

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Hoe om te gaan met genotypeergegevens van dragers van twee verschillende DPD-genvarianties

Bob Wilffert

Voor 5-fluorouracil (5-FU) en capecitabine is de kosteneffectiviteit van prospectief genotyperen op de vier hoofdvarianten van het DPD-gen en de haalbaarheid in de klinische praktijk aangetoond. Doseringsrichtlijnen zijn te vinden op de KNMP Kennisbank. Als een patiënt echter twee verschillende genvarianties heeft, zijn er verschillende mogelijkheden. Beide genvarianties kunnen op een verschillend of op hetzelfde allel liggen. In dit laatste geval is sprake van een wildtype-allel en een verminderd actief allel. Daarentegen is in het eerste geval sprake van twee verminderd actieve allelen. De totale genactiviteitsscore verschilt in beide gevallen en dus ook het doseeradvies.

Lunenburg et al. hebben op basis van gegevens van 7 patiënten met twee verschillende genvarianten onderzoek gedaan naar een mogelijke diagnostische en therapeutische strategie. Een mogelijkheid is om vast te stellen hoe de varianten gelokaliseerd zijn op de allelen – *phasing*. Een andere optie is om DPD-enzymactiviteit in perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's) te meten, fenotype-

ren dus. Zij kunnen niet vaststellen welke van beide opties veiliger is. Alles in overweging nemend is hun aanbeveling om bij dragers van twee verschillende genvarianten de aanpassing van de startdoseringen van 5-FU en capecitabine te baseren op fenotyperen van het DPD-enzym met behulp van PBMC's. Daarna kan de dosis op basis van de geobserveerde toxiciteit worden opgetitreerd.

Op deze manier kan bij patiënten die dragers zijn van meerdere varianten van het DPD-gen, en daardoor een groot risico hebben op het ontwikkelen van ernstige toxiciteit door fluoropyrimidinebehandeling, een veiligere farmacotherapie worden bewerkstelligd. ■

- Lunenburg CATC, Henricks LM, van Kuilenburg ABP, Mathijssen RHJ, Schellens JHM, Gelderblom H, Guchelaar HJ, Swen JJ. Diagnostic and therapeutic strategies for fluoropyrimidine treatment of patients carrying multiple DPYD variants. *Genes (Basel)*. 2018 Nov 28;9(12). pii: E585. doi: 10.3390/genes9120585.

Citeer als: Wilffert B. Hoe om te gaan met genotypeergegevens van dragers van twee verschillende DPD-genvarianties. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek*. 2019;4:e1675.