

Retrospectief, observationeel onderzoek naar switchen en stoppen van ADHD-medicatie

R.T. Pauw ^{a*}, H.G. Dieleman ^b, E.M. de Vogel ^b en M. Eussen ^c

^a Ziekenhuisapotheker i.o., hoofdonderzoeker, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht. Thans werkzaam als ziekenhuisapotheker, ZiekenhuisApotheek Midden-Brabant, Tilburg.

^b Ziekenhuisapotheker, opleider, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht.

^c Opleider Kinder- en Jeugdpsychiatrie GGZ De Grote Rivieren Zuid-Holland ZuidOost, Dordrecht.

* Correspondentie: rpauw@tshz.nl

Kernpunten

- Van de onderzochte populatie ADHD-patiënten switcht de helft minimaal één keer naar een ander ADHD-middel (met name van kortwerkend naar langwerkend methylfenidaat) en stopt 7,7% binnen een jaar. Dit gebeurt vooral vanwege onvoldoende werking, *non-adherence* en/of rebound en niet omwille van bijwerkingen.
- Ernst van de ADHD (AVL-score ≥ 20) en gebruik van comedicatie zijn significante voorspellers voor switchen of stoppen. Ook een leeftijd boven 12 jaar en somatische comorbiditeit zijn hierop mogelijk van invloed. Bij patiënten met deze kenmerken kan men overwegen te starten met een langwerkend ADHD-middel.

ADHD (*attention-deficit hyperactivity disorder*) is met een prevalentie van 3-5% de meest voorkomende psychiatrische aandoening onder kinderen. ADHD wordt gekenmerkt door aanhoudende concentratieproblematiek, hyperactiviteit en impulsiviteit. De stoornis leidt tot aanzienlijke beperkingen en kent een hoge mate van comorbiditeit.

In gerandomiseerde onderzoeken is reeds aangetoond dat gedrags-therapie, psycho-educatie en medicamenteuze behandeling significante verbeteringen opleveren [1, 2]. Medicamenteuze behandeling is hiervan het krachtigst, zoals is gebleken uit de studie *Multimodal Treatment of ADHD* [3].

Momenteel start de behandeling met kortwerkend methylfenidaat (zoals Ritalin), bij voorkeur in een driemaaldaagse dosering [4]. Bij 70% van de kinderen leidt dit tot significante vermindering van de kernsymptomen [5]. De korte werkingsduur van methylfenidaat vormt een nadeel voor het gebruiksgemak en de snelle bloedspiegel dalingen kunnen leiden tot reboundverschijnselen [6]. De laatste jaren zijn langwerkende methylfenidaatpreparaten verschenen, zoals Concerta (afgifte gedurende circa 12 uur) en Equasym (30% kort- en 70% langwerkend methylfenidaat) [7]. De selectieve norepinefrinetransportremmer atomoxetine (Strattera) behoort niet tot de stimulantia, maar wordt wel tot de langwerkende middelen gerekend. Qua werking en effectiviteit doen langwerkende stimulantia niet onder voor kortwerkende en ze bieden

Abstract

Retrospective, observational study of switching or discontinuing ADHD medication

Objective

In patients starting ADHD medication, we investigated the percentage that continued, switched or stopped the medication. Secondly, we wanted to define determinants that could predict switching or discontinuing ADHD medication.

Design and methods

Included were ADHD patients (according to DSM IV criteria), aged 6-21 years and treated in outpatient clinics for child and adolescent psychiatry in Dordrecht and Gorinchem, The Netherlands. They all started their ADHD medication between January 2005 and December 2006. We collected age, gender, severity of ADHD (AVL $<$ or ≥ 20 , which is the Dutch version of the ADHD rating scale-IV), initial medication, switch or no switch, reason for switch, co-medication, co-morbidity (psychological and somatic) and treating psychiatrist from the electronic patient file. A multiple regression analysis was performed.

Results

169 patients were included. 87% started with short-acting methylphenidate. 42.0% continued the initial medication, 50.3% switched at least once and 7.7% discontinued medication. 80% switched from short-acting to long-acting methylphenidate. Switches or stops were observed more in patients with AVL ≥ 20 and/or with co-medication ($p < 0.05$). We also observed a trend to switch and stop medication in patients older than 12 years and/or with somatic co-morbidity ($p = 0.1$). Reasons to switch or stop were inefficacy, non-adherence and rebound. Side-effects did not affect the frequency of switching or stopping.

Conclusion

This study shows that 42.0% of the ADHD-patients appear to be satisfied with the started ADHD medication, 50.3% switches to other ADHD-medication and that 7.7% quits their medication. In patients over 12 years old, with 'severe ADHD', co-medication and/or somatic co-morbidity, doctors might consider starting long-acting ADHD-medication initially.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(8):183-187

aanzienlijke voordelen ten aanzien van gebruiksgemak, therapietrouw en risico op misbruik [6-8].

De schatting is dat 80-90% van de patiënten goed reageert op medicatie [4]. Het is echter onbekend of ook patiënten die switchen

Tabel 1**Demografische, diagnostische en behandelkarakteristieken**

Karakteristieken	Gecontinueerd n = 71 (42,0%)	Geswicht n = 85 (50,3%)	Gestopt n = 13 (7,7%)	Totaal n = 169 (100%)	Significantie
Geslacht					p = 0,8 (ns)
• mannelijk	61	74	9	144 (85%)	
• vrouwelijk	10	11	4	25 (15%)	
Leeftijd					
• t/m 12 jaar	46	49	4	99 (59%)	
• ouder dan 12 jaar	25	36	9	70 (41%)	p = 0,1 □
Start medicatie					
• kortwerkend methylfenidaat (Ritalin)	65	72	10	147 (87%)	
• langwerkend methylfenidaat (Concerta)	6	11	3	20 (11,8%)	
• atomoxetine (Strattera)	0	1	0	1 (0,6%)	
• overige (dipiperon)	0	1	0	1 (0,6%)	
AVL-score totaal ('ernst')					
• <20	57	64	9	130 (77%)	
• ≥20	14	21	4	39 (23%)	p = 0,03 ◇
Geen comedicatie	55	58	7	120 (71%)	
Wel comedicatie (combinatie mogelijk)	16	27	6	49 (29%)	p = 0,003 ◇
• slaapmedicatie/anxiolytica	16	18	4	38	
• psychiatrische medicatie	2	2	2	6	
• gastro-intestinale medicatie	0	3	0	3	
• astma/allergiemiddelen	0	2	0	2	
• overige middelen	1	5	0	6	
Geen comorbiditeit	34	47	2	83 (49%)	
Wel comorbiditeit (combinatie mogelijk)	37	38	11	86 (51%)	
• psychiatrische comorbiditeit	30	40	9	70	p = 0,6 (ns)
• somatische comorbiditeit	10	19	2	29	p = 0,1 □
Redenen switchen/stoppen (meerdere redenen per patiënt mogelijk)	desondanks continuëren				
• bijwerkingen	32	44	7	83	
• <i>non-adherence</i>	6	28	0	34	p = 0,004 ◇
• geen/onvoldoende werking	2	20	6	28	p < 0,0001 ◇
• rebound	4	21	1	26	p = 0,007 ◇
• geen reden vermeld	24	5	2	31	
Type bijwerkingen (meerdere bijwerkingen per patiënt mogelijk)					
• slaapproblematiek/moeheid	16	21	15	52	
• eetlust/gastro-intestinale problematiek	15	19	14	48	
• psychische bijwerkingen	7	15	1	23	
• hoofdpijn	2	7	7	16	
• overige	3	10	2	15	
Aantal keer switchen					
• eenmaal		64			
• tweemaal		20			
• driemaal		1			
Tijdstip switchen/stoppen				(% van switch/stop)	
≤6 maanden		44	10	54 (55%)	
>6 maanden		41	3	44 (45%)	

AVL: ADHD VragenLijst

□ ns: niet significant; □ 0,05 < p ≤ 0,10: trend; ◇ p ≤ 0,05: significant.

Tabel 1 (vervolg)**Demografische, diagnostische en behandelkarakteristieken**

Karakteristieken	Gecontinueerd n = 71 (42,0%)	Geswicht n = 85 (50,3%)	Gestopt n = 13 (7,7%)	Totaal n = 169 (100%)	Significantie
Type switch (meerdere switches per patiënt mogelijk)					
• methylfenidaat kortwerkend → langwerkend		68			
• methylfenidaat kortwerkend → atomoxetine		5			
• methylfenidaat kortwerkend → overig		5			
• methylfenidaat langwerkend → kortwerkend		3			
• methylfenidaat langwerkend → ander langwerkend middel		11			
• methylfenidaat langwerkend → atomoxetine		7			
• methylfenidaat langwerkend → overig		4			
• overige switches		4			

hierin zijn meegenomen, welk percentage zij uitmaken en om welke reden(en) zij switchen. Het doel van dit retrospectieve onderzoek is, te inventariseren hoeveel procent van de gestarte ADHD-medicatie wordt gecontinueerd of geswicht/gestopt, en welke patiëntfactoren hierop van invloed zijn.

Methoden

In het onderzoek zijn geïnccludeerd poliklinische ADHD-patiënten (diagnose DSM-IV-classificatie) van 6 t/m 21 jaar, die tussen 1 januari 2005 en 1 december 2006 bij GGZ De Grote Rivieren te Dordrecht startten met ADHD-medicatie. Er waren geen exclusiecriteria. Alle patiënten werden minimaal 1 jaar gevolgd. *Informed consent* is verkregen met patiënteninformatiebrieven en het 'geen-bezwaar-principe'. Het onderzoeksprotocol is goedgekeurd door de Medisch Ethische Commissie van de betrokken GGZ-instelling. Uit de elektronische patiëntendossiers (EPD's) zijn de in tabel 1 genoemde gegevens verzameld. 'Switches' werden gescoord indien tijdens de onderzoeksperiode van ADHD-middel werd gewisseld. Ook vervanging van kortwerkend door langwerkend methylfenidaat is gedefinieerd als een switch.

De 'ernst' is gedefinieerd aan de hand van scores op de *ADHD-Vragenlijst* (AVL). Omdat de AVL-normen voor kinderen anders liggen dan voor adolescenten, is niet gewerkt met absolute scores maar met zogeheten 'decielscores'. De decielscores voor aandachtstekort, impulsiviteit en hyperactiviteit zijn opgeteld, met een maximum van 30 (dit komt overeen met een ruwe AVL-score van 72). Voor 'ernstige ADHD' is hier ≥ 20 als afkappunt gekozen, wat betekent dat de kinderen ten minste in het zevende deciel zitten en dus tot de 30% van de drukste jeugd zorgkinderen behoren.

Voor negen onafhankelijke variabelen (tabel 2) is een minimale steekproef van 100 patiënten nagestreefd (vuistregel: tienmaal het aantal modelvariabelen).

Statistische analyse

In SPSS versie 14.0 is een multiële logistische regressieanalyse uitgevoerd, met als uitkomstmaat 'wel/niet switchten/stoppen'. Het regressiemodel is gebruikt om onafhankelijke determinanten

(leeftijd, geslacht, somatische/psychiatrische comorbiditeit, ernst van de ADHD en comedatie) te bepalen en om te corrigeren op confounders. Hiernaast zijn in dit model redenen voor switchen/stoppen onderzocht: bijwerkingen, onvoldoende werking, *non-adherence* en/of rebound. Het optreden van bijwerkingen bleek geen voorspellende factor en is uit het uiteindelijke model gehaald. De invloed van de randomvariabele 'voorschrijvend psychiater' op switchen/stoppen is eveneens getoetst.

De statistische resultaten zijn in tabel 2 weergegeven, met de oddsratio's en bijbehorende 95%-betrouwbaarheidsintervallen. Tweezijdige p-waarden $\leq 0,05$ zijn als significant gedefinieerd en $0,05 < p \leq 0,10$ als een trend. De *goodness-of-fit* van het logistische regressiemodel is getoetst met de Nagelkerke-R-squares. Daarnaast is *multicollinearity* getoetst met Pearson's correlatiecoëfficiënt. Vanwege het exploratieve karakter van dit onderzoek zijn geen extra formele correcties voor multiële tests uitgevoerd.

Resultaten

269 nieuwe ADHD-patiënten zijn aangeschreven, van wie 214 *informed consent* gaven. Uiteindelijk gebruikten 169 personen medicatie en was hun dossier bruikbaar voor onderzoek. Hieruit zijn de volgende resultaten geëxtraheerd (tabellen 1 en 2). Van 169 ADHD-patiënten startte 87% met een kortwerkend methylfenidaatpreparaat. De overige 13% startte voornamelijk met een langwerkend methylfenidaatpreparaat en enkelen met een ander ADHD-middel, waaronder atomoxetine, risperidon, dipiperon en dexamfetamine.

Van de 169 patiënten continueerde 42,0% de startmedicatie, switchte 37,9% eenmaal en 12,4% meer dan eens. Opgeteld is dit 92,3%, van wie wij aannemen dat deze patiënten – al dan niet na switchen – 'naar tevredenheid' zijn ingesteld. De overige 7,7% stopte met de medicatie. 80% switchte van een kortwerkend naar een langwerkend methylfenidaatpreparaat. 55% van de switches/stops vond binnen 6 maanden na medicatiestart plaats. Onvoldoende werking, *non-adherence* en rebound waren de belangrijkste redenen voor switchen/stoppen ($p < 0,0001$ respectievelijk $p = 0,004$ respectievelijk $p = 0,007$).

De helft van alle patiënten meldden minimaal één bijwerking, dit was echter geen significante reden voor switchen/stoppen, ook was geen trend waarneembaar. De meest gemelde bijwerking was slaapproblematiek (inslaapproblemen en vermoeidheid), en verder zijn gemeld gastro-intestinale problemen (verminderde eetlust, buikpijn, misselijkheid, braken en dergelijke), psychische bijwerkingen (onder andere neerslachtigheid, agressiviteit, depressiviteit), hoofdpijn en overige neveneffecten (hartkloppingen, droge mond, benauwdheid, onregelmatige menstruatie en haaruitval). Omdat de meerderheid methylfenidaat gebruikte, zien we vooral de bijwerkingen van dat middel terug.

23% van de patiënten had ernstige ADHD; deze patiënten switchten/stopten significant vaker ($p = 0,03$).

Patiënten met comediatie (29%) bleken eveneens vaker te switchen/stoppen dan patiënten zonder medicatie ($p = 0,003$). Dit verschil is voornamelijk veroorzaakt door de stoppers. 22% van de patiënten met comediatie gebruikte slaapmedicatie, voornamelijk melatonine. De slaapmedicatie op zich was echter geen voorspellende factor voor switchen/stoppen. Een klein percentage gebruikte andere psychofarmaca (onder andere SSRI's), gastro-intestinale middelen (bijvoorbeeld laxantia), astma- of allergiemiddelen (inhalatiemiddelen, antihistaminica) en overige middelen (contra-ceptiva, oncolytica, insuline).

Patiënten ouder dan 12 jaar en de groep met somatische comorbiditeit vertoonden een trend naar vaker switchen/stoppen, vergeleken met patiënten t/m 12 jaar ($p = 0,1$). De voorschrijver bleek geen voorspellende factor voor switchen/stoppen.

Beschouwing en conclusie

In dit onderzoek is 92,3% van de patiënten, al dan niet na switchen, 'naar tevredenheid' ingesteld op ADHD-medicatie, wat vergelijkbaar is met de in literatuur geschatte 80-90% [4]. In de literatuur houdt men vaak geen rekening met patiënten die van kortwerkende preparaten switchen naar langwerkende. Wij hebben juist ook deze stappen meegeteld, om het additionele effect van langwerkende stimulantia te inventariseren.

Bijwerkingen vormden geen reden voor switchen/stoppen. Onvoldoende werking, *non-adherence* en rebound daarentegen wel. In dit onderzoek vonden we een relatie tussen onderstaande patiëntfactoren en switchen/stoppen.

- Leeftijd boven 12 jaar. Deze trend komt overeen met de studieresultaten van Gau e.a., waarin verband is aangetoond tussen adolescentie en afname in therapietrouw. Oudere patiënten switchten daardoor vaker naar langwerkend methylfenidaat [8]. Daarnaast zullen adolescenten eerder zelf aangeven of een middel wel/niet bevalt, in tegenstelling tot jongere patiëntjes.
- Ernstige ADHD. Dit verband bevestigt Gau e.a. eveneens. Patiënten met ernstiger symptomen (aandachtstekort) switchten frequenter naar langwerkend methylfenidaat [8].

Tabel 2
Statistische resultaten

Modelvariabele	Oddsratio	BI95
Leeftijd >12 jaar	1,1	1,0-1,3
Geslacht	0,9	0,2-3,7
Somatische comorbiditeit	2,5	0,8-8,2
Psychiatrische comorbiditeit	0,8	0,3-2,0
AVL ≥ 20 (ernstige ADHD)	3,8	1,1-13,0
Comedicatie	28,9	3,0-273,4
Onvoldoende werking	49,4	5,4-448,5
<i>Non-adherence</i>	4,9	1,6-15,0
Rebound	6,8	1,6-28,2

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; AVL: ADHD VragenLijst

- Comedicatie. Patiënten met comediatie prefereren wellicht eenmaaldaagse toediening vanwege gebruiksgemak. Mogelijk hebben ook interacties invloed op onder andere het optreden van bijwerkingen en de perceptie van de werking. De meest toegepaste combinatie is methylfenidaat met melatonine, zonder dat deze combinatie van invloed was op switchen/stoppen.
- Somatische comorbiditeit(en). Deze trend kan verklaard worden door de complexe algehele problematiek bij patiënten met somatische comorbiditeit(en), waardoor het lastig zal zijn een goede therapie-instelling te bewerkstelligen. Men zal dus eerder geneigd zijn te switchen/stoppen met de ADHD-medicatie. Bij de somatische comorbiditeiten kwamen astma- en allergiegerelateerde aandoeningen het meest voor. We weten inmiddels dat de combinatie astma/COPD met ADHD kan leiden tot extra onrust en dus een complexere ADHD-problematiek en -behandeling [9]. De uitkomsten van de studie ADhd Observational Research Europe (ADORE) bevestigen deze resultaten [10].

Aan de retrospectieve opzet van dit onderzoek zitten enkele beperkingen. Allereerst was de onderzoeker afhankelijk van de dossiervoering. De EPD's bleken niet altijd consequent en volledig ingevuld. Daarnaast is therapie(on)trouw niet gekwantificeerd. Therapieontrouw is echter wel een bekend probleem bij ADHD-patiënten [3]. Om deze redenen zijn meldingen in het EPD over therapietrouwproblemen, weigeren van medicatie en uitgesproken voorkeur voor eenmaal daags te gebruiken preparaten in dit onderzoek meegenomen onder de noemer *non-adherence*. Uit dit onderzoek blijkt dat men bij het voorschrijven van ADHD-medicatie aan patiënten boven 12 jaar met ernstige ADHD, comediatie en/of somatische comorbiditeit(en) zou kunnen overwegen direct met een langwerkend ADHD-middel te starten. Maar om de juistheid van deze overweging te kunnen bevestigen, is een prospectief multicentrisch onderzoek nodig.

Gebaseerd op de registratielezing van R.T. Pauw.

De auteurs danken de medewerkers van GGZ De Grote Rivieren Zuid-Holland ZuidOost, A.J.M. Cleophas (internist/klinisch farmacoloog, Albert Schweitzer Ziekenhuis) en K.M.L. Crommentuijn (ziekenhuisapotheker i.o., Albert Schweitzer Ziekenhuis) voor hun bijdrage.

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 uridinedifosfoglucuronosyltransferase 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.