

Dihydropyrimidine Dehydrogenase

Updates sinds publicatie

Oktober 2019 update

In de huidige KNMP richtlijnen zijn de fenotypes en bijbehorende aanbevelingen aangepast op basis van een artikel van Henricks *et al.* in *Lancet Oncology* (23). Een belangrijk verschil is dat er nu bij alle dragers van één van de vier bekende *DPYD* varianten als startdosis een dosisverlaging van 50% wordt geadviseerd voor de eerste kuur. Daarnaast is toegevoegd wat de gemiddelde dosis na titratie was bij *DPYD* variant dragers. Verder is toegevoegd aan deze monografie dat de kosteneffectiviteit van *DPYD* genotypering bewezen is in zowel een prospectieve studie als in diverse retrospectieve studies,

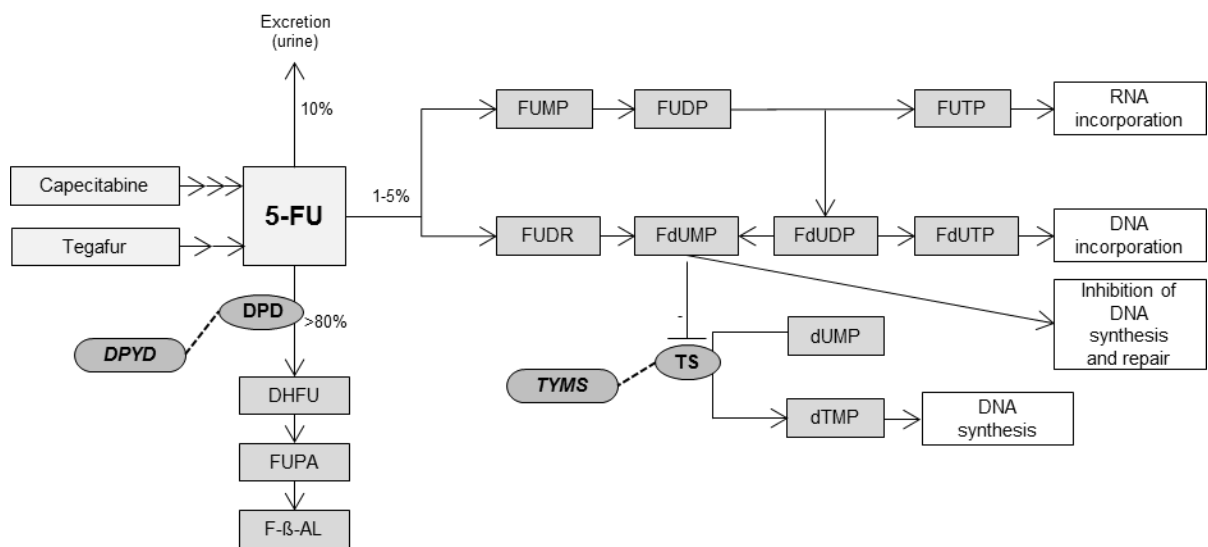
Synoniemen

DPD, *DPYD*

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

Inleiding

Fluoropyrimidines worden veelvuldig als standaardbehandeling gebruikt bij verschillende soorten kanker, zoals borst- en darmkanker. Jaarlijks gebruiken wereldwijd miljoenen patiënten deze middelen (1-3). Ondanks jarenlange ervaring met deze middelen, ervaart tot een derde van de behandelde patiënten ernstige toxiciteit (volgens de *Common Terminology Criteria* voor *Adverse Events* (CTC-AE) grade ≥ 3). Bijwerkingen bestaan onder andere uit diarree, hand-voet syndroom of slijmvliesontsteking (4, 5). Fluoropyrimidines bestaan uit 5-fluorouracil (5-FU) en de orale pro-drugs capecitabine en tegafur die in het lichaam worden omgezet naar 5-FU. Meer dan 80% van 5-FU wordt gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten door dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) en 10% van 5-FU wordt onveranderd uitgescheiden via de urine (6, 7). De resterende 5-FU vervolgt diverse stappen tot de actieve metabolieten fluorouridine triphosphate (FUTP) en fluorodeoxyuridine triphosphate (FdUTP), welke worden ingebouwd in RNA en DNA en tot celdood leiden. Ook leidt fluorodeoxyuridine monophosphate (FdUMP) tot inhibitie van het enzym thymidylate synthase (TS), dat de omzetting van deoxyuridine monophosphate (dUMP) naar deoxythymidine monophosphate (dTMP) catalyseert, zie **figuur 1**. Met remming van TS ontstaat een disbalans van deoxynucleotiden en verhoogde waarden van dUMP. Beide veroorzaken DNA-schade. Patiënten met een verminderde of afwezige activiteit van DPD, zijn DPD deficiënt en hebben een sterk verhoogd risico op bijwerkingen door een hogere concentratie actieve metabolieten.



Figuur 1: fluoropyrimidine mechanism (aangepaste versie, Meulendijks *et al.* (8)). 5-FU=5-fluorouracil, DPD=dihydropyrimidine dehydrogenase, DHFU=5,6-dihydrofluorouracil, FUPA=fluoro-β-ureidopropionate, f-β-AL=fluoro-β-alanine, FUMP=fluorouridine monophosphate, FUDP=fluorouridine diphosphate, FUTP=fluorouridine triphosphate, FUDR=fluorodeoxyuridine, FdUMP=fluorodeoxyuridine monophosphate, FdUDP=fluorodeoxyuridine diphosphate, FdUTP=fluorodeoxyuridine triphosphate, TS=thymidylate synthase, dUMP=deoxyuridine monophosphate, dTMP=deoxythymidine monophosphate.

Genotypering

Het coderende gen van DPD is *DPYD*, welke 23 exonen bevat en gelokaliseerd is op chromosoom 1 (1p22) (9). Er bestaan meer dan 140 genetische varianten in *DPYD*, sommigen hiervan kunnen leiden tot een gedeeltelijk of volledig inactief enzym, wat leidt tot zogenoemde DPD deficiëntie. DPD deficiëntie komt voor bij 3-5% van de Kaukasische populatie (10). In de Afrikaans-Amerikaanse populatie komt DPD deficiëntie tot 8% voor. Zowel DPD deficiëntie als genetische variatie in *DPYD* zijn geassocieerd met het ontstaan van toxiciteit (11, 12). Zo'n 40-80% van de fluoropyrimidine-geïnduceerde ernstige toxiciteit kan worden verklaard door genetische varianten in *DPYD* (4, 13, 14).

DPYD varianten die reeds beschreven zijn in de literatuur zijn (onder andere) *DPYD**2A, *3, *4, *5, *6, *7, *8, *9A, *9B, *10, *11, *12, *13, c.2846A>T, c.1236G>A/c.1129-5923C>G (HapB3), c.496A>G, c.1896C>T, c.1156G>T, c.1651G>A, c.1845G>T, c.300G>A, c.1024G>A, c.1025A>G, c.1475C>T, c.1774C>T, IVS10-15T>C. Bovenstaande varianten zijn in meer of mindere mate geassocieerd met toxiciteit. Van vier varianten wordt geacht dat er op dit moment voldoende bewijs is dat de relatie tot het ontstaan van ernstige toxiciteit verantwoord (4, 5, 15).

Genotype – Fenotype

Op basis van het genotype wordt de populatie ingedeeld in fenotypes volgens onderstaande tabel:

Genotype	Genotype (weergegeven als functionaliteit van beide allelen)	voorspeld fenotype
Geen genvariant (*1/*1)	volledig functioneel / volledig functioneel	Genactiviteitsscore 2
heterozygoot voor een verminderd functionele genvariant (*1/2486T of *1/1236A)	volledig functioneel / verminderd functioneel	Genactiviteitsscore 1,5
heterozygoot voor een volledig disfunctionele genvariant (*1/*2A of *1/*13)	volledig functioneel / inactief	Genactiviteitsscore 1
homozygoot voor een verminderd functionele genvariant (2486T/2486T of 1236A/1236A) Homozygoot voor een volledig disfunctionele genvariant (*2A/*2A of *13/*13) Heterozygoot voor twee verschillende varianten	verminderd functioneel / verminderd functioneel inactief / inactief	Genactiviteitsscore Fenó

Naast genotypering is het ook mogelijk om te fenotyperen om DPD deficiëntie te achterhalen. Dit wordt aanbevolen bij homozygoot dragers van een variant of bij combinaties van 2 verschillende varianten (Genactiviteitsscore Fenó). Bij fenotyperen wordt de activiteit van het DPD enzym gemeten. Hiervoor zijn verschillende methoden beschikbaar. De gouden standaard is het meten van de DPD enzymactiviteit in perifere mononucleaire bloedcellen. De gemiddelde Kaukasische DPD-enzymactiviteit is $9,9 \pm 0,95$ nmol/uur per mg eiwit (16). Daarnaast is het ook mogelijk om uracil concentraties in plasma of urine te meten (17). Ook bestaat een $2\text{-}^{13}\text{C}$ -uracilademtest, waarbij de vorming van $^{13}\text{CO}_2$ wordt gemeten, die ontstaat bij de afbraak van oraal toegediende $2\text{-}^{13}\text{C}$ -uracil (18). De omzetting van het endogene substraat uracil kan worden gemeten in plasma, en hieruit wordt een uracil/dihydrouracilratio berekend (19, 20). Deze ratio kan ook worden berekend na een eenmalige toediening van uracil (21). De hierboven beschreven fenotyperingsmethoden hebben nadelen op het gebied van sensitiviteit en specificiteit, of op het gebied van uitvoerbaarheid in de klinische praktijk (kosten en benodigde tijd). Tevens is tot op heden nog geen concreet dosisadvies onderzocht of beschreven op basis van de fenotypisch bepaalde DPD enzymactiviteit. Een pragmatische insteek zou kunnen zijn in patiënten met verminderde DPD enzymactiviteit een procentuele startdosering te kiezen welke overeenkomt met de gevonden DPD enzymactiviteit waarbij de gemiddelde populatiewaarde als 100% wordt genomen. NB In patiënten met een hogere enzymactiviteit wordt primair geen hogere startdosering geadviseerd.

Monstername

Bepaling van het genotype dient plaats te vinden voorafgaand aan de behandeling met fluoropyrimidines, om de juiste startdosering te kunnen vaststellen (zie achtergrondinformatie

‘evidence’). Een EDTA-buis of speekselbuis wordt gebruikt voor afname. Analyse vindt plaats met behulp van op PCR-gebaseerde analysemethoden.

Doseringsrichtlijnen

Doseringsrichtlijnen 5-fluorouracil, capecitabine

Het voorspelde fenotype wordt gekoppeld aan een doseringsadvies volgens onderstaande tabel:

Voorspeld fenotype	Advies startdosering
Genactiviteitsscore 2	100%
Genactiviteitsscore 1,5	start met 50% van de normale dosering of vermijd fluorouracil en capecitabine. Na start van de behandeling dient de dosering te worden aangepast op basis van toxiciteit en effectiviteit. In een studie met 17 patiënten met genotype *1/2846T bedroeg de gemiddelde dosis na titratie 64% van de normale dosis. Voor 51 patiënten met genotype *1/1236A bedroeg de gemiddelde dosis na titratie 74% van de normale dosis. Tegafur is geen alternatief, aangezien dit ook wordt gemetaboliseerd door DPD.
Genactiviteitsscore 1	start met 50% van de normale dosering of vermijd fluorouracil en capecitabine. De vervolgdosis kan worden aangepast op basis van toxiciteit en effectiviteit. In een studie met 17 patiënten met genactiviteit 1 bedroeg de gemiddelde dosis na titratie echter 57% van de normale dosering. Tegafur is geen alternatief, aangezien dit ook wordt gemetaboliseerd door DPD
Genactiviteitsscore FENO	Bij deze patiënt is het niet mogelijk om een dosisaanpassing te adviseren op basis van het genotype alleen. Bepaal de residuele DPD-activiteit in mononucleaire cellen uit perifeer bloed en pas de startdosering aan op basis van fenotype en genotype of vermijd fluorouracil en capecitabine. Tegafur is geen alternatief, aangezien dit ook wordt gemetaboliseerd door DPD.

Wanneer een *DPYD* drager gestart is met een gereduceerde dosis en toxiciteit is uitgebleven kan de dosis daarna worden opgehoogd. Dit dient echter met voorzichtigheid te worden uitgevoerd omdat fluoropyrimidine toxiciteit soms vertraagd optreedt. Wanneer men de dosis wil ophogen, dient dit in kleine stappen te gebeuren. Een patiënt met een *DPYD* variant start op 50% en kan bijvoorbeeld bij het uitblijven van toxiciteit vanaf kuur 3 omhoog gaan in dosering in stappen van 10-20% met per cyclus opnieuw beoordeling van tolerantie

Genactiviteitsscore FENO

Het fenotype FENO wordt gegeven aan patiënten die dubbel heterozygoot zijn of homozygoot mutant.

Dubbel heterozygoten zijn patiënten die meer dan één variant dragen. Zo kan uit de genotypering blijken dat een patiënt drager is van bijvoorbeeld *DPYD**2A én c.1236G>A. De vertaling naar een genactiviteitsscore is in dit geval nog niet goed mogelijk. De varianten kunnen zich namelijk op hetzelfde of op 2 verschillende allelen bevinden met een verschillende genactiviteitsscore tot gevolg. Met de gebruikelijke technieken om het genotype te bepalen kan hierin geen onderscheid worden gemaakt. Voor deze patiënten is de genactiviteitsscore dus alleen te bepalen met verder onderzoek. In de praktijk geldt dat het bepalen van het fenotype de meest logische vervolgstap is om een startdosering te bepalen. Dubbel heterozygoten komen weinig voor. In een artikel van Lunenburg *et al.* is op basis van allelfrequenties berekend hoe vaak dubbel heterozygoten voorkomen. Zie hiervoor onderstaande tabel(23):

Combinatie van <i>DPYD</i> varianten	Berekende frequentie
<i>DPYD</i> *2A + <i>DPYD</i> *13	0.0002%
<i>DPYD</i> *2A + c.1236G>A	0.008%
<i>DPYD</i> *2A + c.2846A>T	0.001%
<i>DPYD</i> *13 + c.1236G>A	0.0005%
<i>DPYD</i> *13 + c.2846A>T	0.0001%
c.1236G>A + c.2846A>T	0.004%

Homozygoot mutanten zijn patiënten die op beide allelen dezelfde variant hebben. Bij deze risicopatiënten kan sprake zijn van een zeer lage tot afwezige DPD activiteit. Bij deze patiënten geldt ook dat het bepalen van het fenotype de meest logische vervolgstap is om een startdosering te bepalen(22).

Achtergrondinformatie

Evidence *DPYD*-genotypering

PRO

Voor vier varianten wordt op dit moment voldoende bewijs geacht voor de associatie met ernstige fluoropyrimidine-geïnduceerde toxiciteit. Het gaat om de varianten: *DPYD**2A (rs3918290, c.1905+1G>A, IVS14+1G>A), *DPYD**13 (rs55886062, c.1679T>G, I560S), c.2846A>T (rs67376798, D949V) en c.1236G>A (rs56038477, E412E, in haplotype B3).

De associatie tussen deze varianten en het ontstaan van fluoropyrimidine-geïnduceerde toxiciteit is aangetoond middels verschillende studies, waaronder drie meta-analyses (4, 5, 15). In een klinische studie is aangetoond dat het prospectief genotyperen op deze varianten, en het toepassen van een

initiële dosisreductie in dragers van deze varianten, leidt tot een reductie van ernstige toxiciteit bij dragers van deze varianten (24).

Implementatie in de klinische praktijk voor deze vier *DPYD* varianten is haalbaar en gerechtvaardigd. In toenemende mate wordt *DPYD* genotypering ook toegepast binnen de Nederlandse ziekenhuizen voorafgaand aan behandeling met fluoropyrimidines (25). Het advies tot prospectief genotyperen van *DPYD* is per mei 2017 opgenomen in de richtlijnen colorectaal carcinoom van de Medische Oncologie (<https://www.nvmo.org/> update richtlijn 17/05/2017). Ook de EMA is momenteel aan het onderzoeken of patiënten voor de start van behandeling met fluoropyrimidines gegenotypeerd moeten worden voor *DPYD*. [website EMA] Nationale (KNMP-DPWG) en internationale (CPIC) doseringsrichtlijnen zijn beschikbaar voor de bovengenoemde vier *DPYD* varianten (26, 27). Deze doseringsrichtlijnen zijn gebaseerd op de verwachte resterende DPD enzymactiviteit en worden afgeleid van de aanwezigheid van een *DPYD* variant. Naast deze vier varianten zijn andere varianten genoemd in literatuur, maar hiervan is nog onvoldoende bewijs verzameld om de relatie tot toxiciteit aan te tonen (28).

De kosteneffectiviteit van prospectief genotyperen voor de 4 varianten is aangetoond in een kostenminimisatie analyse uitgevoerd als onderdeel van een prospectieve klinische studie. De totale gemiddelde fluoropyrimidine-gerelateerde behandelkosten voor patiënten die gegenotypeerd werden waren €2599 euro per patiënt vergeleken met €2650 voor niet-gegenotypeerde patiënten. Prospectief genotyperen zorgt dus een netto kostenbesparing van €51 per patiënt (29). Ook een aantal retro- en prospectieve studies laat zien dat DPD genotypering kosteneffectief is (30-33).

CON

Niet alle toxiciteit kan worden verklaard en voorkomen door *DPYD* genotypering. Etnische verschillen bestaan, waardoor sommige *DPYD* varianten een andere rol spelen in niet-Kaukasiërs (34). Hierdoor kunnen de genotyperingspanels verschillen. Maar ook niet alle varianten zijn reeds geïdentificeerd, of gecorreleerd aan fluoropyrimidine-geïnduceerde toxiciteit. Daarnaast spelen andere enzymen ook een rol in de omzetting van fluoropyrimidines, en kunnen dus ook andere varianten in coderende genen een rol spelen bij het ontstaan van toxiciteit.

Toxiciteit

De standaard bijwerkingen van fluoropyrimidines kunnen ook optreden bij niet-DPD-deficiente patiënten, echter juist DPD deficiënte patiënten lopen hierop een ernstig verhoogd risico, waarbij met name de ernst van de toxiciteit en de duur van toxiciteit toenemen bij DPD-deficientie. De voornaamste bijwerkingen zijn diarree, hand-voet syndroom, slijmvliesontsteking, myelosuppressie (leukopenie, neutropenie, trombocytopenie) en coronair spasmen. Deze bijwerkingen kunnen in zeer ernstige mate optreden, en kunnen ook zeer snel na start van therapie ontstaan, vaak in de eerste of tweede kuur.

Interacties

Interacties volgens KNMP Kennisbank:

- Toename 5-fluorouracil: metronidazol kan de toxiciteit versterken door afname van de klaring. Bij combinatie moet het bloedbeeld extra worden gecontroleerd.
- De werking en toxiciteit van 5-fluorouracil en capecitabine nemen toe door foliumzuur; dit is gemeld bij een foliumzuurdosering van 5-15 mg per dag. De combinatie wordt ontraden. Folinezuur kan de cytotoxische werking versterken; de combinatie wordt bewust toegepast.
- De instelling op fenytoïne kan tijdelijk worden beïnvloed tijdens de chemokuur, met als mogelijk gevolg een te hoge fenytoïneconcentratie.
- In de literatuur is onvoldoende onderbouwing voor een interactie van fluorouracil met allopurinol, dipyridamol, tamoxifen of thiaziden.
- In de literatuur is onvoldoende onderbouwing voor interactie van capecitabine met allopurinol, antacida of secretieremmers.
- In de literatuur is onvoldoende onderbouwing voor een interactie van cutaan toegepast fluorouracil met methotrexaat.
- De plasmaconcentratie kan stijgen door cimetidine. Deze interactie wordt door de KNMP Kennisbank als niet relevant beschouwd.
- De klaring kan afnemen door interferon alfa (2a of 2b). Deze interactie wordt door de KNMP Kennisbank als niet relevant beschouwd.

Interacties volgens Roche:

- Toename 5-fluorouracil: sorivudine kan de toxiciteit versterken als gevolg van de remming van DPD door sorivudine en de afname van de klaring. Deze interactie is potentieel fataal. Daarom mag capecitabine niet samen met sorivudine of chemische verwante analoga, zoals brivudine, toegediend worden.
- Patiënten die capecitabine samen met coumarinederivaten-anticoagulantia gebruiken dienen regelmatig gecontroleerd te worden op veranderingen in de stollingsparameters (PT of INR) en de dosis van het anticoagulant dient dienovereenkomstig te worden aangepast.

Interacties volgens Micromedex:

- Gelijktijdig gebruik van chemotherapie en levende vaccins en het rotavirus vaccin kan resulteren in een verhoogd risico op infectie door het levende vaccin.
- Gelijktijdig gebruik van tegafur en brivudine kan leiden tot verhoogde blootstelling aan 5-fluorouracil.
- Gelijktijdig gebruik van 5-fluorouracil en cumarine-derivaten kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen.
- Gelijktijdig gebruik van 5-fluorouracil en tamoxifen kan resulteren in een verhoogd risico op trombo-embolie.
- Gelijktijdig gebruik van 5-fluorouracil en cimetidine kan leiden tot een verhoogd risico op toxiciteit van 5-fluorouracil.
- Gelijktijdig gebruik van 5-fluorouracil prodrugs en nitroimidazolen kan leiden tot een verhoogde blootstelling van 5-fluorouracil.

- Gelijktijdig gebruik van capecitabine en allopurinol kan leiden tot een verminderde effectiviteit van capecitabine.
- Gelijktijdig gebruik van tegafur en methotrexaat kan leiden tot verhoogde toxiciteit van 5-fluorouracil.
- Gelijktijdig gebruik van capecitabine en protonpompremmers kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan 5-fluorouracil.

Plaatsbepaling

Gezien de ernst van het effect, en het reeds bestaande advies in de richtlijn Medische Oncologie, adviseert de werkgroep TDM, toxicologie en farmacogenetica *DPYD* genotypering (*2A, *13, c.2846T>A, c.1236G>A) vóór aanvang van behandeling met een fluoropyrimidines, 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. Scrip's Cancer Chemotherapy Report. Scrip world pharmaceutical news London: PJB Publications Ltd. 2002.
2. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clinical therapeutics*. 2005;27(1):23-44.
3. Malet-Martino M, Martino R. Clinical studies of three oral prodrugs of 5-fluorouracil (capecitabine, UFT, S-1): a review. *The oncologist*. 2002;7(4):288-323.
4. Terrazzino S, Cargnin S, Del Re M, Danesi R, Canonico PL, Genazzani AA. *DPYD* IVS14+1G>A and 2846A>T genotyping for the prediction of severe fluoropyrimidine-related toxicity: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2013;14(11):1255-72.
5. Rosmarin D, Palles C, Pagnamenta A, Kaur K, Pita G, Martin M, et al. A candidate gene study of capecitabine-related toxicity in colorectal cancer identifies new toxicity variants at *DPYD* and a putative role for *ENOSF1* rather than *TYMS*. *Gut*. 2015;64(1):111-20.
6. Diasio RB, Harris BE. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clin Pharmacokinet*. 1989;16(4):215-37.
7. Heggie GD, Sommadossi JP, Cross DS, Huster WJ, Diasio RB. Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma, urine, and bile. *Cancer research*. 1987;47(8):2203-6.
8. Meulendijks D, Cats A, Beijnen JH, Schellens JH. Improving safety of fluoropyrimidine chemotherapy by individualizing treatment based on dihydropyrimidine dehydrogenase activity - Ready for clinical practice? *Cancer treatment reviews*. 2016;50:23-34.
9. McLeod HL, Sludden J, Murray GI, Keenan RA, Davidson AI, Park K, et al. Characterization of dihydropyrimidine dehydrogenase in human colorectal tumours. *British journal of cancer*. 1998;77(3):461-5.
10. Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, Soulie P, Craipeau MC, Traore S, et al. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. *Molecular cancer therapeutics*. 2006;5(11):2895-904.
11. van Kuilenburg AB. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2004;40(7):939-50.
12. Gonzalez FJ, Fernandez-Salguero P. Diagnostic analysis, clinical importance and molecular basis of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Trends in pharmacological sciences*. 1995;16(10):325-7.

13. Loganayagam A, Arenas Hernandez M, Corrigan A, Fairbanks L, Lewis CM, Harper P, et al. Pharmacogenetic variants in the DPYD, TYMS, CDA and MTHFR genes are clinically significant predictors of fluoropyrimidine toxicity. *British journal of cancer*. 2013;108(12):2505-15.
14. Froehlich TK, Amstutz U, Aebi S, Joerger M, Largiader CR. Clinical importance of risk variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene for the prediction of early-onset fluoropyrimidine toxicity. *International Journal of Cancer*. 2015;136(3):730-9.
15. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U, 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(16):1639-50.
16. Van Kuilenburg AB, Van Lenthe H, Tromp A, Veltman PC, Van Gennip AH. Pitfalls in the diagnosis of patients with a partial dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Clinical chemistry*. 2000;46(1):9-17.
17. Ploylearmsaeng SA, Fuhr U, Jetter A. How may anticancer chemotherapy with fluorouracil be individualised? *Clinical pharmacokinetics*. 2006;45(6):567-92.
18. Mattison LK, Ezzeldin H, Carpenter M, Modak A, Johnson MR, Diasio RB. Rapid identification of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency by using a novel 2-¹³C-uracil breath test. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2004;10(8):2652-8.
19. Ciccolini J, Mercier C, Evrard A, Dahan L, Boyer JC, Duffaud F, et al. A rapid and inexpensive method for anticipating severe toxicity to fluorouracil and fluorouracil-based chemotherapy. *Therapeutic drug monitoring*. 2006;28(5):678-85.
20. Zhou ZW, Wang GQ, Wan de S, Lu ZH, Chen YB, Li S, et al. The dihydrouracil/uracil ratios in plasma and toxicities of 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy in colorectal cancer patients. *Chemotherapy*. 2007;53(2):127-31.
21. van Staveren MC, Guchelaar HJ, van Kuilenburg AB, Gelderblom H, Maring JG. Evaluation of predictive tests for screening for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *The pharmacogenomics journal*. 2013;13(5):389-95.
22. Henricks LM, Kienhuis E, de Man FM, van der Veldt AAM, Hamberg P, van Kuilenburg ABP, et al. Treatment algorithm for homozygous or compound heterozygous DPYD variant allele carriers with low dose capecitabine. *JCO Precis Oncol*. 2017.
23. Lunenburg C, Henricks LM, van Kuilenburg ABP, Mathijssen RHJ, Schellens JHM, Gelderblom H, et al. Diagnostic and Therapeutic Strategies for Fluoropyrimidine Treatment of Patients Carrying Multiple DPYD Variants. *Genes (Basel)*. 2018;9(12).
24. Henricks LM, Lunenburg C, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol*. 2018.
25. MO. "Result survey screening for DPD deficiency". *Dutch Medical Oncology Journal*. 2016 October 2016.
26. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2018;103(2):210-6.
27. KNMP. Royal Dutch Society for the Advancement of Pharmacy. Fluorouracil/Capecitabine DPD gene activity score and guidelines [Website]. 2015 [Available from: <https://kennisbank.knmp.nl/article/farmacogenetica/2552-4893-4894.html>].
28. KNMP. Royal Dutch Society for the Advancement of Pharmacy. Background information Pharmacogenetics - Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD). 2015 [Available from: <https://kennisbank.knmp.nl/files/farmacogenetica/Achtergrondteksten/dpd.pdf>].

29. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. A cost analysis of upfront DPYD genotype-guided dose individualisation in fluoropyrimidine-based anticancer therapy. *European Journal of Cancer*. 2019;107:60-7.
 30. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, Sechterberger MK, Severens JL, Boot H, et al. Upfront Genotyping of DPYD*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. *J Clin Oncol*. 2016;34(3):227-34.
 31. Cortejoso L G-GX, García MI, García-Alfonso P,, Sanjurjo M L-FL. Cost-effectiveness of screening for DPYD polymorphisms to prevent neutropenia in cancer patients treated with fluoropyrimidines. *Pharmacogenomics*. 2016(17):979-84.
 32. Murphy C, Byrne S, Ahmed G, Kenny A, Gallagher J, Harvey H, et al. Cost Implications of Reactive Versus Prospective Testing for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency in Patients With Colorectal Cancer: A Single-Institution Experience. *Dose Response*. 2018;16(4):1559325818803042.
 33. Toffoli G, Innocenti F, Polesel J, De Mattia E, Sartor F, Dalle Fratte C, et al. The Genotype for DPYD Risk Variants in Patients With Colorectal Cancer and the Related Toxicity Management Costs in Clinical Practice. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2018;105(4):994-1002.
 34. Offer SM, Lee AM, Mattison LK, Fossum C, Wegner NJ, Diasio RB. A DPYD variant (Y186C) in individuals of african ancestry is associated with reduced DPD enzyme activity. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2013;94(1):158-66.
- 30.

Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: C.A.T.C. Lunenburg, PhD-student LUMC, dr. J.J. Swen, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog LUMC. Januari 2018.

Laatste update: 21-08-2020

Opgesteld onder auspiciën van de Werkgroep TDM, Toxicologie en Farmacogenetica van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers.