend des Gendiagnostik-Gesetzes vom behandelnden Arzt aufgeklärt werden, siehe [Kapitel 8](#). Auf der Basis der genetischen Analyse kann ein Aktivitätsscore als Basis der Therapieempfehlungen berechnet werden, siehe [Tabelle 2](#). Dieser Score und die darauf basierende Dosisreduktion wurde in einer prospektiven Untersuchung an 85 Patienten mit einer *DPYD*-Variante angewandt [35]. Diese Studie ist Basis der Therapieempfehlungen. Die Umsetzung der Therapieempfehlungen muss unter Berücksichtigung der individuellen Erkrankungssituation und der möglicherweise vorhandenen Therapiealternativen erfolgen.

Bei Patienten mit einem Score von 0 wird die komplette Vermeidung von 5-FU oder der Prodrugs empfohlen. Eine sichere Festlegung auf den Aktivitätsscore von 0,5 ist schwierig und erfordert eine zusätzliche Phänotypisierung [24]. Bei einem Score zwischen 1,0 – 1,5 wird eine Reduktion der Initialdosis empfohlen. Die Anpassung der weiteren Dosierung kann sich an der klinischen und der laborchemischen Toxizität orientieren. Eine zuverlässige und schnellere Alternative ist die pharmakokinetische Messung der Area under the Curve (AUC) von 5-FU nach der Erstgabe von 5-FU-haltigen Therapie. Diese kann als Basis der 5-FU-Dosierungen in den folgenden Therapiezyklen dienen. Da die Aktivität der DPD interindividuell sehr unterschiedlich ist, ist die Messung der AUC die einzige Möglichkeit, auch eine Unterdosierung von 5-FU zu erkennen. Unter Verwendung eines kommerziellen Tests konnte gezeigt werden, dass bei bis zu 60% der Betroffenen die nach Körperoberfläche dosierte 5-FU-Gabe zu einer Unterdosierung führt [42, 43].

Mit diesem Ansatz ist es nicht möglich, die bereits bei der Erstgabe auftretende, sehr hohe Toxizität bei Patienten mit einem DPD-Aktivitätsscore von 0 zu vermeiden.

## 8. Aufklärung – genetische Beratung

Bei der molekulargenetischen Testung auf *DPYD*-Varianten handelt es sich um eine genetische Untersuchung im Sinne des Gendiagnostikgesetzes, methodisch im Sinne von § 3 Nr. 2 b mit Untersuchung der molekularen Struktur von DNS und RNS, inhaltlich im Sinne von § 3 Nr. 7 c zur Abklärung, ob genetische Eigenschaften vorliegen, die die Wirkung eines Arzneimittels beeinflussen können. Damit sind die folgenden, gesetzlichen Vorgaben einzuhalten:

- Aufklärung (§ 9)
- Einwilligung (§ 8)
- Vornahme der Untersuchung durch einen Arzt (§ 7)
- Mitteilung der Ergebnisse (§ 11)

Die diagnostische genetische Untersuchung dient im konkreten Fall einer pharmakogenetischen Fragestellung mit dem Ziel einer Optimierung der Arzneimitteltherapie. Die Aufklärung über diese Untersuchung muss durch einen Arzt erfolgen, ist aber nicht an eine dezidierte genetische Beratungskompetenz, etwa die fachgebundene genetische Beratung gebunden [47]. Eine entsprechende Richtlinie der Gendiagnostikkommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung eines Arzneimittels bei einer Behandlung gemäß des GenDG wurde publiziert [48]. Danach sind *DPYD*-Varianten als pharmakogenetische Eigenschaften mit hoher Bedeutung einzuordnen.

Wird eine klinisch relevante DPD-Variante gefunden, ist dem Patienten gemäß §10 Abs.1 Satz2 GenDG eine genetische Beratung anzubieten. Der Patient kann auf eine genetische Beratung nach dem Vorliegen der Testergebnisse verzichten, der Verzicht ist schriftlich zu dokumentieren.

Wenn eine genetische Beratung nach dem Vorliegen des Testergebnisses gewünscht wird, darf die Beratung nur durch einen Facharzt für Humangenetik oder einen nach dem GenDG qualifizierten Arzt vorgenommen werden.

In der Schweiz erfordern pharmakogenetische Analysen, welche in der Schweizer Analyseliste des Bundesamtes für Gesundheit aufgeführt sind, keine genetische Beratung.

## **9. Studien**

Bei neuen klinischen Studien mit FU-haltigen Arzneimitteln sollen die o.g. Maßnahmen berücksichtigt werden.

## 10. Literatur

1. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-article-31-referral-ema-recommendations-dpd-testing\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-article-31-referral-ema-recommendations-dpd-testing_en.pdf)
2. Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P et al.: Fluorinated Pyrimidines, a New Class of Tumour-Inhibitory Compounds. *Nature* 179:663-666, 1957. DOI: [10.1038/179663a0](https://doi.org/10.1038/179663a0)
3. Kaufman S: 5-Fluorouracil in the Treatment of Gastrointestinal Neoplasia. *N Engl J Med* 288:199-201, 1973. DOI: [10.1056/NEJM197301252880408](https://doi.org/10.1056/NEJM197301252880408)
4. Schmoll HJ: Development of Treatment for Advanced Colorectal Cancer: Infusional 5-FU and the Role of New Agents. *Eur J Cancer* 32A Suppl 5:S18-22, 1996. DOI: [10.1016/s0959-8049\(96\)00335-8](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(96)00335-8)
5. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines>
6. <https://www.awmf.org/leitlinien.html>
7. Cohen PR: Topical Application of 5-fluorouracil 5 Percent Cream Associated With Severe Neutropenia: Discussion of a Case and Review of Systemic Reactions After Topical Treatment With 5-fluorouracil. *Dermatol Online J* 24:1303/qt974797j7, 2018. <https://escholarship.org/uc/item/974797j7>
8. Ruhnke M, Cornely OA, Schmidt-Hieber M et al.: Treatment of Invasive Fungal Diseases in Cancer patients-Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Mycoses* Mar31, 2020 [Online ahead of print]. DOI: [10.1111/myc.13082](https://doi.org/10.1111/myc.13082)
9. Froehlich TK, Amstutz U, Aebi S 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(3):730–739, 2015. DOI: [10.1002/ijc.29025](https://doi.org/10.1002/ijc.29025)
10. Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH et al.: DPYD Genotype-Guided Dose Individualization to Improve Patient Safety of Fluoropyrimidine Therapy: Call for a Drug Label Update. *Ann Oncol* 28:2915-2922, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx411](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx411)
11. 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)
12. Hoff PM, Ansari R, Batist G et al.: Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 19: 2282–2292, 2001. DOI: [10.1200/JCO.2001.19.8.2282](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.8.2282)
13. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al.: Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 19: 4097–4106, 2001. DOI: [10.1200/JCO.2001.19.21.4097](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.21.4097)
14. Rosmarin D, Palles C, Pagnamenta A et al.: A candidate gene study of capecitabine-related toxicity in colorectal cancer identifies new toxicity variants at DPYD and a putative role for ENOSF1 rather than TYMS. *Gut* 64: 111–120, 2015. DOI: [10.1136/gutjnl-2013-306571](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306571)
15. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D et al.: Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 25: 3456–3461, 2007. DOI: [10.1200/JCO.2007.11.2144](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.2144)
16. Schwab M, Zanger UM, Marx C et al. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol* 26: 2131–2138, 2008. DOI: [10.1200/JCO.2006.10.4182](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.4182)

17. Ezzeldin HH, Diasio RB: Predicting Fluorouracil Toxicity: Can We Finally Do It? *J Clin Oncol* 26:2080-2082, 2008. DOI: [10.1200/JCO.2007.15.5481](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.5481)
18. Diasio RB, Beavers TL, Carpenter JT et al.: Familial Deficiency of Dihydropyrimidine Dehydrogenase. Biochemical Basis for Familial Pyrimidinemia and Severe 5-fluorouracil-induced Toxicity. *J Clin Invest* 81:47-51, 1988. DOI: [10.1172/JCI113308](https://doi.org/10.1172/JCI113308)
19. Barin-Le Guellec C, Lafay-Chebassier C, Ingrand I et al.: Toxicities Associated With Chemotherapy Regimens Containing a Fluoropyrimidine: A Real-Life Evaluation in France. *Eur J Cancer* 124:37-46, 2020. DOI: [10.1016/j.ejca.2019.09.028](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.09.028)
20. [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/a-f/fluorouracil-neu.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/fluorouracil-neu.html)
21. Meulendijks D, Hendricks LM, Jacobs BAW et al.: Pretreatment Serum Uracil Concentration as a Predictor of Severe and Fatal Fluoropyrimidine-Associated Toxicity. *Br J Cancer* 116:1415-1424, 2017. DOI: [0.1038/bjc.2017.94](https://doi.org/0.1038/bjc.2017.94)
22. Jacobs BAW, Deenen MJ, Pluim D et al.: Pronounced Between-Subject and Circadian Variability in Thymidylate Synthase and Dihydropyrimidine Dehydrogenase Enzyme Activity in Human Volunteers. *Brit J Clin Pharmacol* 82:706-716, 2016. DOI: [10.1111/bcp.13007](https://doi.org/10.1111/bcp.13007)
23. Boisdron-Celle M, Remaud G, Traore S et al.: 5-Fluorouracil-related severe toxicity: a comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Cancer Lett* 249: 271–282, 2007. DOI: [10.1016/j.canlet.2006.09.006](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.09.006)
24. 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)
25. <https://omim.org/entry/612779>
26. van Gennip AH, Abeling NG, Stroomer AE et al.: Clinical and biochemical findings in six patients with pyrimidine degradation defects. *J Inherit Metab Dis* 17: 130-132, 1994. DOI: [10.1007/BF00735416](https://doi.org/10.1007/BF00735416)
27. Fernandez-Salguero PM; Sapons A, Wei X et al.: Lack of Correlation Between Phenotype and Genotype for the Polymorphically Expressed Dihydropyrimidine Dehydrogenase in a Family of Pakistani Origin. *Pharmacogenetics* 7:161-163, 1997. DOI: [10.1097/00008571-199704000-00012](https://doi.org/10.1097/00008571-199704000-00012)
28. Van Kuilenburg AB, Vreken P, Abeling NG et al.: Genotype and Phenotype in Patients With Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency. *Hum Genet* 104:1-9, 1999. DOI: [10.1007/pl00008711](https://doi.org/10.1007/pl00008711)
29. Meinsma R, Fernandez-Salguero P, Van Kuilenburg ABP et al.: Human polymorphism in drug metabolism: mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene results in exon skipping and thymine uracilurea. *DNA Cell Biol.* 14: 1-6, 1995. DOI: [10.1089/dna.1995.14.1](https://doi.org/10.1089/dna.1995.14.1)
30. Wei X, McLeod HL, McMurrugh J et al.: Molecular basis of the human dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and 5-fluorouracil toxicity. *J Clin Invest* 98: 610-615, 1996. DOI: [10.1172/JCI118830](https://doi.org/10.1172/JCI118830)
31. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DPYD>
32. Mattison LK, Fourie J, Desmond RA et al.: Increased prevalence of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in African-Americans compared with Caucasians. *Clin Cancer Res* 12: 5491–5495, 2006. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-06-0747](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0747)
33. Johnson MR, Diasio RB: Importance of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients exhibiting toxicity following treatment with 5-fluorouracil. *Adv Enzyme Regul* 41: 151–157, 2001. DOI: [10.1016/s0065-2571\(00\)00011-x](https://doi.org/10.1016/s0065-2571(00)00011-x)

34. Deenen M, Meulendijks D, Cats A et al.: Upfront Genotyping of DPYD\*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. *J Clin Oncol* 34:227-234, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2015.63.1325](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.1325)
35. Henricks M, Lunenburg CATC, de Man FM et al.: DPYD Genotype-Guided Dose Individualisation of Fluoropyrimidine Therapy in Patients With Cancer: A Prospective Safety Analysis. *Lancet Oncol* 19:1459-1467, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30686-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30686-7)
36. Murphy C, Byrne S, Ahmed G et al.: Cost Implications of Reactive Versus Prospective Testing for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency in Patients With Colorectal Cancer: A Single-Institution Experience. *Dose Response* 16: 1559325818803042, 2018. DOI: [10.1177/1559325818803042](https://doi.org/10.1177/1559325818803042)
37. Lunenburg CATC, Henricks LM, Guchelaar HJ et al.: Prospective DPYD Genotyping to Reduce the Risk of Fluoropyrimidine-Induced Severe Toxicity: Ready for Prime Time. *Eur J Cancer* 54:40-48, 2016. DOI: [10.1016/j.ejca.2015.11.008](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.008)
38. Jennings BA, Kwok CS, Willis G et al.: Functional Polymorphisms of Folate Metabolism and Response to Chemotherapy for Colorectal Cancer, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacogenet Genomics* 22:290-304, 2012. DOI: [10.1097/FPC.0b013e328351875d](https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328351875d)
39. Fernandez-Rozadilla C, Cazier JB, Moreno V et al.: Pharmacogenomics in Colorectal Cancer: A Genome-Wide Association Study to Predict Toxicity After 5-fluorouracil or FOLFOX Administration. *Pharmacogenomics* 13:209-217, 2013. DOI: [10.1038/tpj.2012.2](https://doi.org/10.1038/tpj.2012.2)
40. Amstutz U, Offer SM, Sistonen J et al.: Polymorphisms in MIR27A Associated With Early-Onset Toxicity in Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy. *Clin Cancer Res* 21:2038-2044, 2015. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-14-2817](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2817)
41. Caudle KE et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing. *Clin Pharmacol Ther* 94:640-645, 2013. DOI: [10.1038/clpt.2013.172](https://doi.org/10.1038/clpt.2013.172)
42. Wilhelm M, Müller L, Miller MC et al.: Prospective, Multicenter Study of 5-Fluorouracil Therapeutic Drug Monitoring in Metastatic Colorectal Cancer Treated in Routine Clinical Practice, *Clinical Colorectal Cancer* 15: 381-388, 2016. DOI: [10.1016/j.clcc.2016.04.001](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.04.001)
43. 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* 26:2099-2105, 2008. DOI: [10.1200/JCO.2007.13.3934](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.3934)
44. Mindt S, Aida S, Merx K, Müller A et al.: Therapeutic drug monitoring (TDM) of 5-fluorouracil (5-FU): new preanalytic aspects. *Clin Chem Lab Med* 57:1012-1016, 2019. DOI: [10.1515/cclm-2018-1177](https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1177)
45. Kaldate RR, Haregewoin A, Grier CE et al.: Modeling the 5-Fluorouracil Area Under the Curve Versus Dose Relationship to Develop a Pharmacokinetic Dosing Algorithm for Colorectal Cancer Patients Receiving FOLFOX6. *The Oncologist* 17:296–302, 2012. DOI: [10.1634/theoncologist.2011-0357](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0357)
46. 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-Uncancer 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)
47. [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-WirkungArzneimittel.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/RL-WirkungArzneimittel.pdf?__blob=publicationFile)
48. Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wirkung eines Arzneimittels bei einer Behandlung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 1b GenDG. *Bundesgesundheitsbl* 60:472–475, 2017. DOI: [10.1007/s00103-017-2523-z](https://doi.org/10.1007/s00103-017-2523-z)

*Dieses Positionspapier wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (D-Berlin) in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (D-Hamburg), Prof. Dr. Jens Blohmer (D-Berlin), Prof. Dr. Carsten Bokemeyer (D-Hamburg), Prof. Dr. Markus Borner (CH-Bern), Prof. Dr. Sara Brucker (D-Tübingen), PD Dr. Dr. Thomas Burmeister (D-Berlin), Prof. Dr. Dr. Ingolf Cascorbi (D-Kiel), Prof. Dr. Thomas Decker (D-Ravensburg), Prof. Dr. Maïke de Wit (D-Berlin), Prof. Dr. Andreas Dietz (D-Leipzig), Prof. Dr. Hermann Einsele (D-Würzburg), Prof. Dr. Wolfgang Eisterer (A-Klagenfurt), Prof. Dr. Gunnar Folprecht (D-Dresden), Prof. Dr. Wolfgang Hilbe (A-Wien), Prof. Dr. Dr. Jürgen Hoffmann (Heidelberg), Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz (D-Mannheim), Prof. Dr. Claus-Henning Köhne (D-Oldenburg), Prof. Dr. Wolfgang Knauf (D-Frankfurt), Prof. Dr. Volker Kunzmann (D-Würzburg), Prof. Dr. Carlo Largiadèr (CH-Bern), Prof. Dr. Sylvie Lorenzen (D-München), Prof. Dr. Diana Lüftner (D-Berlin), Prof. Dr. Markus Möhler (D-Mainz), Prof. Dr. Markus Nöthen (D-Bonn), PD Dr. Christian Pox (D-Bremen), Prof. Dr. Antje Reinacher-Schick (D-Bochum), Prof. Dr. Anton Scharl (D-Amberg), Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger (D-Hannover), Prof. Dr. Matthias Schwab (D-Stuttgart), Prof. Dr. Thomas Seufferlein (D-Ulm), PD Dr. Marianne Sinn (D-Hamburg), Dr. Matthias Stroth (D-Berlin), PD Dr. Ingo Tamm (D-Berlin), Prof. Dr. Lorenz Trümper (D-Göttingen), Prof. Dr. Martin Wilhelm (D-Nürnberg) und Prof. Dr. Ewald Wöll (A-Zams) erarbeitet.*

**DGHO**

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie  
und Medizinische Onkologie e. V.

Alexanderplatz 1  
10178 Berlin

[www.dgho.de](http://www.dgho.de)  
[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)