

Toxiciteit van fluorpyrimidines bij drie varianten van dihydropyrimidinedehydrogenase

Bob Wilffert

De fluorpyrimidines capecitabine, fluorouracil en tegafur worden ingezet bij de behandeling van gastro-intestinale, borst- en hoofd/halstumoren. Ernstige toxiciteit doet zich voor bij 10-30% van de patiënten en mortaliteit bij 0,5-1%, bij ouderen zelfs tot 5%. Bij 39-61% van de patiënten met ernstige toxiciteit is sprake van deficiëntie van dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD), wat gecodeerd wordt door het gen *DPYD*. Dit kan in belangrijke mate voorspeld worden door genotyperen op *DPYD**2A en c.2846A>T.

Meulendijks et al. voerden een systematische review en meta-analyse uit voor drie andere varianten die tot afname van DPD-activiteit kunnen leiden maar waarvoor de klinische validiteit nog niet is vastgesteld: c.1679T>G, c.1236G>A en c.1601G>A. Zij konden aantonen dat de *DPYD*-varianten c.1679T>G en c.1236G>A tot een significant verhoogd risico op toxiciteit leiden. Deze relatie werd gevonden voor ernstige gastro-intestinale en hematologische toxiciteit, maar niet voor het hand-voetsyndroom. Voor c.1601G>A kon niet voldoende bewijs worden gevonden. Voor dragers van een variant c.1679T>G wordt een dosisreductie van 50% voorgesteld en voor dragers van een variant c.1236G>A een dosisreductie van 25%.

Aan *DPYD**2A en c.2846A>T heeft deze studie

c.1679T>G en c.1236G>A toegevoegd als *DPYD*-varianten waarvan de voorspelling van toxiciteit van fluorpyrimidines klinisch gevalideerd is. Voor één *DPYD*-variant is al aangetoond dat screening voorafgaand aan behandeling in de klinische praktijk haalbaar is, de patiëntveiligheid verbetert en kosten bespaart. Screening op al deze vier varianten kan dus een belangrijke bijdrage leveren aan een verhoogde veiligheid van de grote groep van patiënten die behandeld worden met fluorpyrimidines.

- Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U, Largiadèr CR, Jennings BA, Marinaki AM, Sanderson JD, Kleibl Z, Kleiblova P, Schwab M, Zanger UM, Palles C, Tomlinson I, Gross E, van Kuilenburg AB, Punt CJ, Koopman M, Beijnen JH, Cats A, Schellens JH. Clinical relevance of *DPYD* variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2015 dec;16(16):1639-50.

Citeer als: Wilffert B. Toxiciteit van fluorpyrimidines bij drie varianten van dihydropyrimidinedehydrogenase. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek.* 2016;1:e1610.