

Uridine diphosphate glucuronyl transferase 1A1

Synoniemen

UGT1A1

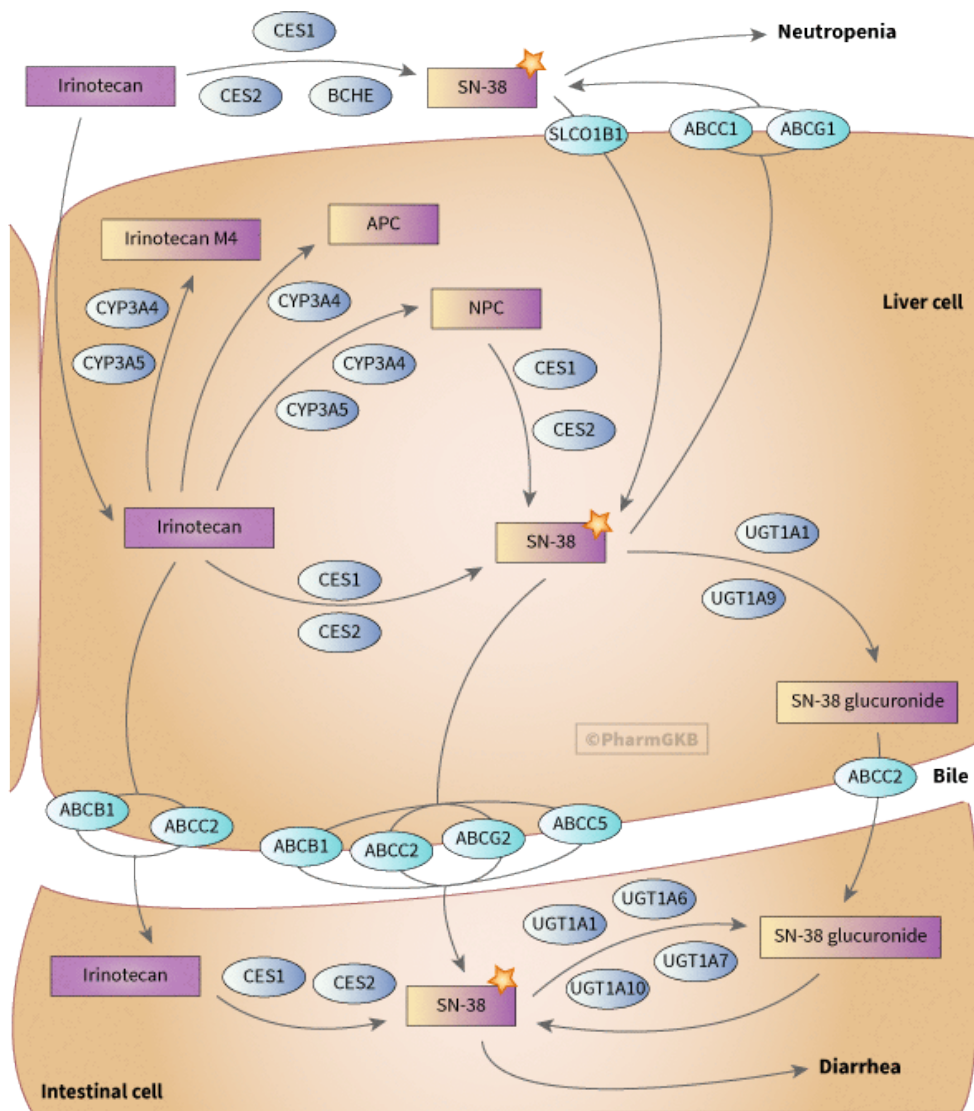
Indicatiegebied:	volwassenen alvleesklier- en darmkanker (voornamelijk)
Monstermateriaal:	EDTA-buis
Afnametijdstip:	Niet van belang
Bewaarcondities:	4 °C, versturen bij kamertemperatuur

Inleiding

Irinotecan is een oncolyticum dat is geregistreerd voor de behandeling van darmkanker en alvleesklierkanker. In de eerste lijn wordt het veelal als combinatietherapie gegeven samen met fluoropyrimidines en oxaliplatine, in de tweede lijn wordt irinotecan ook als monotherapie gegeven. Irinotecan is een pro drug en wordt door verschillende enzymen omgezet tot SN-38. SN-38 is 100- tot 1000-voud meer cytotoxisch dan irinotecan zelf. Het remt topoisomerase 1, een enzym dat betrokken is bij de DNA replicatie, wat leidt tot celdood (zie figuur 1).

Irinotecan wordt voor ongeveer 12% door carboxylesterases omgezet naar het actieve SN-38, maar ook deels via CYP3A4/3A5 tot inactieve metabolieten. SN-38 wordt vervolgens via glucuronyltransferases geglucuronideerd tot de inactieve metaboliet SN-38-glucuronide (SN-38G). Deze glucuronidering vindt voornamelijk plaats door UGT1A1, maar ook door UGT1A6, UGT1A7, UGT1A9 en UGT1A10 (zie figuur 1). Irinotecan wordt voor ongeveer 50% onveranderd uitgescheiden; met name via de gal met de feces en in mindere mate met de urine. SN-38 wordt ook via de gal en met de urine uitgescheiden. SN-38G wordt waarschijnlijk gehydrolyseerd in de darmen. Daarnaast wordt SN-38G door betaglucuronidases in de darmen gedeconjugerd tot SN-38 wat vervolgens mogelijk weer een enterohepatische kringloop ondergaat (1,2).

In het *UGT1A1* zijn genetisch varianten aanwezig, waarbij sommige kunnen leiden tot een verminderde activiteit van het UGT1A1 enzym. Verminderde activiteit van het UGT1A1 enzym kan leiden tot hogere SN-38 spiegels en een verhoogd risico op ernstige toxiciteit zoals beenmergsuppressie, diarree en neutropenie (1,2).



Figuur 1: Metabolisme van irinotecan. Deze figuur is verkregen van de PharmGKB Website (<https://www.pharmgkb.org/pathway/PA2001>).

Genotypering

Het *UGT1A1* gen ligt op chromosoom 2 (2q37.1) en bevat 5 exonen (3).

Er zijn meer dan 100 verschillende genetische varianten van het *UGT1A1* gen beschreven in de literatuur (4). Variaties in het gen dat codeert voor UGT1A1 kunnen leiden tot een verlaagde, verhoogde of afwezige enzymactiviteit.

De meest bestudeerde varianten zijn *UGT1A1*28* en *UGT1A1*6*. De allelvariant *UGT1A1*28* bevat een extra 'TA' repeat in de promotor-regio ten opzichte van wildtype *UGT1A1*1*. Dit leidt tot een verminderde UGT1A1 transcriptie met als gevolg een ongeveer 70% verlaagde expressie van het UGT1A1 enzym en daarmee ook fors verlaagde enzymactiviteit bij homozygote dragers (5). Bij de *UGT1A1*6* variant is er sprake van een missense mutatie wat leidt tot een 70% verminderde activiteit van het UGT1A1 enzym bij een homozygote drager (6).

Er is een sterke variatie in de prevalentie van de verschillende *UGT1A1*-allelen tussen verschillende bevolkingsgroepen. In de Europese, Latijns-Amerikaanse, Afrikaanse en Afrikaans-Amerikaanse bevolkingsgroepen komt met name de *UGT1A1**28 variant veelvuldig voor met een allelfrequentie van 32-40% waarbij 11-16% homozygoot *UGT1A1**28 drager is (7). Bij de Oost-Aziatische bevolkingsgroep komt deze variant veel minder voor met een allelfrequentie van 12% waarbij slechts 1% homozygoot *UGT1A1**28 drager is (7). Daarentegen komt bij deze bevolkingsgroep juist de *UGT1A1**6 variant voor met een allelfrequentie van 15%, waarbij 2% homozygoot drager is; de *UGT1A1**6 variant komt weer nauwelijks voor in de Europese bevolkingsgroep (7). De *UGT1A1**6 variant wordt om deze reden in deze monografie buiten beschouwing gelaten. Ook de varianten *UGT1A1**60 en *UGT1A1**93 worden genoemd in de literatuur echter voor deze gen varianten is nog niet voldoende bewijs om hier in de praktijk iets mee te doen (1). Deze monografie is alleen toepasbaar voor de Europese bevolkingsgroep vanwege de sterke variatie in allelfrequenties van de diverse varianten tussen de verschillende bevolkingsgroepen.

Genotype – fenotype

Op basis van het genotype wordt de populatie ingedeeld in fenotypes volgens onderstaande tabel 1. Deze tabel is van toepassing voor de Europese bevolkingsgroep.

Tabel 1: *UGT1A1* genotype naar fenotype bij Europese bevolkingsgroep

Genotype	Genotype (weergegeven als expressie van beide allelen)	Frequentie van voorkomen	Voorspeld fenotype
Geen gen variant (*1/*1), wildtype	volledige expressie / volledige expressie	45%	Extensive/normal metabolizer
Heterozygoot voor een verlaagde expressie van het gen (*1/*28)	Volledige expressie / verlaagde expressie	44%	Intermediate metabolizer
Homozygoot voor een verlaagde expressie van het gen (*28/*28)	Verlaagde expressie / verlaagde expressie	11%	Poor metabolizer

Frequentie van voorkomen genotype gebaseerd op genome aggregation database (gnomAD) (7)

Monstername

Bepaling van het genotype dient plaats te vinden voorafgaand aan de behandeling met irinotecan, om de juiste startdosering te kunnen vaststellen (zie achtergrondinformatie 'evidence'). Een EDTA-buis wordt gebruikt voor afname. Analyse vindt plaats met behulp van op PCR-gebaseerde analysemethoden.

Doseringsrichtlijnen

Doseringsrichtlijnen irinotecan

Het voorspelde fenotype wordt gekoppeld aan een doseringsadvies volgens onderstaande tabel 2. Dit doseringsadvies geldt voor alle doseringscategorieën van irinotecan, zie achtergrondinformatie voor de onderbouwing.

Tabel 2: doseringsadvies per voorspeld *UGT1A1* fenotype bij Europese bevolkingsgroep

Voorspeld fenotype	Advies startdosering
Extensive/normal metabolizer	100%
Intermediate metabolizer	100%
Poor metabolizer	70%

Wanneer een poor metabolizer gestart is met een gereduceerde dosis en toxiciteit is uitgebleven kan de dosis vanaf cyclus 3 worden opgehoogd in stappen van 10-20 procent. Bovenstaand doseringsadvies is gebaseerd op farmacokinetische en dose-finding studies en conform het advies van de KNMP en de Franse PRO richtlijn (8–12).

Achtergrondinformatie

Evidence *UGT1A1*-genotypering

PRO

Kaukasische patiënten die homozygoot drager zijn voor *UGT1A1**28 hebben een verhoogd risico op ernstige irinotecan-geïnduceerde toxiciteit zoals \geq graad 3 neutropenie en diarree. Dat deze toxiciteit ernstig kan verlopen blijkt uit verschillende case-reports waarin deze ernstige toxiciteit beschreven wordt; van graad 4 diarree en graad 4 neutropenie leidend tot een ernstige septische shock waarvoor een ziekenhuisopname van 40 dagen geïndiceerd was (13), als ook fatale toxiciteit in combinatie met een partiële DPD-deficiëntie waarop de dosering 5-fluorouracil wel aangepast was maar de irinotecan dosering niet (14).

De associatie tussen *UGT1A1**28 en het ontstaan van irinotecan-geïnduceerde ernstige toxiciteit is aangetoond in meerdere klinische studies (15–17) en verder onderbouwd middels zes meta-analyses (18–23). In vier meta-analyses die rapporteerden over het eindpunt ernstige hematologische toxiciteit werd een significant twee- tot drievoudig verhoogd risico op ernstige hematologische toxiciteit gerapporteerd bij patiënten die homozygoot drager zijn voor *UGT1A1**28 ten opzichte van heterozygote dragers en wild type patiënten (18–20,23). Dit risico op ernstige hematologische toxiciteit lijkt te gelden voor alle doseringsklassen van irinotecan. Eén meta-analyse vond een dosisafhankelijke relatie waarbij alleen bij hogere doseringen irinotecan (80-125mg/m² wekelijks versus 180-350 mg/m² per 2 of 3 weken) een verhoogd risico was op ernstige toxiciteit (18). Twee latere meta-analyses met een groter aantal patiënten laten echter ook in de lagere doseringsregimes een verhoogd risico op ernstige hematologische toxiciteit zien (19,20). In drie (20,22,23) van de vier meta-analyses (18,20,22,23) die rapporteerden over het eindpunt ernstige diarree werd een significant tweevoudig verhoogd risico op ernstige diarree gerapporteerd bij patiënten die homozygoot drager zijn voor *UGT1A1**28 ten opzichte van heterozygote dragers en wild type patiënten. Dit risico op ernstige diarree lijkt met name bij de hogere doseringsklassen van irinotecan (\geq 150mg/m²) van toepassing te zijn (20,22).

Zowel in nationale als internationale richtlijnen (KNMP, CPIC, PRO) wordt genotypering van het *UGT1A1* gen voorafgaand aan behandeling met irinotecan en bijbehorende dosisaanpassing bij poor metabolizers noodzakelijk geacht (13,14,24).

In de literatuur en in de bovengenoemde richtlijnen wordt conflicterend gerapporteerd over de dosisafhankelijkheid van het verhoogde risico op irinotecan-geïnduceerde toxiciteit bij *UGT1A1* poor metabolizers. In de lagere doseringsklassen van irinotecan (<150mg/m²) wordt er wel een verhoogd risico op ernstige hematologische toxiciteit gezien, maar niet heel duidelijk op ernstige diarree.

Zekerheidshalve wordt ook bij lagere irinotecan doseringsregimes genotypering en de bijbehorende dosisverlaging geadviseerd. Aanvullend dient de dosering van irinotecan verder te worden geïndividualiseerd op geleide van tolerantie. Op basis van kinetische studies geeft een initiële dosisintensiteit van 70% adequate blootstelling gelijk als wild type patiënten behandeld met de normdosering (8,9,24).

Een retrospectieve studie van Roncato et al laat zien dat dragers van het *UGT1A1**28 allel niet alleen een hoger risico op toxiciteit hebben maar dat dit ook hogere kosten als gevolg van de behandeling van de toxiciteit met zich meebrengt. De gemiddelde kosten per patiënt werden bij homozygoot dragers van *UGT1A1**28 geschat op €4,886, vs. €1,119 bij heterozygoot dragers van *UGT1A1**28, vs. €812 bij wild-type patiënten (25).

CON

Niet alle toxiciteit kan worden verklaard en voorkómen door *UGT1A1* genotypering.

UGT1A1 genotypering is niet allesomvattend, er spelen ook andere enzymen en transporters een rol in de omzetting en absorptie van irinotecan, en er kunnen dus ook andere varianten in coderende genen een rol spelen bij het ontstaan van toxiciteit.

Er is een sterke variatie tussen etnische bevolkingsgroepen wat betreft het vóórkomen van de verschillende *UGT1A1*-allelen waardoor idealiter verschillende genotyperingspanels nodig zijn. De kosteneffectiviteit van prospectief genotyperen is nog niet prospectief aangetoond voor *UGT1A1**28.

NB Momenteel loopt er een landelijk prospectief multicenter onderzoek naar *UGT1A1* genotype geleid doseren van irinotecan (trial ID: [NL6270 \(NTR6612\)](#)) waarbij homozygoot mutante dragers van *UGT1A1**28 een 30% dosisreductie krijgen op de startdosering van irinotecan, waarbij vervolgens op geleide van tolerantie gedoseerd wordt. De resultaten van dit onderzoek zullen verder uitwijzen of *UGT1A1* genotype geleid doseren van irinotecan veilig, (kosten)-effectief en haalbaar is.

Toxiciteit

Bijwerkingen volgens KNMP Kennisbank:

De meest voorkomende bijwerkingen van irinotecan zijn diarree, neutropenie, anemie, verminderde eetlust, misselijkheid, braken, buikpijn, mucositis, cholinergisch syndroom, koorts, asthenie en reversibele alopecia.

Interacties

Interacties volgens KNMP Kennisbank:

- *Afname* irinotecan: de AUC van irinotecan en de actieve SN-38 metaboliet nemen af door krachtige CYP3A4-inductoren en etravirine.
- *Toename* irinotecan: de AUC van de actieve SN-38 metaboliet neemt toe door krachtige CYP3A4-remmers. Atazanavir remt het metabolisme.

Interacties volgens Pfizer:

- Sint-janskruid: verlaging van de plasmaspiegels van de actieve metaboliet van irinotecan, SN-38.
- Gelijktijdige toediening van irinotecan met sterke remmers of inductoren van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) kan het metabolisme van irinotecan beïnvloeden en dient vermeden te worden
- UGT1A1-remmers: (bijv. atazanavir, ketoconazol, regorafenib)
- Gelijktijdig gebruik met fenytoïne: risico op verergering van convulsies als gevolg van een afname van de absorptie van fenytoïne via de spijsvertering door het gebruik van cytotoxische geneesmiddelen;
- Vitamine K-antagonisten: verhoogd risico op hemorragieën en trombotische voorvallen bij tumorziekten.
- Immunosuppressiva: (bijv. ciclosporine, tacrolimus): overmatige immunosuppressie met risico op lymfoproliferatie.
- Neuromusculair werkende spierrelaxantia: interactie tussen irinotecan en neuromusculair werkende spierrelaxantia kan niet worden uitgesloten. Omdat Campto anticholinesterase-activiteit bezit, kunnen geneesmiddelen met anticholinesterase-activiteit de neuromusculaire blokkade door suxamethonium verlengen en de neuromusculaire blokkade van niet-depolariserende relaxantia antagoneeren.
- Levende, verzwakte vaccins: risico van systemische, mogelijk fatale reactie op vaccins.
- Dode of geïnactiveerde vaccins kunnen worden toegediend; de reactie op dergelijke vaccins kan echter minder zijn.
- Vaccin tegen gele koorts: risico op fatale gegeneraliseerde reactie op het vaccin.

Plaatsbepaling

Gezien de ernst van het effect, en het reeds bestaande advies in diverse richtlijnen, adviseert de werkgroep TDM, toxicologie en farmacogenetica *UGT1A1* genotypering (*28) vóór aanvang van behandeling met irinotecan, waarop vervolgens een individueel dosisadvies volgt. Dit vermindert het risico op ernstige bijwerkingen waarbij effectiviteit blijft gewaarborgd. Het dosisadvies in deze monografie is conform dosisadvies van de KNMP richtlijn.

Referenties

1. de Man FM, Goey AKL, van Schaik RHN, Mathijssen RHJ, Bins S. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clinical Pharmacokinetics*. 2018.
2. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2012.
3. UGT1A1 UDP glucuronosyltransferase family 1 member A1 [Homo sapiens (human)] [Internet]. 2019 [cited 2019 Jan 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/54658>
4. Barbarino JM, Haidar CE, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for UGT1A1. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;
5. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer a, Oostra B a, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med*. 1995;333(18):1171–5.
6. Sugatani J, Yamakawa K, Yoshinari K, Miwa M, Machida T, Takagi H, et al. Identification of a defect in the UGT1A1 gene promoter and its association with hyperbilirubinemia. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;
7. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, Cummings BB, Alföldi J, Wang Q, et al. Variation across 141,456 human exomes and genomes reveals the spectrum of loss-of-function intolerance across human protein-coding genes. *bioRxiv* [Internet]. 2019 Jan 1;531210. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2019/08/13/531210.abstract>
8. Denlinger CS, Blanchard R, Xu L, Bernaards C, Litwin S, Spittle C, et al. Pharmacokinetic analysis of irinotecan plus bevacizumab in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;65(1):97–105.
9. Goetz MP, McKean HA, Reid JM, Mandrekar SJ, Tan AD, Kuffel MA, et al. UGT1A1 genotype-guided phase i study of irinotecan, oxaliplatin, and capecitabine. *Invest New Drugs*. 2013;31(6):1559–67.
10. Marcuello E, Páez D, Paré L, Salazar J, Sebio a, del Rio E, et al. A genotype-directed phase I-IV dose-finding study of irinotecan in combination with fluorouracil/leucovorin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2011;105(1):53–7.
11. KNMP. UGT1A1: irinotecan [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 18]. Available from: <https://kennisbank.knmp.nl/files/farmacogenetica/1691-1692.PDF>
12. Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Thomas F, Quaranta S, Picard N, Lorient MA, et al. UGT1A1

- genotype and irinotecan therapy: General review and implementation in routine practice. Vol. 29, *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 2015. p. 219–37.
13. Jannin A, Hennart B, Adenis A, Chauffert B, Penel N. Life-Threatening Irinotecan-Induced Toxicity in an Adult Patient with Alveolar Rhabdomyosarcoma: The Role of a UGT1A1 Polymorphism. *Case Rep Oncol Med*. 2017;
 14. Rouits E, Boisdron-Celle M, Dumont A, Guérin O, Morel A, Gamelin E. Relevance of different UGT1A1 polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: A molecular and clinical study of 75 patients. *Clin Cancer Res*. 2004;10(15):5151–9.
 15. Marcuello E, Altés a, Menoyo a, Del Rio E, Gómez-Pardo M, Baiget M. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2004;91(4):678–82.
 16. Massacesi C, Terrazzino S, Marcucci F, Rocchi MB, Lippe P, Bissoni R, et al. Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 promoter polymorphism predicts the risk of gastrointestinal toxicity and fatigue induced by irinotecan-based chemotherapy. *Cancer*. 2006;106(5):1007–16.
 17. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, Kocherginsky M, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol*. 2004;22(8):1382–8.
 18. Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, Ibrahim JG, McLeod HL. UGT1A1*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: Dose matters. *J Natl Cancer Inst*. 2007;
 19. Hu ZY, Yu Q, Pei Q, Guo C. Dose-dependent association between UGT1A1*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: Low doses also increase risk. *Clin Cancer Res*. 2010;
 20. Liu X, Cheng D, Kuang Q, Liu G, Xu W. Association of UGT1A1*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. *Pharmacogenomics J [Internet]*. 2014;14(February 2013):120–9. Available from: <http://www.nature.com.ezproxy.bu.edu/tpj/journal/v14/n2/full/tpj201310a.html>
 21. Yang Y, Zhou MM, Hu M, Cui Y, Zhong Q, Liang L, et al. UGT1A1*6 and UGT1A1*28 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: A meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018;
 22. Hu ZY, Yu Q, Zhao YS. Dose-dependent association between UGT1A1*28 polymorphism and irinotecan-induced diarrhoea: A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010;
 23. Liu XH, Lu J, Duan W, Dai ZM, Wang M, Lin S, et al. Predictive value of UGT1A1*28 polymorphism in irinotecan-based chemotherapy. *J Cancer*. 2017;
 24. Lu CY, Huang CW, Wu IC, Tsai HL, Ma CJ, Yeh YS, et al. Clinical implication of UGT1A1

promoter polymorphism for irinotecan dose escalation in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab combined with FOLFIRI in the first-line setting. *Transl Oncol.* 2015;

25. Roncato R, Cecchin E, Montico M, De Mattia E, Giodini L, Buonadonna A, et al. Cost evaluation of irinotecan-related toxicities associated with the UGT1A1*28 genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;