

Fördelaktigt med genetisk analys före behandling med 5-fluorouracil

UTVÄRDERING TYDER PÅ MINDRE BIVERKNINGAR OCH KOSTNADSBESPARING FÖR SJUKVÅRDEN

Alice Schultz, läkarstudent termin 10, Uppsala universitet

Hugo Kohnke, biomedicinsk analytiker, klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset

Mia Wadelius, professor, överläkare, institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet; klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset

Peter Nygren, professor, överläkare, institutionen för immunologi, genetik och patologi, Uppsala universitet; sektionen för onkologi, Akademiska sjukhuset; samtliga Uppsala
● peter.nygren@igp.uu.se

Drygt 50 år efter introduktionen i Sverige har 5-fluorouracil (5-FU) en central plats i kurativ och palliativ behandling av framför allt cancer i gastrointestinalkanalen, men även av till exempel huvud-halscancer och bröstcancer [1-3]. Det kan numera ges som en prekursor i tablettform, kapecitabin, som metaboliseras till 5-fluorouracil i lever och tumörceller [4, 5]. Fortfarande är dock 5-fluorouracil intravenöst, i kombination med reducerat folat som förstärker effekten, en vanlig behandlingsform. 5-fluorouracil kan kombineras med ett eller flera andra cancerläkemedel i effektförstärkande syfte [2]. Vanliga biverkningar till 5-fluorouracil och kapecitabin är mukositis, ofta manifesterad som diarré, men även leukopeni, dermatit, illmående och trötthet. Biverkningarna är vanligen lindriga till måttliga, men upp till 20 procent av de behandlade kan få svåra biverkningar, och dödsfall förekommer [2, 6].

Ca 80 procent av 5-fluorouracil inaktiveras i levern av enzymet dihydropyrimidin-dehydrogenas (DPD) [5]. Därför har normalt sett endast en liten del av den administrerade dosen en cytotoxisk effekt. Genen för DPD, DPYD, innehåller ibland genetiska varianter som medför sänkt enzymaktivitet, vilket leder till anrikning av cytotoxiska metaboliter till 5-fluorouracil [3]. Detta anses vara en huvudförklaring till att vissa patienter får allvarliga biverkningar [7, 8]. Ca 5-9 procent av västerländsk befolkning har någon av fyra

kända DPYD-varianter som påverkar enzymaktiviteten (Tabell 1) [3, 4]. Bland 1 000 svenskfödda kontrollpersoner beräknas 6,5 procent ha någon av dessa varianter (Tabell 1) [9]. Respektive variant medför en viss aktivitetssänkning av DPD, och vanligen rekommenderas 50-75 procent av normal dos till en patient med en genvariant (Tabell 1) [3, 10]. Personer med två genvarianter som leder till avsaknad av DPD bör inte behandlas med 5-fluorouracil.

Mot denna bakgrund är det logiskt att kartlägga DPD-aktivitet med genetisk analys av DPYD och/eller funktionell analys av DPD-aktivitet inför start av behandling med 5-fluorouracil [4]. Retrospektiva studier har visat att DPYD-testning med åtföljande dosreduktion ger minskad risk för allvarlig biverkan och kan vara kostnadseffektiv [7, 11, 12]. DPYD-testning inför behandlingsstart har således föreslagits, men kritiserats för att ha låg precision och ge en falsk säkerhet avseende dosval och risk för underbehandling vid schablonmässig dosreduktion samt vidare för att funktionella test för DPD-aktivitet, såsom koncentrationsmätning i serum av uracil och/eller 5-fluorouracil, bättre predicerar biverkningar [4, 13-15].

I april 2020 utfärdade den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA (European Medicines Agency) en rekommendation om att förebyggande testning, genetisk och/eller fenotypisk, av DPD-aktivitet bör införas [16]. Rekommendation nådde svensk sjukvård i juni 2020. Sektionen för onkologi vid Akademiska sjukhuset började redan i september 2018 med rutinmässig genetisk testning för de fyra vanligaste DPYD-varianterna inför behandling med 5-fluorouracil. Utifrån den nya rekommendationen fann vi det motiverat att rapportera vår erfarenhet av den förebyggande testningen avseende genomförbarhet och nytta.

METOD

Gentestning av DPYD. Testning för de fyra DPYD-varianterna (DPYD*2A, c.2846A>T, c.1679T>G (*13) och c.1236G>A) gjordes vid avdelningen för klinisk farmakologi, Akademiska sjukhuset, med realtids-PCR (Taqman SNP genotyping assay kit, Thermo Fisher Scientific) på DNA-preparerat från perifert blod. Tiden från mottaget prov till svar var vanligen högst 7 dagar. Blodprovet ordinerades i samband med remissgenomgång utifrån bedömning att patienten kunde bli aktuell för behandling baserad på 5-fluorouracil.

Insamling av kliniska data. DPYD-testade patienter identifierades via en testdatabas, varefter data extra-

HUVUDBUDSKAP

- 5-fluorouracil är ett viktigt cancerläkemedel som kan ge allvarliga biverkningar vid nedsatt aktivitet av dihydropyrimidin-dehydrogenas (DPD), som inaktiverar 5-fluorouracil.
- Inför behandling med 5-fluorouracil rekommenderar den europeiska läkemedelsmyndigheten sedan 2020 screening för nedsatt DPD-aktivitet.
- Analyser av genen för DPD, DPYD, vid Akademiska sjukhuset i Uppsala visar att genvarianter förenliga med nedsatt DPD-aktivitet hittades hos 8 procent av 368 cancerpatienter.
- Vid nedsatt DPD-aktivitet tolererades dosreducerad behandling, medan 4 av de 5 patienter som inte fick reducerad dos, då analysvar saknades före start, fick allvarliga biverkningar.
- Kartläggningen stöder rekommendationen att testa för DPYD-genotyp eller DPD-aktivitet och visar att testen är kostnadsbesparande.

Tabell 1, rad 5, rättad 2021-10-12

TABELL 1. Översikt över de analyserade DPYD-varianterna med förväntad DPD-aktivitet, rekommenderad dos-reduktion enligt riktlinjer, rapporterad förekomst i västerländsk population, hos svenskfödda samt längst ned motsvarande variantförekomst observerad i föreliggande studie och uppdelad på cancerdiagnoser.

Genotyp	DPYD*2A	c.2846A>T	c.1679T>G	c.1236G>A	Summa
Förväntad DPD-aktivitet:					
Heterozygot	50 %	70 %	32 %	65 %	
Homozygot	< 25 %	39–59 %	< 25 %	41–55 %	
Rekommenderad dos:					
Heterozygot	50 %	50–75 %	50 %	50–75 %	
Homozygot	Ingen behandling	≥ 50 %	Ingen behandling	50 %	
Bärafrekvens hos testade, enligt [6, 10]	1,0–1,2 %	0,8–1,4 %	0,07–0,1 %	2,6–6,3 %	5,1–9,0 %
Estimerad bärafrekvens hos 1000 svenskfödda, enligt Swegen [9]	1,6 %	1 %	0,2 %	3,7 %	6,5 %
Bärafrekvens i studien hos 368 testade (antal; cancertyp)	2,4 % (9; gallvägs-cancer 2, kolorektalcancer 7)	0	0,3 %; (1; kolorektalcancer)	4,9 % (18; gallvägs-cancer 1, kolorektalcancer 11*, ventrikeltcancer 1, esofagus-cancer 2, pankreascancer 3)	7,6 % (28)

*En homozygot.

herades ur elektroniska patientjournaler i Cosmic och fördes in i en studiedatabas i Excel. Detaljer om biverkningar insamlades från löpande journaltext och kategoriserades och graderades enligt CTCAE (Common terminology criteria for adverse events). Detaljer om given cytostatikabehandling inhämtades från IT-applikationen Cytodos. Perioden för datainsamling begränsades till de första 3 eller 4 behandlingscyklerna för 3 respektive 2 veckors cykellängd. Datainsamlingen gjordes inom ramen för ett examensarbete på läkarprogrammet efter sekretess- och etikbedömning av verksamhetsområdets chef och FoU-råd.

Kostnadsanalys. Kostnadsanalys gjordes med beaktande av priset för DPYD-testet, aktuell vårdtygskostnad samt utifrån premisserna från erhållna studiedata.

Datapresentation och statistisk analys. Data presenteras deskriptivt i tabellform. Statistiska skillnader mellan grupperna med och utan DPYD-variant beräknades med χ^2 -test eller, vid litet antal, Fishers exakta test. Ingen korrigering gjordes för multipla analyser.

RESULTAT

Från september 2018 till september 2020 DPYD-testades totalt 368 patienter. Testningen gjordes huvudsakligen på patienter med gastrointestinalcancer, varför den vanligast förekommande cancertypen var kolorektalcancer (n = 252), följt av pankreascancer (n = 40), gallvägs-cancer (n = 28), ventrikeltcancer (n = 18) och esofagus-cancer (n = 17). DPYD-varianter hittades hos 28 patienter (7,6 procent). Prevalens och fördelning av de olika varianterna överensstämde tämligen väl med publicerade internationella data (Tabell 1) [10]. Kön-fördelning, ålder och cancerdiagnos var näst intill identisk mellan grupperna med normal DPYD-genotyp respektive DPYD-variant.

Hos 269 patienter med gastrointestinalcancer, 248 med normal DPYD och 21 med DPYD-variant, starta-

des behandling baserad på 5-fluorouracil vid Akademiska sjukhuset eller lasarettet i Enköping, och de kunde följas upp avseende behandling och biverkningar. Patienter med DPYD-variant fick startbehandling med reducerad dos, vanligen 50 procent av standarddos, med undantag för 5 patienter för vilka testresultatet ännu inte förelåg inför behandlingsstart.

Cancertyper och behandlingskaraktäristika skiljde sig inte signifikant mellan grupperna, men variantgruppen hade en högre andel patienter behandlade med palliativ inriktning och en lägre andel patienter med opåverkat allmäntillstånd vid behandlingsstart (Tabell 2). Reducerad startdos (< 85 procent av standarddos för respektive regim) och ytterligare reducerad dos, regimändring eller avbruten behandling var vanliga även i gruppen med normal DPYD-genotyp. Endast 32 procent av dessa patienter behandlades planenligt med full dos. Notabelt är att doshöjning efter en första dosreducerad behandlingscykel bara gjordes hos 20 och 25 procent i normal- respektive variantgruppen.

De vanligaste biverkningarna i båda grupperna var illamående/kräkningar, diarré och trötthet, vilket stämmer väl med känd biverkningsprofil för 5-fluorouracil (Tabell 3). Med undantag för hjärtbiverkningar var biverkningar något mindre vanligt förekommande i variantgruppen, dock inte statistiskt signifikant. Allvarliga biverkningar av grad 3–4 var lika vanliga i båda grupperna, men inneslående vård för behandlingsbiverkan var dubbelt så vanlig i gruppen med normal DPYD jämfört med variantgruppen.

Hos 5 patienter med DPYD-variant startades behandling innan testresultat förelåg; detta i början av testningens införande då den senare väl fungerande testlogistiken ännu inte var fullt etablerad. Behandlingen inleddes därmed med standarddos. En av dessa patienter, adjuvant behandlad med kapecitabin, sökte akutmottagning för bröstsmärtor, men kunde återvända hem efter utredning med DT torax och ultraljud av hjärtat. Övriga 4 patienter fick samtliga bi-

TABELL 2. Cancerdiagnos, behandlingsinriktning, behandlingsregim, allmäntillstånd vid behandlingsstart och behandlingens genomförande hos patienter med gastrointestinal cancer som fick startbehandling baserad på 5-fluorouracil, uppdelat på dem med normal DPYD respektive DPYD-variant.

	Patienter med normal DPYD, antal (andel, procent) n = 248	Patienter med DPYD-variant, antal (andel, procent) n = 21	P-värde för skillnad mellan grupperna
Cancertyp			
Kolorektalcancer	187 (75)	15 (71)	
Pankreascancer	20 (8,1)	2 (9,5)	
Ventrikelcancer	15 (6,0)	1 (4,8)	0,96
Gallvägscancer	13 (5,2)	2 (9,5)	
Esofaguscancer	10 (4,0)	1 (4,8)	
CUP-GI ¹	3 (1,2)	0 (0)	
Behandlingsinriktning			
Neoadjuvant	57 (23)	3 (14)	
Adjuvant	101 (41)	6 (29)	0,17
Palliativ	90 (36)	12 (57)	
Behandlingsregim²			
Kapecitabin	67 (27)	7 (33)	
Capox	71 (29)	5 (24)	
Folfox	48 (19)	3 (14)	
FLv	23 (9,8)	2 (9,5)	
Flox	11 (4,4)	1 (4,8)	0,94
Folfoxiri	11 (4,4)	1 (4,8)	
Folfiri	6 (2,4)	1 (4,8)	
Fliri	4 (1,6)	0 (0)	
Flot	4 (1,6)	0 (0)	
Annan	3 (1,2)	1 (4,8)	
Allmäntillstånd (enligt WHO) vid behandlingsstart			
0	103 (42)	3 (14)	
1	77 (31)	12 (57)	
2	22 (8,9)	1 (4,8)	0,07
3	2 (0,8)	0 (0)	
Uppgift saknas	44 (18)	5 (24)	
Behandlingens genomförande			
Reducerad startdos	74 (30)	16 (76) ³	< 0,0001
Ökad dos efter dosreducerad cykel 1	15 (20)	4 (25)	0,75
Reducerad dos efter cykel 1	37 (15)	3 (14) ³	> 0,99
Avbruten behandling eller regimbyte	80 (32)	7 (33)	0,92
Planerade behandlingscykler givna/givna med full dos	168 (68)/79 (32)	14 (67)/–	0,92/–

¹CUP-GI: cancer med okänd primärtumör bedömd som utgående från mag-tarmkanalen.

²Capox: kapecitabin + oxaliplatin. Folfox: 5-fluorouracil infusion + oxaliplatin. FLv: 5-fluorouracil bolus. Flox: 5-fluorouracil + oxaliplatin bolus + oxaliplatin. Folfoxiri: 5-fluorouracil infusion + oxaliplatin + irinotekan. Folfiri: 5-fluorouracil infusion + irinotekan. Fliri: 5-fluorouracil bolus + irinotekan. Flot: 5-fluorouracil infusion + oxaliplatin + docetaxel.

³Data för de fem patienter med DPYD-variant som fick startbehandling med full dos inkluderade från och med reducerad dos i cykel 2.

verkningar av grad 3–4 som föranledde ineliggande vård med en medelvårdtid på 4,5 dygn. Två patienter behandlade med 5-fluorouracil, irinotekan och folinsyra (Folfiri) respektive 5-fluorouracil, irinotekan,

oxaliplatin och folinsyra (Folfoxiri) fick neutropen feber, diarré och illamående/kräkningar. Två patienter behandlade med kapecitabin respektive kapecitabin och oxaliplatin (Capox) fick bröstsmärta. Samtliga 5

TABELL 3. Biverkningar med incidens > 5 procent hos patienter med gastrointestinal cancer som fick startbehandling baserad på 5-fluorouracil, uppdelade på dem med normal DPYD respektive DPYD-variant. Återkommande biverkningar av samma typ hos en enskild patient noterades bara för det första tillfället.

	Patienter med normal DPYD, antal (andel, procent) n = 248	Patienter med DPYD-variant, antal (andel, procent) n = 21	P-värde för skillnad mellan grupperna
Biverkningar grad 1-4 samt grad 3-4 ¹			
● Illamående/kräkningar	125 (50)	8 (38)	0,28
Grad 3-4	5 (2,0)	0 (0)	
● Diarré	122 (49)	9 (43)	0,58
Grad 3-4	33 (13)	1 (4,8)	
● Fatigue	106 (43)	5 (24)	0,09
Grad 3-4	23 (9,3)	0 (0)	
● Parestesier	87 (35)	5 (24)	0,30
Grad 3-4	1 (0,4)	1 (4,8)	
● Infektion/neutropen feber	54 (22)	4 (19)	> 0,99
Grad 3-4	23 (9,3)	1 (4,8)	
● Hand-fotsyndrom	48 (19)	1 (4,8)	0,14
Grad 3-4	8 (3,2)	0 (0)	
● Leukopeni/neutropeni	46 (19)	1 (4,8)	0,14
Grad 3-4	36 (14)	0 (0)	
● Oral mukosit	38 (15)	1 (4,8)	0,33
Grad 3-4			
● Dyspepsi	16 (6,5)	0 (0)	0,62
Grad 3-4	0 (0)	0 (0)	
● Hjärtpåverkan	13 (5,2)	3 (14)	0,12
Grad 3-4	2 (0,8)	3 (14)	
● Andel grad 3-4-biverkningar, procent	21	19	
● Biverkningsrelaterad inläggande vård	49 (20)	2 (9,5)	0,39

¹ Data för de fem patienter med DPYD-variant som fick startbehandling med full dos inkluderade från och med reducerad dos i cykel 2.

patienter kunde återuppta sin behandling efter dosreduktion och hade under den fortsatta behandlingen inga eller bara lindriga biverkningar.

En kostnadsberäkning gjordes baserad på studieresultat samt kostnader för DPYD-testet och inläggande vård. Vi utgick från ett scenario med 100 patienter som får startbehandling baserad på 5-fluorouracil utan eller med ett föregående DPYD-test (Tabell 4). Beräkningen indikerar att förebyggande testning ger en besparing på ca 280 000 kronor genom att inläggande vård kan undvikas för majoriteten av patienter med DPYD-variant.

DISKUSSION

De fyra DPYD-varianterna förekom något oftare hos våra cancerpatienter jämfört med 1 000 svenskfödda kontrollpersoner: 7,6 respektive 6,5 procent [9]. Huruvida denna skillnad är slumpmässig eller uttryck för någon form av selektion är oklart. Standarddos av behandling baserad på 5-fluorouracil medförde påtagligt hög risk för allvarliga biverkningar hos patienter med nedsatt enzymaktivitet. Patienter med nedsatt enzymaktivitet som fick reducerad dos hade, till skillnad från i en tidigare liknande studie, något lindriga-

re biverkningsprofil jämfört med normalgruppen [7]. Förklaringen kan vara att den dosreduktion vi vanligen tillämpade (50 procent) var den mest konservativa och att försök till doshöjning efter den inledande behandlingscykeln var ovanliga.

Tendensen till lägre förekomst av biverkningar hos dem med nedsatt enzymaktivitet skulle också kunna indikera att denna grupp underbehandlades. Utfallet avseende effekt på cancersjukdomen var dock inte möjligt att se i denna studie. Den andel patienter som fick förhöjd dos efter den första behandlingscykeln, vilket enligt riktlinjer rekommenderas för bärare av DPYD-variant med god tolerans [3], var låg, och så var fallet även i gruppen med normal genotyp. Detta kan tolkas som att onkologer vanligen inte beaktar möjligheten till biverkningsstyrd individualiserad dosering med risk för otillräcklig behandlingseffekt hos vissa patienter.

Denna och liknande studier visar på nyttan med förebyggande testning av DPYD-varianter kopplade till nedsatt DPD-aktivitet. Samtidigt är det uppenbart att testningen av de fyra varianterna är otillräcklig då bara en minoritet, ca 20 procent, av patienter som får allvarlig biverkan fångas upp [4]. Testningen bör såle-

TABELL 4. Kostnadsberäkning för ett behandlingsscenario med 100 patienter som får startbehandling baserad på 5-fluorouracil utan eller med föregående DPYD-testning och med förutsättningar baserade på studiens resultat samt aktuella prisuppgifter.

Scenario	Kostnad för DPYD-testning	Antal patienter inlagda för biverkningar			Totalkostnad ([antal patienter × vård-dygnskostnad × medelvårdtid] + test-kostnad)/besparing
		Normal genotyp	DPYD-variant, start med full dos	DPYD-variant, reducerad dos	
100 patienter utan test	0 kr	18	6	1	$(25 \times 15\,000 \times 4,5) + 0 = 1\,687\,500$ kr
100 patienter med test	126 500 kr	18	0	1	$(19 \times 15\,000 \times 4,5) + 126\,500 = 1\,409\,000$ kr
Besparing med test/100 patienter					278 500 kr

Frekvens DPYD-variant: 8 %. Frekvens inlagda för biverkningar vid normal genotyp: 20 %. Frekvens inlagda för biverkningar vid DPYD-variant och full startdos: 80 %. Frekvens inlagda för biverkningar vid DPYD-variant och reducerad dos: 10 %. Medelvårdtid baserad på de fyra patienter med DPYD-variant som fick full startdos: 4,5 dygn.

des utvecklas med testning av DPYD-varianter kombinerad med fenotypisk testning av DPD-aktivitet, till exempel genom mätning av uracil i serum, varvid testprestandan ökar [15]. Ett kompletterande steg för att optimera effekt och säkerhet vid behandling med 5-fluorouracil är så kallad terapeutisk dosmonitorering, som baseras på koncentrationsmätning av 5-fluorouracil i blodet, följd av individualiserad dosjustering för att nå ett terapeutiskt koncentrationsintervall [17, 18]. Kliniska studier visar att behandling med 5-fluorouracil styrd med terapeutisk dosmonitorering jämfört med behandling enligt rutin förbättrar såväl effekt som säkerhet [17, 18].

En styrka med denna studie är att den baseras på data från ett relativt stort antal patienter. Detta möjliggör rapportering av prevalensen av DPYD-varianter i en kohort av svenska cancerpatienter med hygglig precision. Vidare härrör data från rutinsjukvård, där behandling av patienter med DPYD-variant jämförts med patienter med normal DPYD behandlade

vid samma sjukhus och under samma tidsperiod. Studiens externa validitet kan därför bedömas vara hög.

Den låga prevalensen av DPYD-varianter ger å andra sidan otillräcklig statistisk styrka för jämförelser mellan grupperna. Då biverkningar inte insamlats prospektivt enligt protokoll finns utrymme för subjektivitet och bristande precision. Vidare baseras kostnadsberäkningen på ett mycket litet antal observationer, och den beaktar inte heller andra kostnader kopplade till provtagning och biverkningar.

Sammantaget talar studieresultaten för att förebyggande DPYD-testning inför cancerbehandling baserad på 5-fluorouracil är genomförbar i ett svenskt sjukvårdsperspektiv och att den, förutom att vara etiskt välmotiverad, även kan vara kostnadsbesparande. Resultaten ger stöd åt den rekommendation om förebyggande DPYD-testning som nyligen utfärdats av EMA. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
Citera som: Läkartidningen. 2021;118:21032

REFERENSER

1. Yang R, Zhang Y, Zhou H, et al. Individual 5-fluorouracil dose adjustments via pharmacokinetic monitoring versus conventional body-surface-area method: a meta-analysis. *Ther Drug Monit.* 2016;38(1):79-86.

2. Boisdron-Celle M, Capitain O, Faroux R, et al. Prevention of 5-fluorouracil-induced early severe toxicity by pre-therapeutic dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency screening: assessment of a multiparametric approach. *Semin Oncol.* 2017;44(1):13-23.

3. Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH, et al. DPYD genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update. *Ann Oncol.* 2017;28(12):2915-22.

4. Knikman JE, Gelderblom H, Beijnen JH, et al. Individualized dosing of fluoropyrimidine-based chemotherapy to prevent severe fluoropyrimidine-related toxicity; what are the options. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(3):591-604.

5. Derissen EJB, Beijnen JH. Intracellular pharmacokinetics of pyrimidine analogues used in oncology and the correlation with drug action. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(12):1521-50.

6. Sharma V, Gupta SK, Verma M. Dihydropyrimidine dehydrogenase in the metabolism of anticancer drugs. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;84(6):1157-66.

7. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man F, et al. DPYD genotype-guided dose individualization of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1459-67.

8. Amstutz U, Froehlich TK, Largiadèr CR. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity. *Pharmacogenomics.* 2011;12(9):1321-36.

9. Ameur A, Dahlberg J, Olason P, et al. SweGen: a whole-genome data resource of genetic variability in a cross-section of the Swedish population. *Eur J Hum Genetics.* 2017;25(11):1253-60.

10. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, et al. Clinical pharmacogenomics implementation consortium for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(2):210-6.

11. Cortezoso L, García-González X, García MI, et al. Cost-effectiveness of screening for DPYD polymorphisms to prevent neutropenia in cancer patients treated with fluoropyrimidines. *Pharmacogenomics.* 2016;17(9):979-84.

12. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, et al. Upfront genotyping of DPYD*2A to individualize fluoropyrimidine therapy: a safety and cost analysis. *J Clin Oncol.* 2016;34(3):227-34.

13. Coenen MJH, Paulussen ADC, Breuer M, et al. Evolution of dihydropyrimidine dehydrogenase diagnostic testing in a single center during an 8-year period time. *Curr Ther Res.* Epub 31 okt 2018. doi: 10.1016/j.curtheres.2018.10.001.

14. 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(11):1415-24.

15. Boisdron-Celle M, Remaud G, Traore S, et al. 5-fluorouracil-related toxicity: a comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Cancer Lett.* 2007;249(2):271-82.

16. European Medicines Agency. 5-fluorouracil (iv), capecitabine and tegafur containing products: pre-treatment testing to identify DPD-deficient patients at increased risk of severe toxicity. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/5-fluorouracil-iv-capecitabine-tegafur-containing-products-pre-treatment-testing-identify-dpd>

17. Chavani O. 5-fluorouracil response prediction and blood level-guided therapy in oncology: existing evidence fundamentally supports instigation. *Ther Drug Monit.* 2020;42(5):660-4.

18. 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.* 2018;105(3):598-613.

SUMMARY

New recommendation on pharmacogenetic screening prior to 5-fluorouracil based cancer treatment – Swedish experience indicates less adverse effects and healthcare cost savings

5-fluorouracil (5-FU) is still a cornerstone in drug treatment for cancer. Some patients starting standard dosed 5-FU will experience severe adverse events (SAEs). One mechanism behind SAEs is impaired dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity, resulting in an accumulation of cytotoxic metabolites. Pre-emptive testing of DPD enzyme activity or genetic variation in its gene, DPYD, is recommended since 2020 in Sweden. We report experience from DPYD testing in 368 patients planned for 5-FU treatment. DPYD variants associated with reduced DPD activity were observed in 28 patients (8%), which is close to the expected frequency. These patients tolerated 5-FU treatment when doses were reduced according to guidelines. However, 4 out of 5 variant allele carriers starting 5-FU at standard dose due to late arrival of test results experienced SAEs. Pre-emptive testing was calculated to be cost saving and thus beneficial from a healthcare economy perspective.