

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Fluoropyrimidines altijd op basis van DPYD-genotypering doseren

Lonneke Timmers

Fluoropyrimidines, zoals 5-fluorouracil (5-FU) en capecitabine, zijn één van de meest voorgeschreven oncolytica, die worden gebruikt bij onder andere borst-, colorectal-, hoofd/nek- en maagkanker. Een deel van de patienten ervaart ernstige, soms levensbedreigende, fluoropyrimidine-gerelateerde toxiciteit zoals diarree, mucositis, beenmergsuppressie en hand-voetsyndroom. Ernstige toxiciteit leidt meestal tot onderbreking of zelfs stoppen van potentieel effectieve antikankertherapie en vereist vaak ziekenhuisopname, wat ook leidt tot hogere zorgkosten.

Deze ernstige toxiciteit wordt sterk beïnvloed door interindividuele variabiliteit in de activiteit van dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD); het belangrijkste metabolisch enzym voor de afbraak. Naar schatting is 3-8% van de populatie gedeeltelijk DPD-deficiënt. Het enzym wordt gecodeerd door het DPYD-gen. Van vier DPYD-varianten (DPYD * 2A, c.2846A> T, c.1679T> G en c.1236G> A), is aangetoond dat ze geassocieerd zijn met een verhoogd risico op fluoropyrimidine-geassocieerde toxiciteit. Er zijn dosisaanbevelingen voor deze varianten beschikbaar. De patiëntveiligheid kan aanzienlijk verbeteren door preventieve screening op DPYD-genotypevarianten en dosisreducties in heterozygote DPYD-variant alleldragers, waardoor de blootstelling aan 5-FU normaliseert.

Ondanks overtuigend bewijs zijn in de labels van fluoropyrimidines geen dosis-individualiseringsstrategieën aanbevolen voor het polymorfe metabolisme van 5-FU. Ook richtlijnen, waaronder de ESMO-consensusrichtlijn voor uitgezaaide colorectale kanker, aarzelen om vooraf screening op DPD-deficiëntie te adviseren.

De onderzoekers roepen op de SPC's van fluoropyrimidines aan te passen. Het European Medicines Agency heeft naar aanleiding van dit voorstel betrokken farmaceutische bedrijven gevraagd om informatie over DPYD-genotypering en genotype-geleide dosering op te nemen in hun labels. Hopelijk draagt dit eraan bij dat screening op DPYD-varianten vóór aanvang van de behandeling en DPYD genotype-gestuurde dosis-aanpassingen standaard plaatsvinden voor alle patienten in de klinische praktijk. ■

- Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH, Cats A, Schellens JHM. DPYD genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update. *Ann Oncol.* 2017 Aug 2. doi: 10.1093/annonc/mdx411. [online voorpublicatie].

Citeer als: Timmers L. Fluoropyrimidines altijd op basis van DPYD-genotypering doseren. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek.* 2018;3:e1655.