



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Pharmacogenetics of antiemetics in Indonesian cancer patients

Perwitasari, D.A.

Citation

Perwitasari, D. A. (2012, January 11). *Pharmacogenetics of antiemetics in Indonesian cancer patients*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/18326>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/18326>

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



10

Samenvatting

(Summary in Dutch)

Kanker was de vierde doodsoorzaak in Indonesië in 2005 en naar verwachting wordt kanker de derde doodsoorzaak in 2030. Chemotherapie, één van de behandelingsmogelijkheden van kanker, kan de progressie-vrije overleving en de algehele duur van overleving vergroten. Echter, de patiënten die worden behandeld met chemotherapie ondervinden veel bijwerkingen die kunnen resulteren in het staken van de therapie.

Misselijkheid en braken zijn bekende bijwerkingen van chemotherapie en worden als zeer belastende bijwerkingen ervaren door patiënten met kanker. Verondersteld wordt dat de neurotransmitters dopamine, serotonine en neurokinine 1 een cruciale rol spelen bij het ontstaan van door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting, hierna: CINV).

Antagonisten van deze neurotransmitters worden met succes toegepast als profylactische anti-emetica voor CINV. In de jaren negentig werd de behandeling van CINV met de introductie van 5-hydroxytriptamine receptor antagonisten (5-HT₃RA's) sterk verbeterd. Door combinatie van een 5HT₃RA en een corticosteroid werd de responskans verder verhoogd met 15% in de acute fase en 20% in de late fase. Daarom adviseert de internationale richtlijn voor klinische oncologie deze combinatie als profylactische anti-emetische geneesmiddelen in de acute fase en een combinatie van dexamethason en metoclopramide als profylactisch beleid in de late fase.

Echter, als dit standaard anti-emetisch regime wordt toegepast bij patiënten, blijkt nog steeds 20 tot 30% van de patiënten in de acute fase en 40% in de late fase last van CINV te ondervinden. Dit betekent dat er onder de behandelde patiënten met kanker een grote interindividuele variabiliteit in respons op anti-emetica bestaat. Sommige patiëntkarakteristieken, zoals het vrouwelijke geslacht, jonge leeftijd en alcoholgebruik, kunnen de kans op CINV verhogen van 20 naar 70%. Dit geeft aan dat patiëntkarakteristieken een rol kunnen spelen bij het individueel afstemmen van de anti-emetische therapie. Dit proefschrift richt zich op het bepalen van de gevolgen van CINV op de kwaliteit van leven (hierna: QoL) in Indonesische patiënten met kanker en op het verder optimaliseren van de behandeling en voorkomen van CINV door toepassing van farmacogenetische biomarkers.

De basisprincipes en klinische farmacologie inclusief de farmacogenetica van de anti-emetica gebruikt in de oncologie worden beschreven in **hoofdstuk 2**. Dit hoofdstuk beschrijft de werkingsmechanismen van de anti-emetica bij het voorkomen van acute en vertraagde CINV in relatie tot de neurotransmitters die een rol spelen bij CINV. De farmacogenetische onderzoeken naar 5HT₃RA's in relatie tot *ABCB1*, *5-HT₃ receptoren* en *CYP2D6* in Kaukasische patiënten met kanker worden gepresenteerd.

Farmacogenetisch onderzoek van ondansetron en metoclopramide

In **hoofdstuk 4** laten wij zien dat Indonesische patiënten met kanker significant andere frequenties hebben van het AAGAG en AAGGG haplotype van het gen dat codeert voor de 5-HT_{3B} receptor in vergelijking met gezonde Kaukasiërs. Bovendien waren er significante verschillen tussen de Indonesische en Kaukasische populatie in de verdeling van de haplotypen, waaronder de depletie van AAG. Daarom kan het mogelijke verschil in respons in 5-HT_{3RA} tussen Aziaten en Kaukasiërs niet worden toegeschreven aan de verschillen van de AAG-depletie, maar wellicht wel aan het verschil in haplotypen tussen beide etniciteiten. Deze belangrijke bevinding kan de interetnische verschillen in respons van op 5-HT_{3B} receptor antagonisten bij patiënten met kanker mogelijk verklaren.

Een klinisch farmacogenetisch onderzoek naar de associatie tussen variaties in de genen die coderen voor ABCB1, de 5-HT_{3B} receptoren en CYP2D6 en CINV in Indonesische patiënten met kanker wordt gepresenteerd in **hoofdstuk 3**. Dit onderzoek laat zien dat er geen associatie is tussen de variaties in deze genen en de respons op ondansetron. Echter, dragerschap van het CTG haplotype in het *ABCB1* gen, dat codeert voor het transportereiwit P-gp, verhoogt de kans op vertraagd CINV en zou daarmee het effect van metoclopramide in deze fase kunnen beïnvloeden. Het veronderstelde werkingsmechanisme is dat passage van metoclopramide over de bloed-hersenbarrière is toegenomen bij afwezigheid van actief P-gp. Immers, de plaats van werking van metoclopramide is gelegen in de vierde ventrikel, die zich achter de bloed-hersenbarrière bevindt. De rol van P-gp in het transport van metoclopramide naar het centrale zenuwstelsel stemt ook overeen met het gegeven dat er een verhoogde metoclopramideconcentratie in het centrale zenuwstelsel wordt gevonden in patiënten met een inactief P-gp dat leidt tot extrapyramidale bijwerkingen.

De invloed van CINV op de kwaliteit van leven

In **hoofdstuk 5** van dit proefschrift worden de resultaten getoond van het onderzoek naar de vertaling en validatie van de EORTC QLQ-C30 in de Indonesische taal. De “forward-backward” vertaling van de EORTC QLQ-C30 in de Indonesische taal voldeed aan de procedures zoals ontwikkeld door de EORTC Quality of Life Study Group. De evaluatie van de validiteit betrof vooral constructvaliditeit. De Indonesische versie van de SF-36 is als gouden standaard gebruikt in het onderzoek van de psychometrische kenmerken van het vertaalde instrument. In het pilotonderzoek, en bij de validatie- en betrouwbaarheidsevaluatie, liet de Indonesische versie van de EORTC QLQ-30

acceptabele psychometrische eigenschappen zien en werd geconcludeerd dat deze geschikt is om de kwaliteit van leven van Indonesische patiënten met kanker vast te stellen.

Hoofdstuk 6 laat zien dat het gebruik van een suboptimaal profylactische anti-emeticum regime tijdens de vertraagde fase van CINV de kwaliteit van leven van de patiënt negatief beïnvloedt. Door toevoeging van dexamethason tijdens de vertraagde fase zou de metoclopramide effectiviteit kunnen verbeteren. Dit onderzoek werd uitgevoerd als een prospectief niet interveniërend cohortonderzoek, waarbij alle patiënten met gynaecologische kanker volgens de vigerende lokale ziekenhuisstandaard met anti-emetica werden behandeld. Ondansetron en dexamethason werden één uur voor de toediening van cisplatine aan deze patiënten toegediend. Daarna werd metoclopramide gegeven gedurende vier dagen.

In dit **laatste hoofdstuk** worden de resultaten van dit proefschrift bediscussieerd en worden toekomstige onderzoeken voorgesteld.

In de toekomst is aanvullend onderzoek nodig om de associatie tussen de farmacokinetiek van metoclopramide en de effectiviteit van dit middel tijdens de vertraagde fase van CINV te bestuderen en om de gevonden relatie met het dragerschap van het CTG-haplotype van het *ANCB1* gen te kunnen verklaren. Het farmacogenetisch onderzoek met ondansetron zou in de toekomst uitgebreid kunnen worden met andere potentieel relevante genen zoals *CYP3A4*, *5-HT1B*, *5-HT1C*, α -adrenerge, μ -opioïde, *5-HT3A*, *B*, *C*, *D* en *E*.

Toepassing van de combinatie van andere 5-HT3RA's dan ondansetron, met dexamethason, met als doel om een optimale anti-emetische behandeling gedurende de acute fase te bereiken, zou kunnen worden overwogen. Ook zou de toevoeging van dexamethason tijdens de vertraagde fase de effectiviteit van metoclopramide kunnen verhogen. Gabapentine en olanzapine zouden alternatieve anti-emetica kunnen zijn bij de profylaxe van acuut en vertraagd CINV vanuit het perspectief van de Indonesische gezondheidszorg.

In de toekomst zal de incidentie van baarmoederhalskanker in Indonesië toenemen en om die reden zouden meer onderzoeken gedaan moeten worden naar de vertaling en validatie van ziektespecifieke versies van de EORTC QLQ C30, zoals baarmoederhalskanker.

De grote gevolgen die CINV heeft op de kwaliteit van leven van de patiënt vereisen een adequate ondersteunende therapie vóór, tijdens en na de behandeling met chemotherapie. Deze ondersteunende behandeling vereist een nauwe samenwerking tussen oncoloog, psycholoog, verpleegkundige, apotheker en familie.

De nauwe sociale netwerken van de patiënten met kanker, de familie en directe omgeving in Indonesië zouden kunnen bijdragen aan het verbeteren van het welbevinden van de patiënt, ondanks de beperkte faciliteiten in de gezondheidszorg.

