

## LITERATUUR

- 1 Taylor E, Döpfner M, Sergeant H, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder. First upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13 Suppl 1:17-30.
- 2 Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bull*. 1997;121(1):65-94.
- 3 MTA Cooperative Group. A 14-month randomised clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(12):1073-86.
- 4 Gunning WB. Externaliserende stoornissen; Aandachtstekort-/hyperactiviteitsstoornissen (ADHD). In: Verheij F, Verhulst FC, Ferdinand RF, red. *Kinder- en jeugdpsychiatrie; psychopathologie*. Assen: Koninklijke Van Gorcum; 2003. p. 139-51.
- 5 Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, et al. Practice parameters for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(2 Suppl.):26S-49S.
- 6 Remschmidt H, Hoare P, Ettrich C, et al. Symptom control in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder on switching from immediate-release MPH to OROS MPH, results of a 3-week open-label study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2005;14(6):297-304.
- 7 Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15(8):476-95.
- 8 Gau SS, Chen SJ, Chou WH, et al. National survey of adherence, efficacy, and side effects of methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in Taiwan. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(1):131-40.
- 9 Barkley RA. *Attention deficit disorder. A handbook for diagnosis and treatment*. New York: Guilford Press; 2005.
- 10 Coghill D, Spiel G, Baldrsson G, et al. ADORE Study Group. Which factors impact on clinician rated impairment of children with ADHD? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15(suppl 1):30-7.

## NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

# Relatie van UGT1A1\*28-genotype met respons, febriele neutropenie en doseringsintensiteit bij patiënten met irinotecan

Jos Kosterink

Chemotherapie van kanker gaat over het algemeen gepaard met veel bijwerkingen en toxiciteit. Technieken om respons, farmacokinetiek en toxiciteit te voorspellen zijn gewenst. Genotypering is een van de technieken die in dit kader sterk in de belangstelling staan. Onder meer is bekend dat het \*28-polymorfisme van uridinedifosfogluconosyltransferase 1A1 (UGT1A1) de activiteit van dit enzym reduceert, hetgeen leidt tot ernstige toxiciteit bij de behandeling met irinotecan.

De hier beschreven studie had als doel te onderzoeken of er een associatie bestaat tussen UGT1A1\*28-genotype en respons, febriele neutropenie en doseringsintensiteit bij een Nederlandse patiëntenpopulatie met gemetastaseerde colorectale kanker die behandeld wordt met irinotecan. De genotypering werd uitgevoerd bij 218 patiënten die irinotecan kregen als eerstelijnsbehandeling samen met capecitabine, of als tweedelijnsbehandeling van gemetastaseerde colorectale kanker.

Uit het onderzoek bleek dat patiënten met het genotype TA(7)/TA(7) die combinatietherapie met irinotecan kregen, een hogere incidentie hadden van febriele neutropenie (18,2%) dan het TA(6)/TA(6)-genotype (1,5%) en het TA(6)/TA(7)-genotype (6,5%) ( $p = 0,031$ ). Ook de TA(7)-heterozygoten die irinotecan als monotherapie kregen hadden meer last van febriele neutropenie (19,4%) dan de TA(6)/TA(6)-genotypen (2,2%) ( $p = 0,015$ ). De responsaantallen verschilden niet tussen

de verschillende genotypen bij de beide behandelingsregimes. TA(7)-homozygoten ontvingen geen lagere mediane dosering irinotecan, minder behandelcycli of meer dosisreducties dan de andere genotypen.

De conclusie luidt dan ook dat TA(7)/TA(7)-patiënten weliswaar een hogere incidentie hadden voor febriele neutropenie na de behandeling met irinotecan, maar dat dit niet leidde tot reductie van de dosis of van het aantal behandelcycli. Ook de responsaantallen waren niet significant verschillend.

Om een dergelijk farmaceutisch onderzoek uit te voeren is multidisciplinaire en multicentrische samenwerking essentieel. Dit door de Dutch Colorectal Cancer Group uitgevoerde onderzoek is daar een mooi voorbeeld van.

Kweekeel DM, Gelderblom H, van der Straaten T, Antonini NF, Punt CJ, Guchelaar HJ; Dutch Colorectal Cancer Group study. UGT1A1\*28 genotype and irinotecan dosage in patients with metastatic colorectal cancer: a Dutch Colorectal Cancer Group study. *Br J Cancer*. 2008;99(2):275-82.