

- 4 Henderson DC, Cagliero E, Gray C, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000;157(6):975-81.
- 5 Cohen D, Dekker JJ, Peen J, et al. Prevalence of diabetes mellitus in chronic schizophrenic inpatients in relation to long-term antipsychotic treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16(3):187-94.
- 6 Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE, et al. Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care* 2006;29:786-91.
- 7 Poos MJJC. Prevalentie en incidentie naar leeftijd en geslacht. In: Volksgezondheid toekomst verkenning, nationaal kompas volksgezondheid. Bilthoven: RIVM; 2009. <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/endocriene-voedings-en-stofwisselingsziekten-en-immuniteitsstoornissen/diabetes-mellitus/omvang/>.
- 8 Cohen D. Atypical antipsychotics and new onset diabetes mellitus. An overview of the literature. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:1-11.
- 9 Richtlijn voor het gebruik van clozapine. http://www.clozapinepluswerkgroep.nl/pdf/SKMBT_C45110031809350.pdf. Geraadpleegd 17 januari 2010.
- 10 Cahn W, Ramlal D, Bruggeman R, et al. Preventie en behandeling van somatische complicaties bij antipsychoticagebruik. *Tijdschr Psychiatrie* 2008;50(9):579-91.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Het polymorfisme 79A>C van cytidinedeaminase en de farmacokinetiek van gemcitabine

Jos Kosterink

In dit onderzoek is bestudeerd welke invloed het polymorfisme 79A>C in het gen voor cytidinedeaminase (CDA) heeft op de farmacokinetiek van gemcitabine en de metabooliet 2',2'-difluordeoxyuridine (dFdU) bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). In vitro zijn er aanwijzingen dat een mogelijk polymorfisme van het CDA-gen invloed heeft op de snelheid waarmee gemcitabine – de actieve verbinding – wordt gedeamineerd naar zijn metabooliet, die inactief is. In vivo zou dit kunnen resulteren in een belangrijke invloed op de blootstelling aan gemcitabine.

In de studie zijn 20 patiënten behandeld met gemcitabine-infusies, als onderdeel van hun chemotherapie voor NSCLC. Gedurende 0-6 uur na de toediening zijn plasmamonsters verzameld. Gemcitabine- en dFdU-waarden zijn bepaald met HPLC met UV-detectie. Het genotype CDA 79A>C is bepaald met de polymeraseketting-reactie en DNA-sequencing.

In het onderzoek bleek gemcitabine snel uit het plasma te zijn

geklaard en na 3 uur niet meer aantoonbaar te zijn. De allelfrequentie van het polymorfisme 79A>C was 0,4. De diplotypes waren als volgt verdeeld: 8 A/A, 8 A/C en 4 C/C. Tussen de verschillende genotypes zijn geen significante verschillen in AUC, klaring en/of halfwaardetijd van gemcitabine en dFdU gevonden.

Dit leidde tot de conclusie dat polymorfisme in het CDA-gen geen grote en significante invloed heeft op de farmacokinetiek van en daarmee de blootstelling aan gemcitabine. Om het volledige en complexe farmacogenetische beeld van CDA in relatie tot de farmacokinetiek en de werking van gemcitabine te ontrafelen, zijn grotere klinische studies noodzakelijk.

Maring JG, Wachters FM, Slijfer M, Maurer JM, Boezen HM, Uges DR, de Vries EG, Groen HJ. Pharmacokinetics of gemcitabine in non-small-cell lung cancer patients: impact of the 79A>C cytidine deaminase polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66(6):611-7.