



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

7. Juli 2020
EMA/402122/2020

Empfehlungen der EMA zur DPD-Testung vor der Behandlung mit Fluorouracil, Capecitabin, Tegafur und Flucytosin

Am 30. April 2020 empfahl die EMA, Patienten vor Beginn einer Krebsbehandlung mit Fluorouracil als Injektion oder (Tropf-)Infusion oder mit den verwandten Arzneimitteln Capecitabin und Tegafur auf einen Mangel des Enzyms Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) zu testen.

Da die Behandlung von schweren Pilzinfektionen mit Flucytosin (ein anderes mit Fluorouracil verwandtes Arzneimittel) nicht aufgeschoben werden sollte, ist eine Testung der Patienten auf einen DPD-Mangel vor Beginn der Behandlung nicht erforderlich.

Patienten, denen DPD vollständig fehlt, dürfen keine Fluorouracil-Arzneimittel gegeben werden. Bei Patienten mit partiellem Mangel kann der Arzt eine Krebsbehandlung mit im Vergleich zur normalen Behandlung niedrigeren Dosen in Erwägung ziehen oder bei Auftreten schwerer Nebenwirkungen die Behandlung mit Flucytosin abbrechen.

Diese Empfehlungen gelten nicht für Fluorouracil-Arzneimittel, die auf die Haut aufgetragen und für Erkrankungen wie aktinische Keratosen und Warzen angewendet werden, da nur sehr geringe Konzentrationen des Arzneimittels über die Haut aufgenommen werden.

Ein signifikanter Anteil der Allgemeinbevölkerung weist einen Mangel der DPD auf¹, die für den Abbau von Fluorouracil und der verwandten Arzneimittel Capecitabin, Tegafur und Flucytosin benötigt wird. Infolgedessen kann sich Fluorouracil nach einer Behandlung mit diesen Arzneimitteln im Blut anreichern, was zu schweren und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen kann, wie etwa Neutropenie (niedrige Anzahl von Neutrophilen, einer Art weißer Blutkörperchen, die zur Bekämpfung von Infektionen benötigt werden), Neurotoxizität (Schädigung des Nervensystems), schwerer Durchfall und Stomatitis (Entzündung der Mundschleimhaut).

Patienten können auf einen DPD-Mangel getestet werden, indem die Uracilkonzentration (eine Substanz, die durch DPD abgebaut wird) im Blut gemessen oder das Vorliegen bestimmter Mutationen (Veränderungen) im Gen für DPD überprüft wird. Entsprechende klinische Leitlinien sollten berücksichtigt werden.

¹ Bis zu 9 % der kaukasischen Bevölkerung weisen niedrige Spiegel eines funktionierenden DPD-Enzyms auf und bis zu 0,5 % fehlt das Enzym vollständig.



Informationen für Patienten

Behandlung mit Fluorouracil, Capecitabin oder Tegafur

- Vor Beginn der Krebsbehandlung mit Fluorouracil als Injektion oder (Tropf-)Infusion, Capecitabin oder Tegafur sollte Ihr Arzt einen Test durchführen, um zu prüfen, ob bei Ihnen ein funktionierendes DPD-Enzym vorliegt.
- Wenn feststeht, dass Sie einen vollständigen DPD-Mangel aufweisen, werden Sie nicht mit diesen Arzneimitteln behandelt, da diese das Risiko für schwere und lebensbedrohliche Nebenwirkungen erhöhen.
- Wenn Sie einen partiellen DPD-Mangel aufweisen, kann Ihr Arzt die Behandlung mit niedrigen Dosen beginnen, die erhöht werden können, wenn keine schweren Nebenwirkungen auftreten.
- Wenn Sie wissen, dass Sie einen partiellen DPD-Mangel aufweisen, oder wenn ein Familienmitglied einen partiellen oder vollständigen DPD-Mangel aufweist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie diese Arzneimittel einnehmen.
- Wenn Sie Fluorouracil, das auf die Haut aufgetragen wird, bei Erkrankungen wie aktinische Keratosen und Warzen anwenden, müssen Sie keinen DPD-Test machen, da die vom Körper über die Haut aufgenommene Fluorouracil-Konzentration sehr gering ist.
- Wenn Sie Fragen zu Ihrer Behandlung oder zur DPD-Testung haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Behandlung mit Flucytosin

- Flucytosin ist ein mit Fluorouracil verwandtes Arzneimittel zur Behandlung schwerer Hefe- und Pilzinfektionen, einschließlich einiger Formen von Meningitis (Entzündung der Membranen, die das Gehirn und das Rückenmark umgeben).
- Da Flucytosin unter Umständen sofort gegeben werden muss, ist vor der Behandlung keine DPD-Testung (die bis zu einer Woche dauern kann) erforderlich, um jede Verzögerung des Therapiebeginns zu vermeiden.
- Wenn bekannt ist, dass Sie einen vollständigen DPD-Mangel aufweisen, darf Ihnen Flucytosin aufgrund des Risikos lebensbedrohlicher Nebenwirkungen nicht gegeben werden.
- Im Falle von Nebenwirkungen wird Ihr Arzt möglicherweise in Erwägung ziehen, die Behandlung mit Flucytosin abzusetzen. Ihr Arzt kann auch eine Testung der DPD-Aktivität in Erwägung ziehen, da bei Patienten mit geringer DPD-Aktivität das Risiko schwerer Nebenwirkungen höher ist.
- Wenn Sie Fragen zu Ihrer Behandlung oder zur DPD-Testung haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Informationen für Angehörige der Gesundheitsberufe

Fluorouracil, Capecitabin und Tegafur

- Bei Patienten mit partiellem oder vollständigem DPD-Mangel besteht ein erhöhtes Risiko einer schweren Toxizität während der Behandlung mit Fluoropyrimidinen (Fluorouracil, Capecitabin, Tegafur). Vor Beginn der Behandlung mit Fluoropyrimidinen werden deshalb Phänotyp- und/oder Genotyptests empfohlen.

- Die Behandlung mit Fluorouracil, Capecitabin oder Tegafur enthaltenden Arzneimitteln ist bei Patienten mit bekanntem vollständigem DPD-Mangel kontraindiziert.
- Bei Patienten, bei denen ein partieller DPD-Mangel festgestellt wurde, sollte eine reduzierte Anfangsdosis in Erwägung gezogen werden.
- Die therapeutische Arzneimittelüberwachung von Fluorouracil kann die klinischen Ergebnisse bei Patienten, die laufend Fluorouracil-Infusionen erhalten, verbessern.

Flucytosin

- Eine Testung auf einen DPD-Mangel vor der Behandlung ist nicht erforderlich, um eine Verzögerung des Behandlungsbeginns mit Flucytosin zu vermeiden.
- Die Behandlung mit Flucytosin ist bei Patienten mit bekanntem vollständigem DPD-Mangel aufgrund des Risikos einer lebensbedrohlichen Toxizität kontraindiziert.
- Im Falle einer Arzneimitteltoxizität sollte das Absetzen der Behandlung mit Flucytosin erwogen werden. Darüber hinaus kann eine Ermittlung der DPD-Aktivität in Erwägung gezogen werden, wenn die Arzneimitteltoxizität bestätigt oder vermutet wird.

Zwei direkte Mitteilungen an das medizinische Fachpersonal (eine für Fluorouracil, Capecitabin und Tegafur und einer für Flucytosin) wurden an Angehörige der Gesundheitsberufe ausgegeben, die die Arzneimittel verschreiben, ausgeben oder verabreichen. Die direkten Mitteilungen an das medizinische Fachpersonal wurden zudem auf einer [speziellen Seite](#) auf den Internetseiten der EMA veröffentlicht.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Die Überprüfung betrifft Fluorouracil enthaltende Arzneimittel, die als Injektion gegeben oder auf die Haut aufgetragen werden, sowie Capecitabin und Tegafur enthaltende Arzneimittel zum Einnehmen (sogenannte Fluorouracil-Prodrugs), die im Körper in Fluorouracil umgewandelt werden. Dazu gehört auch das Antimykotikum Flucytosin. Dieses wird als Injektion oder oral gegeben und im Körper teilweise in Fluorouracil umgewandelt.

Fluorouracil als Injektion oder Infusion und seine Prodrug-Arzneimittel werden zur Behandlung verschiedener Krebsarten angewendet. Sie wirken, indem sie Enzyme hemmen, die an der Bildung neuer DNA beteiligt sind, wodurch das Wachstum von Krebszellen blockiert wird.

Fluorouracil auf die Haut aufgetragen wird bei verschiedenen Hauterkrankungen wie aktinischen Keratosen und dermalen Warzen angewendet.

Capecitabin wurde über die EMA unter dem Markennamen Xeloda sowie als verschiedene Generika zugelassen. Ein Tegafur enthaltendes Arzneimittel wurde über die EMA unter dem Markennamen Taysuno zugelassen.

Einige Tegafur und Capecitabin enthaltende Arzneimittel sowie alle Fluorouracil- und Flucytosin-Arzneimittel wurden auch auf nationaler Ebene zugelassen.

Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung wurde im März 2019 auf Antrag der französischen Arzneimittelbehörde (ANSM) nach [Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG](#) eingeleitet.

Die Überprüfung erfolgte zunächst durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), den für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss, der eine Reihe von Empfehlungen aussprach.

Die Empfehlungen des PRAC wurden an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), der für Fragen zu Humanarzneimitteln zuständig ist, weitergeleitet; der CHMP nahm das Gutachten der Agentur an. Das Gutachten des CHMP wurde der Europäischen Kommission übermittelt, die zwischen dem 3. April und dem 7. Juli 2020 im Hinblick auf die betroffenen Arzneimittel endgültige rechtsverbindliche Entscheidungen getroffen hat, die in allen EU-Mitgliedstaaten gelten.