
Deprimerende werking van een antidepressivum: middel erger dan de kwaal...

Geneesmiddelen hebben als doel klachten te verlichten en ziektes te behandelen. Niet iedereen reageert hetzelfde op de voorgeschreven medicatie. Dat wordt mede bepaald door de aanleg tot het wel of niet instaat zijn om de geneesmiddelen adequaat af te kunnen breken. Dat is één van de oorzaken van bijwerkingen of zelfs het niet werken van geneesmiddelen bij bepaalde personen. Inmiddels zijn er genetische testen beschikbaar behulpzaam bij het identificeren van personen met aanleg om geneesmiddel minder goed of slecht te verwerken.

DOOR DR. PETAL WIJNEN

Veelal hebben patiënten meer dan één aandoening, waardoor het gebruik van verschillende medicamenten tegelijkertijd wenselijk kan zijn. Naast het beoogde effect hebben medicijnen ook bijwerkingen. Soms werken ze elkaar tegen, in andere gevallen kunnen ze elkaars effecten versterken. Het Farmacotherapeutisch Kompas en de bijsluiters staan hier vol mee. Geneesmiddelen kunnen de longen van binnenuit via de bloedsom-

loop bereiken. Binnen longziekten kennen we ook de zogenaamde 'drug-induced' ofwel door medicijnen veroorzaakte toxische longreacties. Hierbij treedt een reactie op in het longweefsel (longparenchym), waardoor het moeilijker wordt om zuurstof op te nemen.

Medicijnen kunnen letterlijk adembenemende gevolgen hebben. Het aantal medicijnen dat met voor de long schadelijke effecten wordt geassocieerd groeit iedere dag. Dit komt doordat men de laatste tijd meer alert is om de link te leggen. Hier geldt bij uitstek dat het belangrijk is

Petal Wijnen (1963) werd geboren in Heerlen en werkt sinds 1985, na een studie HLO klinische chemie te Sittard, als analiste in het Centraal Diagnostisch Laboratorium (CDL) van het Maastrichts Universitair Medisch Centrum (MUMC+). Gestart als medewerkster algemene chemie, werkte ze naderhand als speciaal analiste op de afdeling klinische chemie met aandachtsgebied farmacogenetica en PCR-technieken. Na een afgerond promotieonderzoek naar de invloed van DNA polymorfismen op het krijgen en het verloop van longaandoeningen, werkt ze sinds 5 jaar als postdoc research analiste in het CDL. Ze is (co-) auteur van meer dan 30 wetenschappelijke publicaties en lid van het ild care foundation research team. e-mail: petal.wijnen@mumc.nl.



om bijzondere observaties te melden en te beschrijven om zo anderen op de hoogte te stellen van mogelijke - nog niet eerder beschreven - bijwerkingen. Hier volgt een voorbeeld uit de praktijk van een geneesmiddel met letterlijk adembenemende gevolgen.

Casus

Een vrouw van 42 jaar meldde zich met sinds 6 weken last van steeds toenemende moeheid, kortademigheid en tintelingen in de vingers, handen en benen. Ze voelde zich opgejaagd en had een versnelde hartslag van 110 slagen per minuut in rust. Ze had last van overgewicht (BMI 46 kg/m²), hypertensie, hypertrofie van het linker ventrikel, en was depressief. In verband met depressieve klachten had haar psychiater 2 maanden voordat ze zich met kortademigheid meldde 75 mg van het antidepressivum venlafaxine voorgeschreven. Aangezien er geen verbetering optrad, werd de dosis geleidelijk opgehoogd naar 225 mg per dag, maar dit had geen positief effect op haar klachten. Sterker nog, zowel de moeheid als de kortademigheid, de versnelde hartslag en ook de opgejaagdheid en de tintelingen in vingers, handen en benen verergerden.

Oriënterend bloedonderzoek leverde geen bijzonderheden op. Op de röntgenfoto van de longen waren discreet diffuse reticulair afwijkingen in de longen te zien. De diffusie capaciteit was verlaagd naar 61% van de norm. Aangezien de klachten voor een groot deel overeen kwamen met mogelijke bijwerkingen van venlafaxine werd besloten een spiegelbepaling te doen. Het resultaat van

deze meting was dat de venlafaxinespiegel met 1300 µg/L veel te hoog bleek (aanbevolen concentratie: 195 tot 400 µg/L) en die van de actieve metabooliet (werkzame stof) veel te laag (<100 µg/L) was.

Hoe kunnen we die bijwerkingen verklaren?

Waarom reageert de ene persoon op een bepaald medicijn, of een combinatie van medicijnen met een toxische reactie in de long of elders en de ander niet? Wat ligt daaraan ten grondslag? Is het mogelijk om vooraf te voorspellen of iemand een risico loopt om een dergelijke reactie te krijgen? Maar, zo niet belangrijker, is deze reactie te voorkomen? Om te begrijpen waarom een bepaald geneesmiddel schadelijk kan zijn is het belangrijk de samenstelling te weten en hoe het medicijn in het lichaam wordt afgebroken (geklaard). Sommige medicijnen worden afgevoerd via de nieren en een goede werking van de nieren is dan essentieel. Andere medicijnen, waaronder venlafaxine, worden door bepaalde enzymen in de lever afgebroken. Tot deze enzymen behoren de zogenaamde cytochroom P450 (CYP 450) enzymen. Een enzym is een eiwit dat er in deze gevallen voor zorgt dat een medicijn of wordt omgezet naar een werkzaam middel of ervoor zorgt dat het medicijn na toediening ook weer goed wordt uitgescheiden. Medicatie kan onderling elkaars effect versterken, maar ook negatief beïnvloeden helaas. Ook het gebruik van alcohol, roken en voeding kan de afbraak beïnvloeden.

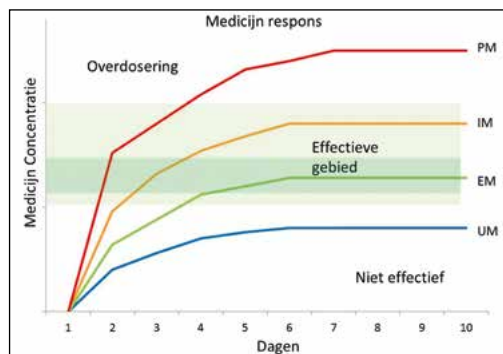
Verschillen in afbraak van geneesmiddelen

Polymorfismen in het CYP450 systeem worden net zoals

bloedgroepen overgeërfd en kunnen in principe leiden tot vier verschillende metabolisatie of activiteit categorieën, die gebaseerd zijn op de functionaliteit van het geproduceerde enzym. Polymorfismen zijn foutjes in een stukje DNA dat in dit geval codeert voor een CYP450 enzym en deze polymorfismen kunnen voorkomen in 2-98% van de bevolking, afhankelijk van ras. De meest frequente verschijningsvorm is meestal het enzym met een normale activiteit of te wel een goed functionerend eiwit en dit komt overeen met een homozygote en functionele allelpresentatie. Mensen met deze vorm worden daarom ook normaal metaboliseerder of 'extensive metaboliser' (EM) genoemd. Een heterozygote allelengroep, waarbij één allel deficiënt is ten gevolge van een polymorfisme en het andere allel normaal is, zorgt voor een verminderde maar nog wel aanwezige werking van het enzym en personen met deze configuratie worden vertraagd metaboliseerder of 'intermediate metaboliser' (IM) genoemd. Daarentegen kan door overerving van twee inactieve DNA-varianten een niet functionerend systeem ontstaan, deze personen worden als slecht metaboliseerder of 'poor metabolizers' (PM) gekarakteriseerd. Tenslotte kan er ook een gen-verdubbeling plaats vinden, dit zorgt voor een zeer snelle werking, waardoor medicijnen (te) snel omgezet worden. In dat geval wordt er gesproken over een versneld metaboliseerder of 'ultra rapid metabolizers' (UM).

Een geneesmiddel werkt het beste als de concentratie in het bloed in het effectieve gebied ligt (figuur 1). Eronder werkt het niet en erboven ontstaat het risico op bijwerkingen, maar per geneesmiddel verschilt de breedte van dit effectieve gebied en kunnen ongewenste gevolgen dus sneller (donker groene gebied) of minder snel (groene gebied) optreden. Daarbij kunnen de gevolgen variëren van lichte tot zeer ernstige bijwerkingen door te langzame afbraak bij IM of veel te langzame tot geen afbraak bij PM en als er geen effectieve concentratie gehaald wordt

door te snelle afbraak of een te hoge concentratie door te snelle omzetting naar de actieve stof bij UM heeft het innemen van het gegeven middel geen zin of is zelfs gevaarlijk. In al deze gevallen zou er gekeken moeten worden of er geen middel gegeven kan worden dat via een ander niet aangedaan enzym, zoals bij EM, verwerkt wordt.



Figuur 1. Vereenvoudigde weergave van de gevolgen van verschillende metaboliseerders (genetisch verschillende personen) op medicijnspiegels (concentratie) in het bloed bij het ontvangen van dezelfde dosering.

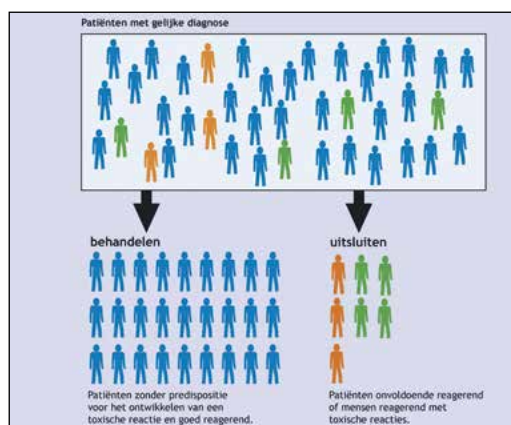
Aanvullend genetisch onderzoek

Bij de beschreven patiënte werd er een genotypering van de 3 meest belangrijke CYP450 enzymen (CYP2C9, CYP2D6 en CYP2C19) ingezet, om een genetische oorzaak vast te stellen of uit te sluiten. Mevrouw bleek PM te zijn voor CYP2D6 (CYP2D6 *4/*4), IM voor CYP2C9 (CYP2C9 *1/*2) en EM voor CYP2C19 (CYP2C19 *1/*1). Het feit dat patiënte geen functioneel CYP2D6 enzym had verklaard in dit geval de zeer hoge (toxische) venlafaxinespiegel zonder aanwezigheid van de actieve metaboliet. De venlafaxine werd meteen gestopt en ook metoprolol, een ander medicijn dat ook via de CYP2D6 route gemetaboliseerd wordt. Hierna namen haar opgejaagdheidsgevoel en de kortademigheid geleidelijk af en ook haar hartslag normaliseerde.

Na 6 weken vertoonde ook de longfoto geen afwijkingen meer te en haar diffusie capaciteit lag met 85% van voorspeld ook weer binnen normale grenzen.

Monitoring in de praktijk

Als een persoon een defect in het afbraaksysteem van bepaalde medicijnen heeft, veroorzaakt dat een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van schadelijke bijwerkingen. In dat geval is het dan ook af te raden om deze medicijnen voor te schrijven (zie figuur 2).



Figuur 2. Farmacogenetische kennis toegepast in de medische praktijk. Het is van belang de mensen die reageren op een bepaald geneesmiddel met de gewenste reactie te kunnen onderscheiden van degenen die reageren met een toxische reactie of niet reageren.

Dit benadrukt tevens het belang van multidisciplinaire samenwerking en dat het delen van nuttige kennis tot een efficiëntere en voor de patiënt veiliger behandelplan leidt. Specialisten dienen ook goed op de hoogte te zijn van elkaars beleid bij gemeenschappelijke patiënten, met een centrale rol voor de patiënt zelf. Genotypering kan worden benut bij het samenstellen van een uniek 'genetisch paspoort' en worden gebruikt bij het op maat voorschrijven van medicijnen in de dagelijkse praktijk.

Bijwerkingen geneesmiddelen in een breder perspectief

Bijwerkingen van medicijnen vormen een groot probleem in de geneeskunde. Kunnen we vooraf voorspellen of iemand wel of niet reageert en op de juiste wijze waar het middel voor bedoeld is? Veel wordt gedaan aan een evaluatie van eventuele bijwerkingen, voordat medicijnen toelaatbaar worden geacht voor gebruik in de praktijk. Weinig onderzoek wordt echter gedaan naar het mogelijke effect van gebruik van meerdere medicamenten tegelijkertijd.

De farmaceutische bedrijven investeren voornamelijk in de bijwerkingen van het product wat zij leveren. Nog onvoldoende wordt meegewogen dat patiënten vaak meerdere aandoeningen hebben en dus ook meerdere medicamenten gebruiken. Deze medicijnen kunnen elkaar beïnvloeden en uiteindelijk bij de patiënt een toxisch effect veroorzaken. Bij het bepalen of een middel veilig is voor een patiënt, zou in de toekomst nog meer aandacht besteed dienen te worden aan het effect van het gebruik van combinaties van middelen. Een nauwe samenwerking tussen artsen en apothekers is hier van groot belang. Maar ook de farmaceutische industrie zou dit ter harte kunnen nemen en overwegen meer energie te stoppen in samenwerking dan elkaar aftroeven met veelal vergelijkbare producten. Ook dit zou veel financiële middelen kunnen vrijmaken en tot herstructurering van development strategieën kunnen leiden. De integratie van deze technische mogelijkheden in de begeleiding van chronisch zieke patiënten kan enorm veel leed en kosten besparen. Onlangs verscheen een onderzoek waarin beweerd werd dat ongeveer 30% van de ziekenhuisopnames deels te maken heeft met verkeerd medicijngebruik. Een deel daarvan betreft patiënten met 'drug-induced' longafwijkingen. Voor deze letterlijk adembenemende contacten geldt ook: 'voorkomen is beter dan genezen' met een belangrijke plaats voor preventiemanagement.

Voor de praktijk

Bij het voorschrijven van geneesmiddelen dient met rekening te houden met geslacht, ras, leeftijd en aanleg, want iedereen is uniek. De beschreven casus toont aan dat kennis van farmacogenetica van groot klinisch belang is voor het bepalen van de individuele gevoeligheid van een patiënt voor een medicijn en noodzakelijk voor een ieder die verantwoordelijk is voor het voorschrijven van medicijnen. Indien de onbegrepen reacties moeilijk te verklaren zijn, kan de farmacogenetica hier mogelijk een oplossing bieden. Zo kan steeds een medicatieadvies op maat worden gegeven. Deze vorm van zogenaamde 'individualized of personalized medicine' zal een enorme verbetering van de kwaliteit van de zorg kunnen bewerkstellingen. Een 'genetisch geneesmiddelenpaspoort' zal kunnen bijdragen om in de toekomst 'drug-induced' leed zoveel mogelijk te voorkomen.

Referenties

1. Wijnen PA et al. Depressive effect of an antidepressant: therapeutic failure of venlafaxine in a case lacking CYP2D6 activity. *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 527-30.
2. Drent M. 'Adembenemende contacten...' Oratie 2006. ISBN-13: 978-90-78076-02-5 (www.ildcare.nl/en/index.php/publications/).

Bij elkaar komen ::
is het begin.

Met elkaar doorgaan
is vooruitgang.
Samenwerken
is succes.

NPN DRUKKERS
www.npndrukkers.nl

Online register: www.neurosarcoïdose.nl

Oproep

Sarcoïdose is een zeldzame stoornis van het afweersysteem, waarbij er ontstekingen in vrijwel alle organen en weefsels van het lichaam kunnen ontstaan. Hoeveel patiënten met sarcoïdose afwijkingen in het zenuwstelsel hebben is onduidelijk. Om inzicht te krijgen in het voorkomen, de optimale therapie en het beloop is er een online registratie gestart: www.neurosarcoïdose.nl.

Het is een initiatief van de ild care foundation (www.ildcare.nl) in samenwerking met de WASOG (World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous disorders: www.wasog.org) met subsidie van ZonMw (onderdeel project topzorg van het ILD Expertisecentrum van het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein). Het projectteam bestaat uit: drs. M. Voortman; prof. dr. M. Drent; dr. E. Hoitsma, dr. O. Vogels; prof. dr. J. Grutters, drs. E. van Noort.

Help mee de kennis over neurosarcoïdose te vergroten en de zorg te verbeteren. Heeft u zelf neurosarcoïdose: **meldt u aan!**

Bent u hulpverlener en/of kent u mensen met neurosarcoïdose? Maak ze attent op het belang zich aan te melden. Heeft u vragen? m.voortman@antoniuziekenhuis.nl

Ik ben patiënt



Ik ben zorgverlener



Ik ben onderzoeker

