

Geïndividualiseerd doseren van fluoropyrimidines

GENOTYPERING EN FENOTYPERING VAN DIHYDROPYRIMIDINE-DEHYDROGENASE

Linda M. Henricks*

ACHTERGROND EN HET WAAROM VAN DE STUDIE

Fluoropyrimidines, zoals fluorouracil en capecitabine, worden veelvuldig gebruikt als standaardbehandeling bij verschillende soorten kanker, waaronder darm-, maag- en borstkanker. Behandeling met fluoropyrimidines leidt bij patiënten met een deficiëntie van het enzym dihydropyrimidine-dehydrogenase (DPD) vaker tot ernstige, potentieel dodelijke toxiciteit. Deze DPD-deficiëntie komt voor bij 3-5% van de bevolking. Dosisaanpassing van een fluoropyrimidine op basis van het vooraf vastgestelde geno- of fenotype van DPD is een veelbelovende en algemeen bekende strategie om de patiëntveiligheid te verbeteren. Toch is deze aanpak nog niet overal geïmplementeerd als standaardzorg, ondanks veel gepubliceerde gegevens over het nut hiervan.

VRAAGSTELLING

Leidt reductie van de dosis van een fluoropyrimidine bij patiënten bij wie met genotypering een DPD-polymorfisme is vastgesteld, tot een afname van de ernstige fluoropyrimidine-gerelateerde toxiciteit? Wat is de kosteneffectiviteit van het genotyperen en de waarde van aanvullende fenotyperingmethoden voor de DPD-activiteit?

OPZET VAN HET ONDERZOEK

Gedurende 2 jaar voeren we een prospectieve niet-gerandomiseerde studie uit, waarin 1250 patiënten worden geïnccludeerd in ten minste 15 Nederlandse centra. Alle patiënten die voor de eerste keer worden behandeld met een fluoropyrimidine kunnen aan de studie deelnemen. Deelnemende patiënten worden voor het begin van de behandeling gescreend op 4 'single nucleotide polymorphisms'(SNP's) in het gen *DPYD* dat codeert voor het

enzym DPD, namelijk *DPYD**2A, c.2846A>T, c.1236G>A/HapB3 en *DPYD**13. Patiënten met een aangetoonde SNP worden behandeld met een 25-50% gereduceerde begin-dosering, afhankelijk van de gevonden SNP. Na 2 behandelcycli kan de dosering worden verhoogd op geleide van de toxiciteit.

Daarnaast wordt bij alle patiënten het DPD-fenotype bepaald door voorafgaand aan de behandeling de endogene ratio van dihydrouracil/uracil te meten. In een subgroep van 260 patiënten zullen nog 3 andere fenotyperingsmethoden worden vergeleken: (a) het meten van de ratio van dihydrouracil/uracil na een testdosis uracil; (b) een ademtest met [2-¹³C]-gelabeld uracil; en (c) het meten van de DPD-enzymactiviteit in mononucleaire cellen in perifere bloed.

TE VERWACHTEN RESULTATEN EN IMPLEMENTATIE

Wij verwachten dat dosisaanpassing op basis van genotypering van deze 4 SNP's de incidentie van fluoropyrimidine-gerelateerde toxiciteit sterk verlaagt. Daarnaast verwachten we dat deze strategie kosteneffectief is en landelijk geïmplementeerd zal worden. Implementatie van aanvullende fenotyperingstesten zal afhangen van de vraag of deze nog verder kunnen bijdragen aan de voorspellende waarde van de genotyperingstesten.

AANMELDEN

Bij interesse in deelname kunt u contact opnemen met onderzoekers Linda Henricks (Antoni van Leeuwenhoek, e-mail: l.henricks@nki.nl, tel: 020-5126219) of Carin Lunenburg (LUMC, e-mail: c.a.t.c.lunenburg@lumc.nl, tel: 071-5265903).

Op het moment van schrijven nemen de volgende centra deel aan de studie: Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam en LUMC, Leiden. De volgende centra zijn momenteel in het proces van centrale of lokale goedkeuring: Reinier de Graaf Ziekenhuis, Delft; Deventer Ziekenhuis, Deventer; Catharina Ziekenhuis, Eindhoven; Haga Ziekenhuis, Den Haag; Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag; Amphia Ziekenhuis, Breda; Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede; Radboudumc, Nijmegen; Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen; en Erasmus MC, Rotterdam.

*Mede namens de overige leden van het DPD-projectteam van wie de namen aan het eind van dit artikel staan vermeld.

Antoni van Leeuwenhoek, afd. Klinische Farmacologie, Amsterdam.

L.M. Henricks, MSc, apotheker-onderzoeker (l.henricks@nki.nl).

Dit artikel besteedt aandacht aan recent gestart klinisch multicentrisch onderzoek in Nederland.

De overige leden van het DPD-projectteam zijn: prof.dr. Jan H.M. Schellens, dr. Annemieke Cats en Didier Meulendijks (allen Antoni van Leeuwenhoek); prof.dr. Henk-Jan Guchelaar, prof.dr. Hans Gelderblom, dr. Jesse J. Swen en Carin A.T.C. Lunenburg (allen LUMC).

Belangenconflict en financiële ondersteuning voor dit artikel: deze studie wordt gesubsidieerd door Alpe d'HuZes-KWF.

Aanvaard op 30 mei 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A9233



KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A9233