

# DPYD

## Bepaling

DPYD genotypering

Varianten: \*2A (1905+1G>A), \*7 (295\_298delTCAT), \*13 (1679T>G), 2846A>T, 1236G>A

## Klinische informatie

DPYD is het gen dat codeert voor dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD). DPD is betrokken bij het metabolisme van 5-FU, capecetabine en tegafur. Een verlaagde DPD activiteit geeft risico op ernstige bijwerkingen bij gebruik van 5-FU, capecitabine of tegafur, zoals arrhythmieën en myelosuppressie, en kan leiden tot overlijden van de patiënt.

In de Kaukasische populatie heeft ongeveer 3-5% van de bevolking een intermediaire DPD activiteit, en 0.2% een volledige DPD deficiëntie. Het meest voorkomende variant allel is het \*2A, dat codeert voor inactief DPD. Het heeft een minor allelfrequentie (MAF) van 2% in de Kaukasische bevolking. Sensitiviteit van DPYD\*2A voor toxiciteit is 5.5% met een positief voorspellende waarde van 46%. De frequentie in de Aziatische en Afrikaanse bevolking is lager. Andere klinisch relevante polymorfismen zijn het \*13 allel (c.1679T>G rs55886062; MAF = 0.1%: geen activiteit), het \*7 allel (c.295\_298delTCA; rs72549309; MAF=0.014%: geen activiteit), de SNP 2846A>T (rs67376798; MAF=1%: verminderde activiteit) en de SNP 1236G>A (rs56038477; MAF=1.4%: verminderde activiteit)

## Betrokken geneesmiddelen (o.a.)

5-FU, capecitabine, tegafur

## Methode

Duplo analyse (Taqman, INFINITI (CE-IVD)) op \*2A (1905+1G>A), \*7 (295\_298delTCAT), \*13 (1679T>G), 2846A>T, 1236G>A

## Materiaal

EDTA-bloed (4 mL). Opslag in koelkast (max. 5 dagen), verzenden kan bij kamertemperatuur.

## Uitkomst van de test

Activiteitsscore: een optelsom van actieve (waarde 1), inactieve (waarde 0) en verminderd actieve (waarde 0.5) allelen.

Activiteitsscore	Metabolisme	Allel combinatie
2.0	Normaal	*2A, *13, 2846A>T, 1236G>A, allen afwezig
1.5	Intermediair	2846AT of 1236GA heterozygoten
1.0	Intermediair	2846TT, 1236AA, 2646AT/1236GA compound heterozyoot, *1/*2A en *1/*13 heterozygoten
Fenotypering (vervangt vorige AS van 0.5 per 2019)	Traag	2846AT/*2A, 1236GA/*2A, 2846AT/*13, 1236GA/*13
	Traag	*2A/*2A, *2A/*13, *13/*13

## Referentiewaarden

Kaukasische bevolking\*: 95-97% NORMAAL metabolisme, 3-5% INTERMEDIAIR metabolisme, 0.1-0.2% TRraag metabolisme

\*KNMP Algemene achtergrondtekst Farmacogenetica

Gen	Chr	SNP	rs-nummer	Allel*	Activiteit*	SNP freq. Caucasiers				SNP freq. Afrikanen				SNP freq. Aziaten			
						MAF#	wt	het	hom	MAF#	wt	het	hom	MAF#	wt	het	hom
DPYD	1	1905+1G>A	rs3918290	*2A	inactief	1-2%	99%	0,9%	0%	<0,1%	-	-	-	0,82%	-	-	-
		c.295_298delTCAT	rs72549309	*7	inactief	<0,1%	-	-	-	0,014%	-	-	-	<0,1%			
		1679T>G	rs55886062	*13	inactief	0,1%	-	-	-	0%	-	-	-	0%	-	-	-
		2846A>T	rs67376798	-	verminderd	1%	-	-	-	<0,1%	-	-	-	0,1%	-	-	-
		1236G>A	rs56038477	-	verminderd	1,4%	-	-	-	<0,1%	-	-	-	1,9%	-	-	-

Bron: \*Dean et al. 2016; #dbSNP

## Interpretatie en consequenties voor therapie met capecitabine en fluorouracil

Activiteitsscore 2.0: standaard dosering

Activiteitsscore 1.5: overweeg alternatief of 50% van standaard

Activiteitsscore 1.0: overweeg alternatief of 50% van standaard

Activiteitsscore 0.5: overweeg alternatief of dosisverlaging o.b.v. restactiviteit

Activiteitsscore 0.0: overweeg alternatief of dosisverlaging o.b.v. restactiviteit

(bron: KNMP-Kennisbank; 01-01-2020).

## Gevoeligheid en beperkingen

De aanwezigheid van andere, zeldzamere mutaties kan niet 100% worden uitgesloten. Een negatieve bevinding voor de onderzochte SNPs sluit een lage DPYD activiteit niet uit.

## Bepalingsfrequentie

2x per week (dinsdag en donderdag). Rapportage per fax, zijnde op de eerstvolgende woensdag of vrijdag, mits een faxnummer is opgegeven.

## Literatuur

1. Amstutz et al. 2018 Clin Pharmacol Ther 103(2):210-216.
2. Lunenberg et al. 2016 Eur J Cancer 54;40-48.
3. Meulendijks et al. 2016 Lancet Oncol 16(16);1639-50.