



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Personalised medicine of fluoropyrimidines using DPYD pharmacogenetics

Lunenburg, C.A.T.C.

Citation

Lunenburg, C. A. T. C. (2019, June 11). *Personalised medicine of fluoropyrimidines using DPYD pharmacogenetics*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/74404>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/74404>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/74404>

Author: Lunenburg, C.A.T.C.

Title: Personalised medicine of fluoropyrimidines using DPYD pharmacogenetics

Date: 2019-06-11

APPENDIX

List of publications

Courses and training activities

Curriculum Vitae

Dankwoord

List of publications

Publications (this thesis)

Lunenburg CATC, Guchelaar HJ, van Schaik RHN, Neumaier M, Swen JJ. Confirmation practice in pharmacogenetic testing; how good is good enough? *Clin Chim Acta*. 2018;490:77-80

Henricks LM*, **Lunenburg CATC***, de Man FM*, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, Creemers GJ, Baars A, Dezentjé VO, Imholz ALT, Jeurissen FJF, Portielje JEA, Jansen RLH, Hamberg P, ten Tije AJ, Droogendijk HJ, Koopman M, Nieboer P, van de Poel MHW, Mandigers CMPW, Rosing H, Beijnen JH, van Werkhoven E, van Kuilenburg ABP, van Schaik RHN, Mathijssen RHJ, Swen JJ, Gelderblom H, Cats A, Guchelaar HJ, Schellens JHM. A cost analysis of upfront *DPYD* genotype-guided dose individualization in fluoropyrimidine-based anticancer therapy. *Eur J Cancer*. 2018;107:60-7

Lunenburg CATC, Henricks LM, van Kuilenburg ABP, Mathijssen RHJ, Schellens JHM, Gelderblom H, Guchelaar HJ, Swen JJ. Diagnostic and therapeutic strategy for fluoropyrimidine treatment of patients carrying multiple *DPYD* variants. *Genes* 2018;9(12):585

Lunenburg CATC, Henricks LM, Dreussi E, Peters FP, Fiocco M, Meulendijks D, Toffoli G, Guchelaar HJ, Swen JJ, Cecchin E, Schellens JHM, Gelderblom H. Standard fluoropyrimidine dosages in chemoradiation therapy result in an increased risk of severe toxicity in *DPYD* variant allele carriers. *Eur J Cancer*. 2018;104:210-8.

Henricks LM*, **Lunenburg CATC***, de Man FM*, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, Creemers GJ, Baars A, Dezentjé VO, Imholz ALT, Jeurissen FJF, Portielje JEA, Jansen RLH, Hamberg P, ten Tije AJ, Droogendijk HJ, Koopman M, Nieboer P, van de Poel MHW, Mandigers CMPW, Rosing H, Beijnen JH, van Werkhoven E, van Kuilenburg ABP, van Schaik RHN, Mathijssen RHJ, Swen JJ, Gelderblom H, Cats A, Guchelaar HJ, Schellens JHM. *DPYD* genotype-guided dose individualization of fluoropyrimidine therapy: a prospective safety analysis on four relevant *DPYD* variants. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1459-67.

Lunenburg CATC*, van Staveren MC*, Gelderblom H, Guchelaar HJ, Swen JJ. Evaluation of clinical implementation of prospective *DPYD* genotyping in 5-fluorouracil- or capecitabine-treated patients. *Pharmacogenomics*. 2016;17(7):721-9.

Lunenburg CATC, Henricks LM, Guchelaar HJ, Swen JJ, Deenen MJ, Schellens JHM, Gelderblom H. Prospective *DPYD* genotyping to reduce the risk of fluoropyrimidine-induced severe toxicity: Ready for prime time. *Eur J Cancer*. 2016;54:40-8.

Henricks LM*, **Lunenburg CATC***, Meulendijks D, Gelderblom H, Cats A, Swen JJ, Schellens JHM, Guchelaar HJ. Translating *DPYD* genotype into DPD phenotype: using the *DPYD* gene activity score. *Pharmacogenomics*. 2015;16(11):1277-86.

Other publications (not in thesis)

Lunenburg CATC, Henricks LM, van Kuilenburg ABP, Mathijssen RHJ, Schellens JHM, Gelderblom H, Guchelaar HJ, Swen JJ. Diagnostische en therapeutische strategie voor fluoropyrimidines bij patiënten die meerdere *DPYD*-varianten dragen. *Ned Tijdschr Oncol*. 2019; 16:109-14.

Henricks LM, **Lunenburg CATC**, Cats A, Mathijssen RHJ, Guchelaar HJ, Schellens JHM. *DPYD* genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy: who and how? - Authors' reply. *Lancet Oncol*. 2019 Feb;20(2):e67

Lunenburg CATC, Swen JJ. PGx monografie NVZA – *DPYD*/Dihydropyrimidine Dehydrogenase. Available online (tdm-monografie.org) November 15, 2018

Henricks LM, Kienhuis E, de Man FM, van der Veldt AAM, Hamberg P, van Kuilenburg ABP, van Schaik RHN, **Lunenburg CATC**, Guchelaar HJ, Schellens JHM, Mathijssen RHJ. Treatment Algorithm for Homozygous or Compound Heterozygous *DPYD* Variant Allele Carriers With Low-Dose Capecitabine. *JCO Precis Oncol*. Published online Oct 6, 2017.

Lunenburg CATC, Swen JJ, Guchelaar HJ, Gelderblom H. J Capecitabine-Induced Severe Toxicity Secondary to DPD Deficiency and Successful Treatment with Low Dose 5-Fluorouracil. *Gastrointest Cancer*. 2017 Mar;48(1):117-118. (Letter to the Editor)

Lunenburg CATC*, Henricks LM*, Meulendijks D, Swen JJ, Gelderblom H, Cats A, Guchelaar HJ, Schellens JM. De Alpe-DPD-studie: geïndividualiseerd doseren van fluoropyrimidines door middel van *DPYD*-genotypering en exploratieve fenotypering. *Ned Tijdschr Oncol*. 2016; 13(1):24-6.

In preparation

Lunenburg CATC, Henricks LM, Böhringer S, de Man FM, Creemers GJ, Baars A, Dezentjé VO, Imholz ALT, Jeurissen FJF, Portielje JEA, Jansen RLH, Hamberg P, ten Tije AJ, Droogendijk HJ, Koopman M, Nieboer P, van de Poel MHW, Mandigers CMPW, Gelderblom H, Mathijssen RHJ, Cats A, Guchelaar HJ, Schellens JHM, Swen JJ. Genome-wide association study to discover novel genetic variants related to the onset of severe toxicity following fluoropyrimidine use. *Manuscript in preparation*.

Lunenburg CATC*, Henricks LM*, de Man FM*, Meulendijks D, van Kuilenburg ABP, Maring JG, van Staveren MC, de Vries N, Rosing H, Beijnen JH, Pluim D, Modak A, Imholz ALT, Schellens JHM, Swen JJ, Gelderblom H, Cats A, Mathijssen RHJ, Guchelaar HJ. Comparison of four phenotyping assays for predicting dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency and severe fluoropyrimidine-induced toxicity: a clinical study. *Manuscript in preparation*.

Courses and training activities

Courses at Leiden University Medical Center (LUMC)

2017	From database to dataset
2016	Statistical Aspects of Clinical Trials
2015	Introduction genetic epidemiology
2015	Basic methods and reasoning in biostatistics
2015	Basiscursus regelgeving en organisatie klinisch onderzoekers (BROK)

Courses at Leiden University

2018	Increasing your memory
2018	Time and self-management
2017	Motives and competences for PhD's

Other courses

2018	Summer course pharmacoepidemiology and drug safety, Utrecht University
2018	BioBusiness Summer School, Hyphen Projects
2015	PGx workshops, Nederlands Expertisecentrum Farmacogenetica

Symposia, meetings, congresses

2019	Oral presentation at the Dutch Internists Days in Maastricht
2018	Poster presentation at ESMO congress in Munich
2015-2018	Oral presentation at FOS course in Leiden
2015-2018	Oral presentation at annual meeting NNPM in Utrecht (2015), Leiden (2017) and Nijmegen (2018)
2017	Oral presentation at career evening MFLS in Leiden
2017	Oral presentation at lunch lecture LPSV Aesculapius in Leiden
2017	Oral presentation at annual meeting NVZA in Bunnik
2016	Poster presentation at annual meeting NFKFB in 's Hertogenbosch
2016	Oral and poster presentation at annual meeting NVT in Soesterberg

Awards and grants

2018	Award: LUMC best (clinical) poster prize, LUMC Research Conference 2018
2018	Grant co-applicant: Preventing fluoropyrimidine induced toxicity in patients of non-Caucasian descent, SFOH, 146.419 euro
2017	Grant co-applicant: Genome-wide association study to discover novel genetic variants related to the onset of severe toxicity following fluoropyrimidine use: beyond DPD, ZonMw GGG open ronde 6, 60.584,30 euro

Curriculum Vitae

Carin Lunenburg was born September 4th 1990 in Oss, the Netherlands. She grew up in Heesch as the youngest of three girls. After she completed her secondary school (VWO) at the Maasland College Oss in 2008, she started her study Biomedical Sciences at the Radboud University Nijmegen. During her studies, she participated in several committees and worked as a fulltime board member of the Medical Faculty Association Nijmegen (MFVN). Hereafter she started her masters Toxicology. She performed research internships under the supervision of dr. Marieke Coenen at the department of Human Genetics, Radboud University Medical Center Nijmegen, and under the supervision of dr. Björn Bauer at the College of Pharmacy, University of Minnesota, Duluth and University of Lexington in Kentucky, United States of America. She graduated in September 2014.

In December 2014, she started as a PhD candidate at the Leiden University Medical Center (LUMC) under the supervision of prof. dr. Hans Gelderblom (Medical Oncology), prof. dr. Henk-Jan Guchelaar and dr. Jesse Swen (Clinical Pharmacy and Toxicology). Her main project was the coordination of a large prospective clinical trial, which was executed in seventeen hospitals in the Netherlands. In 2017, she was co-applicant on a granted subsidy from ZonMw for conducting a genome-wide association study. In 2018, she was awarded the LUMC best (clinical) poster prize at the LUMC Research Conference.

At the end of her project, she worked part-time as an interim project-manager at the department of Clinical Pharmacy and Toxicology in collaboration with the Radiology department. As of March 2019, she works as a postdoctoral fellow at the Aarhus University Hospital, Denmark, in collaboration with dr. Christiane Gasse.

Orcid ID: 0000-0003-0173-9803

LinkedIn profile: <https://www.linkedin.com/in/carinlunenburg>

Dankwoord

De afgelopen vier jaar zijn ontzettend leerzaam geweest voor mij. Op sommige momenten ook enigszins frustrerend, maar ik ben heel blij met deze ervaring en het uiteindelijke resultaat. Dit resultaat had ik niet in mijn eentje kunnen bereiken en daar wil ik dan ook graag mijn dank voor uitspreken. Iedereen die heeft bijgedragen aan het onderzoek of zaken daarom heen, hartelijk dank!

Het DPD onderwerp was nieuw voor mij. Tijdens mijn promotietraject heb ik niet alleen de theorie geleerd, maar heb ik ook in de praktijk gezien waar een behandeling met fluoropyrimidines bij patiënten met een DPD-deficiëntie toe kan leiden. Ik hoop dat het DPD onderzoek uiteindelijk zo ver zal komen dat we al dit onnodige leed kunnen voorkomen. Ik wil alle patiënten die hebben deelgenomen aan het onderzoek genoemd in dit proefschrift, met name patiënten in PIF C, hartelijk danken voor hun tijd voor de wetenschap. Ik heb bewondering voor jullie (enigszins gedwongen) optimisme en vechtlust.

Mijn promotoren; Hans, dank voor je klinische blik op het onderzoek en je altijd aanwezige en voortdurende optimisme. Dit was voor mij soms moeilijk te geloven, maar erg fijn als steuntje in de rug. Henk-Jan, dank dat je beschikbaar was voor de kleinste vragen en je snelle reacties. Jouw uitmuntende timemanagement is een voorbeeld voor iedereen. Jesse, dank voor je ondersteuning, je inlevingsvermogen en reacties op geboekte successen of tegenvallende resultaten. Aan alle drie, dank voor jullie complimenten en blijk van waardering gedurende het hele traject.

Alle coauteurs hartelijk bedankt voor jullie visie om het onderzoek en de manuscripten te verbeteren waar nodig. Bijzonder veel dank aan de andere betrokkenen van het Alpe-DPD-studieteam; Jan, Annemiek, Ron, en de ondersteuning vanuit het AvL, met name Yvonne Groot en Brigitte Dufourny. Maarten en Didier, dank voor jullie voorgaande werk naar DPD en jullie belangstelling voor de vervolprojecten. Stefan, dank voor alle analyses die je hebt uitgevoerd en je geduld om het toe te lichten. Maurice, dank voor de prettige samenwerking. Het was geloof ik jouw laatste project, voor mij één van de eerste. Femke, dank voor je kritische blik op het onderzoek, je flexibiliteit voor onze vele uitwisselmomenten van studiematerialen op station Delft en het delen van stressmomentjes voor de inhoud van onze proefschriften. Linda, ik weet niet waar ik moet beginnen, dank voor alles eigenlijk! Het was echt ontzettend fijn om samen te kunnen overleggen over het project, maar ook te kunnen praten over compleet andere zaken. Ik ben heel dankbaar dat ik dit project met jou mocht delen en ik had me geen betere DPD-partner kunnen wensen!

Alle deelnemende centra aan de Alpe-DPD-studie, met name de ontzettend hardwerkende researchcoördinatoren en verpleegkundigen, hartelijk dank voor jullie inzet!

Dank ook aan Arthur Storm en Roche Pharmaceuticals voor het mede mogelijk maken van mijn promotietraject.

Dank aan alle collega's van de KFT, collega's betrokken bij het onderzoek, (oud) secretariaat en (oud)ZAP(I)O's. Bedankt voor jullie interesse in de studie en in mij, en dank dat ik ondanks mijn ONCO-aanstelling echt als KFT'er aanvoelde. Tahar, Renée, Daniëlle en Rowena, dank voor alle hulp op het lab en het vertrouwen in mijn lab skills! Dank uiteraard ook voor dezelfde opsomming collega's van de ONCO, met name de research collega's en de 'hardlopers' over de oprechte vragen over de Alpe-DPD-studie en mijn PhD.

Dank ook aan mijn (oud)kamerogenootjes; Meta, Sofieke, Paul, Xiaoyan, Frank, Cathelijne, Maaïke, Anabel, Michel, Anyue, Tom en Sylvia. Aan het einde van je PhD-project realiseer je je pas echt het proces dat je hebt doorgemaakt in vier jaar. Je herkent je gedrag in dat van je oud-kamerogenoten, en ziet het ook ontstaan in jongere kamerogenoten.

Achter de schermen spelen nog een hoop andere personen een rol, die je vormen tot wie je bent en waardoor je bepaalde keuzes maakt in het leven, zoals het starten van een promotietraject.

De dames van het Maasland; Maud, Margot, Dimphy, Inge en Maartje. Bijna 18 jaar geleden is het begonnen en ik ben blij dat we na zo'n lange tijd nog steeds lief en leed kunnen delen. Dank voor jullie interesse, complimenten en het relativeren.

De vrienden van het boksen, met name Jamie, Carlijn, Femke, Eline en Sanne. De gezelligheid tijdens en buiten de trainingen was voor mij een hele goede afleiding. Het maakte mijn leven in Leiden echt een stuk fijner. Dank dat ik mijn ei bij jullie kwijt kon!

De RO, we zijn met teveel om op te noemen. We laten ieder zijn eigen weg gaan, maar als we weer bij elkaar zijn voelt het altijd vertrouwd. Ik ben ontzettend trots dat deze groep is ontstaan en ik ben dankbaar voor wat we samen hebben gedeeld.

Charlotte en Rosan, dank dat jullie mijn paranimfen willen zijn.

Marianne en Moniek, ik heb veel van jullie mogen leren als mijn grote zussen. Grappig om te zien hoeveel we op elkaar lijken. Papa en mama, ik kan jullie niet genoeg bedanken voor jullie onvoorwaardelijke ondersteuning, trots en vertrouwen in mij, welk resultaat er ook werd behaald.

