



Genotyping kan gi færre bivirkninger ved kreftbehandling

DEBATT

SILJA SKOGSTAD TUV

E-post: silsko@ous-hf.no

Silja Skogstad Tuv er spesialist i klinisk farmakologi og overlege ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TORMOD KARLSEN BJÅNES

Tormod Karlsen Bjånes er ph.d., spesialist i klinisk farmakologi og overlege ved Haukeland universitetssjukehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KRISTIN NORDAL

Kristin Nordal er spesialist i klinisk farmakologi og overlege ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

En gentest før oppstart av behandling med fluoropyrimidiner kan redusere risikoen for alvorlig toksisitet.

Fluoropyrimidiner brukes i behandling av flere kreftformer, blant annet kolorektal-, hode/hals- og brystkreft. Legemiddelgruppen omfatter 5-fluorouracil (5-FU), capecitabin og tegafur. 10–30 % av pasientene som behandles med fluoropyrimidiner, opplever behandlingsrelatert toksisitet. Vanlige bivirkninger er diaré, myelosuppresjon og hånd-fot-syndrom. Hos 0,5–1 % av pasientene er bivirkningene dødelige (1). European Medicines Agency (EMA) har nylig kommet med retningslinjer om at alle pasienter som skal behandles med fluoropyrimidiner, bør genotypes (2).

10–30 % av pasientene som behandles med fluoropyrimidiner, opplever behandlingsrelatert toksisitet

Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) er det viktigste enzymet for inaktivering av fluoropyrimidiner. Det er store individuelle forskjeller i DPD-aktivitet. I den kaukasiske befolkningen er denne nedsatt hos 4–5 %, mens 0,01–0,1 % har komplett mangel (3).

Redusert eller manglende enzymaktivitet er assosiert med økt risiko for toksisitet ved fluoropyrimidinbehandling. Det er vist at 30–60 % av pasientene som opplever alvorlig toksisitet, har redusert DPD-aktivitet (4).

Enzymaktiviteten kan bestemmes både ved å måle konsentrasjonen av uracil (endogen substans som brytes ned av DPD) eller ved å undersøke for bestemte mutasjoner i genet som

koder for DPD. Per i dag er det bare genotyping som er tilgjengelig i Norge. For enkelte pasientgrupper er det aktuelt med serumkonsentrasjonsmålinger av den aktive metabolitten 5-FU (5), en analyse som ikke er etablert i Norge ennå.

Dihydropyrimidindehydrogenase kodes for av genet *DPYD*. En rekke mutasjoner i genet med mulig effekt på DPD-aktivitet er beskrevet, men den kliniske betydningen av mange av disse er begrenset (6). For fire varianter foreligger det tilstrekkelig evidens for at redusert enzymaktivitet er knyttet til økt risiko for alvorlig toksisitet (6). Her er det nyttig for klinikere å vite hvilke varianter som gjøres.

Genotyping kan bidra til å predikere enzymaktivitet, men det foreligger også betydelig interindividuell variasjon i enzymaktivitet uavhengig av genotype. For å predikere pasientens samlede enzymaktivitet må aktiviteten i begge alleler vurderes samlet. Forenklet kan man si at pasienter med varianter i begge alleler har manglende enzymaktivitet, mens pasienter som kun har variant i ett allel (heterozygote) har redusert enzymaktivitet.

Klinisk betydning av *DPYD*-genotype

Pasientens enzymaktivitet sier noe om risikoen for alvorlig toksisitet ved behandling med fluoropyrimidiner. Dersom det er påvist varianter i begge alleler, foreligger en komplett mangel. Pasienten bør da unngå fluoropyrimidiner. Det er viktig å presisere at det er variasjoner i enzymaktiviteten hos heterozygote pasienter med samme genotype. Dette vil spesielt gjelde for pasienter som har påvist variantene c.1236G>A eller c.2846A>T. Enkelte av pasientene trenger dosereduksjon, mens andre kan tåle full dose. Individuell titrering av dose er derfor viktig for å sikre adekvat og sikker behandling.

European Medicines Agency (EMA) kom i april 2020 med anbefalinger om genotyping av *DPYD* før oppstart av behandling med fluoropyrimidiner (2). De angir at slike legemidler er kontraindisert hos pasienter med komplett DPD-mangel. For pasienter med redusert DPD-aktivitet anbefales redusert startdose.

Ulike internasjonale konsensusgrupper (Dutch Pharmacogenetics Working Group, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) har gitt doseringsanbefalinger for fluoropyrimidiner ut fra *DPYD*-genotype (7). Disse er i tråd med anbefalingene fra European Medicines Agency, med råd om å unngå legemidlene ved fullstendig DPD-mangel. Ved redusert DPD-aktivitet anbefales oppstart med 50 % av standard dose og dosetitrering basert på toksisitet.

En oversikt over allelkombinasjoner og anbefalinger om dosejustering av 5-FU finnes på nettsidene til Avdeling for farmakologi ved Oslo universitetssykehus (8).

Genotyping av *DPYD* gjøres per i dag kun på Rikshospitalet. Analysen kjøres 2–3 ganger per uke, og svar vil vanligvis foreligge innen en uke. Ved behov for raskere svar kan laboratoriet kontaktes. Analysen er under etablering både på Haukeland universitetssjukehus, Universitetssykehuset Nord-Norge og St. Olavs hospital.

LITTERATUR:

1. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS et al. 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; 16: 1639–50. [PubMed][CrossRef]
2. European Medicines Agency. EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine> Lest 21.9.2020.
3. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM et al. *DPYD* genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol* 2018; 19:

1459–67. [PubMed][CrossRef]

4. Meulendijks D, Henricks LM, Jacobs BAW et al. Pretreatment serum uracil concentration as a predictor of severe and fatal fluoropyrimidine-associated toxicity. *Br J Cancer* 2017; 116: 1415–24. [PubMed][CrossRef]

5. Beumer JH, Chu E, Allegra C et al. Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 105: 598–613. [PubMed]

6. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 103: 210–6. [PubMed][CrossRef]

7. Pharm GKB. Clinical Guidelin Annotations. <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotations> Lest 5.8.2020.

8. Oslo universitetssykehus. DPYD genotyping. <https://www.anx.no/dpyd> Lest 14.9.2020.

Publisert: 26. oktober 2020. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0628

Mottatt 14.9.2020, godkjent 21.9.2020.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no