

DPYD genotyping

Bakgrunn

Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) er det viktigste enzymet for inaktivering av fluoropyrimidiner, en gruppe kreftlegemidler som omfatter 5-fluorouracil (5-FU), kapecitabin og tegafur. Det er store individuelle forskjeller i DPD enzymaktivitet. Fullstendig manglende DPD-aktivitet er sjelden (0,01-0,5 %), mens redusert aktivitet antas å forekomme blant 3-9 % av den kaukasiske befolkning. Pasienter med redusert eller manglende aktivitet av DPD har økt risiko for alvorlige eller livstruende bivirkninger ved behandling med fluoropyrimidiner, som neutropeni, nevrotoxicitet, diare og stomatitt.

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) kom i april 2020 med anbefalinger om å foreta DPYD genotyping av pasienter før behandling med fluoropyrimidiner (1).

Genotypevarianter assosiert med redusert DPD enzymaktivitet

Enzymet DPD kodes for av genet DPYD. Det er påvist flere genotypevarianter med mulig påvirkning av DPD enzymaktivitet, men i mange tilfeller er den kliniske betydningen av disse ikke kjent. Det er foreløpig fire kjente DPYD-genotypevarianter hvor det er påvist assosiasjon med redusert DPD enzymaktivitet:

- c.1905+1G>A (*2A)
- c.1679T>G (*13)
- c.2846A>T
- c.1236G>A

Det er viktig å understreke at selv om ingen av de fire sekvensvariantene påvises, kan andre årsaker til redusert enzymaktivitet ikke utelukkes.

Aktivitetsscore for enzymaktivitet

Den samlede forventede enzymaktiviteten avhenger av hvilke genotypevarianter (på begge alleler) pasienten har tilstede. Variantene c.1905+1G>A (*2A) og c.1679T>G (*13) fører til fullstendig manglende enzymaktivitet, mens c.2846A>T og c.1236G>A fører til redusert enzymaktivitet. Samlet enzymaktivitet predikeres ved å angi en aktivitetsscore for hvert allel og deretter summere den laveste aktivitetsscoren for begge alleler (2). Varianter med manglende funksjon får en aktivitetsscore på 0, varianter med redusert funksjon får en score på 0,5, mens varianter med normal funksjon får en aktivitetsscore på 1 (Tabell 1).

Tabell 1 DPYD genotypevarianter og angitt aktivitetsscore

Sekvensvariant	Aktivitetsscore
c.1905+1G>A (*2A)	0
c.1679T>G (*13)	0
c.2846A>T	0,5
c.1236G>A	0,5
Varianter med normal funksjon	1

Doseringsanbefaling basert på aktivitetsscore

Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) har nylig kommet med oppdaterte retningslinjer med doseringsanbefalinger basert på pasientens aktivitetsscore (3), se oversikt i Tabell 2. Pasienter med svært lav eller fullstendig manglende enzymaktivitet (score 0-0,5) har høy risiko for

toksisitet, og behandling med fluoropyrimidiner bør unngås. For pasienter med redusert enzymaktivitet (score 1-1,5) bør startdosen reduseres for å begrense risiko for toksisitet. Det anbefales da å starte med 50 % av standard dose og deretter titrere dosen basert på vurdering av toksiske effekter. Unntak er pasienter som er homozygot for c.2846A>T (aktivitetsscore 1) hvor høyere dosereduksjon av standard dose kan være nødvendig (3).

Tabell 2 Doseringsanbefaling av fluoropyrimidiner basert på samlet aktivitetsscore

Samlet aktivitetsscore	DPD enzymaktivitet og risiko for toksisitet	Doseringsanbefaling
2	Normal DPD enzymaktivitet, med «normal» risiko for toksisitet	Normal startdose
1-1,5	Redusert DPD enzymaktivitet, med økt risiko for toksisitet	Redusert startdose
0-0,5	Svært lav eller manglende DPD enzymaktivitet, med høy risiko for toksisitet	Unngå fluoropyrimidiner

Referanser

1. European Medicines Agency (April 2020). EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine_en.pdf
2. Henricks L, et al. Translating DPYD genotype into DPYD phenotype: using the DPYD gene activity score. *Pharmacogenomics* 2015, 16(11):1275-1284.
3. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for fluoropyrimidines and DPYD (Updated: February 2020). <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-fluoropyrimidines-and-dpyd/>