

Grote invloed van genetische variaties in het metaboliserende enzym

# Fluoropyrimidinemetabolisme

Genetische variaties in het fluoropyrimidinemetabolisme verhogen het risico op ernstige toxiciteit. Omdat de benodigde dosisverlaging verschilt, is het aantal contra-indicaties uitgebreid.

Auteur **Marga Nijenhuis**, KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum

Fluoropyrimidines (fluorouracil, capecitabine en tegafur) zijn oncolytica. Vanaf 2015 worden ze alleen nog verstrekt in de tweede lijn.

## Genetische variaties

Fluoropyrimidines worden voor meer dan 80% omgezet in inactieve metabolieten door het enzym dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD). Genetische variaties kunnen leiden tot een inactief of verminderd actief DPD-enzym. Deze variaties komen bij een paar procent van de patiënten voor. De gevolgen van deze variaties bij behandeling met fluoropyrimidines zijn groot. Bij ongewijzigde dosering is het risico op ernstige tot zeer ernstige toxiciteit zodanig verhoogd, dat bijna alle patiënten met een genvariant ernstige toxiciteit ontwikkelen. Een deel van deze patiënten overlijdt aan de behandeling. Een homozygoot voor een inactieve genvariant, ontwikkelde zelfs ernstige toxiciteit bij behandeling met de fluorouracilcrème.

Zorgverleners kunnen een patiënt met een DPD-genvariant koppelen aan een contra-indicatie in het arts- of apotheekinformatiesysteem. Bij aanschrijven van een fluoropyrimidine verschijnt dan een passend medicatieadvies.

## Uitbreiding DPD-contra-indicaties

Bij heterozygoten voor een inactieve genvariant moet de dosering worden verlaagd met 50%. Bij heterozygoten voor een verminderd actieve genvariant bleek recent een verlaging

met 25% voldoende. Beide vielen echter onder de farmacogenetische contra-indicatie 'DPD intermediate metabolizer'. Om onderscheid te kunnen maken, zijn daarom per 1 februari extra contra-indicaties toegevoegd en zijn de namen gewijzigd.

De activiteit van een normaal actieve genvariant wordt vaak aangeduid met 1, die van een verminderd actieve met 0,5 en die van een inactieve met 0. De nieuwe namen van de contra-indicaties zijn gebaseerd op de som van de activiteiten van beide genvarianten van de patiënt. De naam 'DPD intermediate metabolizer' is gewijzigd in 'DPD genactiviteitsscore 1'. Behalve patiënten met één inactieve en één normaal actieve genvariant, vallen hieronder ook patiënten met twee verminderd actieve genvarianten. De nieuwe naam van contra-indicatie 'DPD poor metabolizer' is 'DPD genactiviteitsscore 0'. Voor heterozygoten voor een verminderd actieve genvariant zijn de nieuwe contra-indicaties 'DPD genactiviteitsscore 1,5' (combinatie met normaal actieve genvariant) en 'DPD genactiviteitsscore 0,5' (met inactieve genvariant) opgenomen.

Bij de oude contra-indicaties worden nog gedurende een half jaar zowel de adviezen bij inactieve als bij verminderd actieve genvarianten getoond. Dit om zorgverleners voldoende tijd te geven om koppelingen te wijzigen. De contra-indicaties en de activiteiten van verschillende genvarianten zijn opgenomen in de algemene achtergrondtekst voor DPD (zie [knmp.nl](http://knmp.nl) of de KNMP Kennisbank). ■

**GENETISCHE  
VARIATIES  
KOMEN BIJ  
EEN PAAR  
PROCENT VAN  
DE PATIËNTEN  
VOOR**