

# Longtoxiciteit veroorzaakt door medicatie: een onderschat probleem



**Marjolein Drent**

Prof. dr. M. Drent, emeritus hoogleraar interstitiële longaandoeningen (ILD), FHML, Universiteit Maastricht, Maastricht; gast senior researcher ILD Expertisecentrum, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

## Samenvatting

Longschade ten gevolge van medicatie verdient meer aandacht. Regelmatig wordt het (te) laat ontdekt en is er reeds irreversibele schade ontstaan. Door de vergrijzing en polyfarmacie zal dit alleen nog maar toenemen. Voor het vroegtijdig herkennen van bijwerkingen is allereerst eraan denken cruciaal. Zijn de klachten ontstaan of erger geworden na het starten van een nieuw medicijn? Bij het optimaliseren van farmacotherapie, het voorschrijven van medicatie op maat, spelen naast persoonlijke kenmerken en omstandigheden farmacogenetische eigenschappen een belangrijke rol. Farmacogenetica is van groot klinisch belang voor het bepalen van de individuele gevoeligheid voor een bepaald medicijn. Polymorfismen in het CYP450-systeem en andere systemen kunnen aanleiding geven tot ongewenste reacties op medicatie, bijwerkingen of zelfs toxische reacties. Ook in de huisartsenpraktijk wordt farmacogenetica steeds vaker gebruikt voor een medicatieadvies op maat ter voorkoming van ernstige bijwerkingen, inclusief longtoxiciteit.



**Aalt Bast**

Prof. dr. A. Bast, emeritus hoogleraar farmacologie en toxicologie, FHML, Universiteit Maastricht, Maastricht

## • Wat wisten we

Naast het gewenste effect kunnen medicijnen ernstige bijwerkingen veroorzaken. Met het toenemen van het aantal medicijnen groeit ook het aantal medicijnen dat verantwoordelijk kan zijn voor longtoxiciteit. Polyfarmacie en de vergrijzing doen het risico toenemen. Helaas wordt deze bijwerking in de dagelijkse praktijk veel minder herkend dan bijvoorbeeld levertoxiciteit of huidafwijkingen.

## • Wat is er nieuw

De oorzaak van longtoxiciteit is veelal onbekend. De rol van farmacogenetisch testen bij de diagnostiek van longtoxiciteit ten gevolge van medicatie wordt steeds duidelijker. Het invoeren en interpreteren van farmacogenetische testen in de praktijk ondervindt helaas nog veel obstakels mede ten gevolge van een gebrek aan kennis.

## • Wat betekent dat voor mijn dagelijkse praktijk?

Als longklachten ontstaan of bestaande longklachten toenemen na het starten van nieuwe medicatie, denk dan aan een associatie met het medicijngebruik. In samenspraak met de apotheker kan mede met behulp van farmacogenetisch onderzoek een inschatting van de individuele risico's op (long) toxiciteit worden gemaakt en voorschrijven op maat worden bevorderd om schade op lange termijn zoveel mogelijk te voorkomen.



**Naomi Jessurun**

Dr. N.T. Jessurun, apotheker, klinisch farmacoloog, hoofd Geneesmiddelen Groep 1 en MT-lid Bijwerkingencentrum Lareb

## Inleiding

Ruim elf miljoen Nederlanders gebruiken medicatie, met de vergrijzing neemt dat aantal toe, evenals polyfarmacie. Medicijnen helpen niet bij iedereen even goed, mensen kunnen er zieker van worden en er soms zelfs door overlijden. Medicijngebruik is in Nederland verantwoordelijk voor 5% van de ziekenhuisopnames, bij ouderen zelfs voor 10%.<sup>1</sup>

De individuele variabiliteit in respons op medicijnen is een groot probleem bij de ontwikkeling van medicijnen, maar vooral in de dagelijkse praktijk.<sup>2</sup> Bovendien hebben patiënten veelal meer dan één aandoening, waardoor diverse medicamenten tegelijkertijd nodig zijn. Soms werken ze elkaar tegen en in andere gevallen kunnen ze elkaars effecten versterken. Veelvoorkomende bijwerkingen zijn

**Tabel 1** Beknopt overzicht van medicijnen potentieel geassocieerd met longtoxiciteit.<sup>4,10-18</sup>

| <i>cytotoxische medicamenten</i>      |                                                                                                                           |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| antitumorantibiotica                  | bleomycine, mitomycine                                                                                                    |
| antimetabolieten                      | azathioprine, cytarabine, methotrexaat                                                                                    |
| alkylerende agentia                   | busulfan, chloorambucil, cyclofosfamide, melfalan                                                                         |
| overige                               | docetaxel, vinblastine                                                                                                    |
| <i>niet-cytotoxische medicamenten</i> |                                                                                                                           |
| antibiotica                           | ampicilline, nitrofurantoïne, sulfasalazine, sulfonamiden, aciclovir, amfotericine B                                      |
| analgetica                            | salicylaten, methadon                                                                                                     |
| anti-inflammatoire middelen           | niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), goudpreparaten, penicillamine                                |
| immunosuppressiva                     | ciclosporine, interferon alfa                                                                                             |
| cardiovasculaire geneesmiddelen       | amiodaron, captopril, anticoagulantia, $\beta$ -blokkers, hydralazine, hydrochloorthiazide, protamine,                    |
| statines                              | simvastatine, atorvastatine                                                                                               |
| anti-epileptica                       | fenytoïne                                                                                                                 |
| psychofarmaca                         | carbamazepine, haloperidol, tricyclische antidepressiva                                                                   |
| overige geneesmiddelen                | bromocriptine, colchicine, cromoglicinezuur, metformine, naloxon, nilutamide, bicalutamide, propylthiouracil, tamsulosine |
| drugs                                 | marihuana, cocaïne, diamorfine (heroïne), e.a.                                                                            |

duizeligheid, maag-darmproblemen, leverschade en huidafwijkingen. Longtoxiciteit door het gebruik van medicatie is daarentegen veel minder bekend.<sup>3-5</sup> De relatie tussen medicijngebruik en het ontwikkelen van inflammatoire longschade en/of toxische reacties is moeilijk te herkennen en te objectiveren, aangezien de klinische, radiologische en histologische bevindingen niet specifiek zijn.<sup>3,5,6</sup> Het is van groot belang laagdrempelig te zijn met de verdenking op een 'drug-induced' longbeeld. Vroegtijdige interventie, tijdige stopzetting van het toxische middel, speelt een sleutelrol bij het minimaliseren en mogelijk ongedaan maken van de bijwerkingen en het voorkómen van gevolgen op de lange termijn.<sup>7</sup> Om de potentiële morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van door medicijnen veroorzaakte longaandoeningen zoveel mogelijk te voorkomen, zouden alle zorgverleners bekend moeten zijn met de mogelijke bijwerkingen van de medicijnen die ze voorschrijven.<sup>8</sup> Patiëntveiligheidsinterventies om bijwerkingen en ziekenhuisopnames te voorkómen kunnen kosteneffectief of zelfs kostenbesparend zijn.<sup>2,9</sup>

### Adembenemende medicijnen

De longen zijn een doelwit voor allerlei mogelijk toxische stoffen vanwege het grote contactoppervlak. Ook kan er metabolisatie van bepaalde stoffen, bijvoorbeeld medicijnen, plaatsvinden.<sup>4</sup> Medicijnen kunnen specifiek respiratoire reacties veroorzaken, maar longschade kan ook onderdeel zijn van een gegeneraliseerde reactie. Een toenemend aantal medicijnen wordt in verband gebracht met longtoxiciteit, de exacte frequentie is onbekend (zie ook tabel 1).<sup>4</sup>

Bij door medicatie geïnduceerde longaandoeningen zijn de morfologische patronen divers, evenals de prognose.<sup>3-5</sup> Interstitiële longziekten (ILD) worden gekenmerkt door ontsteking en/of fibrose in de interstitiële ruimte. De oorzaak van ILD varieert van identificeerbare oorzaken, waaronder auto-immuungerelateerd of door blootstelling, en de oorzaken geclassificeerd als idiopathisch.<sup>19</sup> Regelmatig blijft de oorzaak onbekend. Een deel daarvan zal mogelijk verband houden met medicijngebruik.

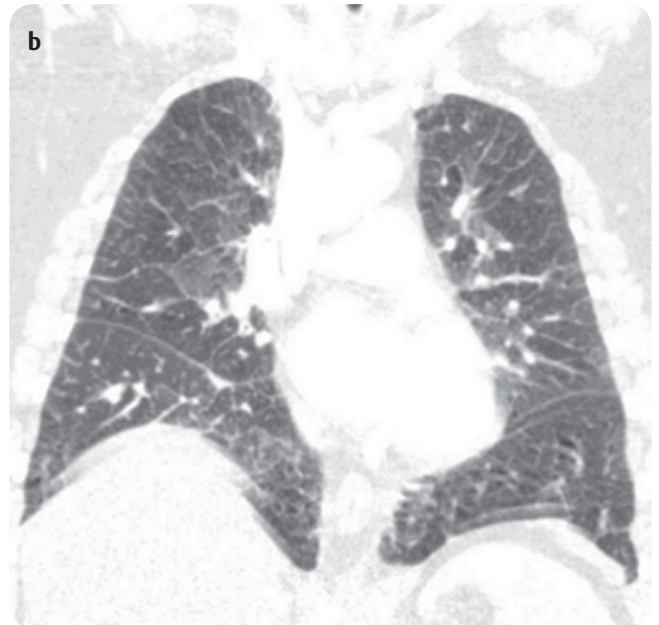
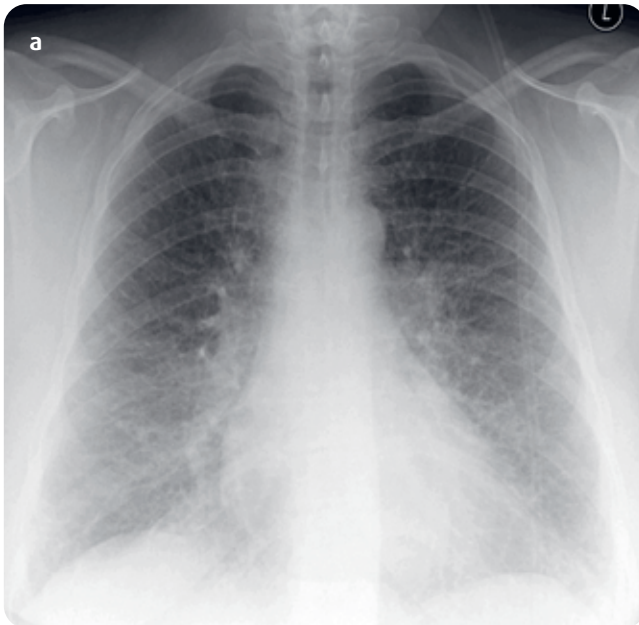
Bekende voorbeelden zijn astma ten gevolge van NSAID-gebruik of carbasalaatcalcium. De website Pneumotox.com geeft een uitgebreid overzicht van de meldingen van longtoxiciteit geassocieerd met medicijngebruik. Op alfabetische volgorde wordt vermeld hoe vaak longtoxiciteit is gemeld in case-reports en observationele studies.<sup>20,21</sup> In de praktijk worden medicijnen nog steeds onderschat als ernstige oorzakelijke triggers van longproblematiek. Het Bijwerkingencentrum Lareb heeft de afgelopen tien jaar bijna 5500 meldingen van langgerelateerde bijwerkingen ontvangen. Dit is waarschijnlijk slechts het topje van de ijsberg.

Bleomycine staat bekend om zijn ernstige longschade.<sup>3</sup> Bij proefdieren wordt het zelfs gebruikt om longfibrose te induceren. Ook van amiodaron is longtoxiciteit een ernstige, meestal irreversibele, bijwerking. Minder bekend zijn de toxische reacties die antibiotica, bijvoorbeeld nitrofurantoïne, kunnen veroorzaken, zowel acuut als lange tijd na staken van het gebruik. In Nederland worden zo'n één miljoen recepten per jaar voorgeschreven voor circa 600 000 patiënten. Nitrofurantoïne kan allerlei acute bijwerkingen geven, waaronder leverschade en longproblemen. Bij de toxiciteit van nitrofurantoïne speelt oxidatieve stress een belangrijke rol. Bovendien ligt er mogelijk een genetische factor aan ten grondslag. Bij glucose-6-fosfaat dehydrogenasedeficiëntie wordt het gebruik van nitrofurantoïne sterk afgeraden.<sup>16,22,23</sup> Wat minder bekend is dat nitrofurantoïne vele jaren na gebruik (tot wel twintig jaar later) nog tot longfibrose kan leiden. Daarom is het essentieel om te weten of iemand ooit nitrofurantoïne heeft gebruikt. De volgende casus illustreert het belang van het tijdig herkennen en rapporteren van longtoxiciteit door nitrofurantoïne.

### Casus

Een 74-jarige man wordt door de huisarts ingestuurd met dyspneu en toenemende hypoxie. De thoraxfoto en later gemaakte hogeresolutie CT-scan (HRCT) vertonen forse afwijkingen (zie figuur 1). Aangezien hij snel achteruitgaat, wordt hij overgeplaatst naar de intensive care (IC). Daar wordt nog eens goed naar zijn medicatie gekeken. Hij gebruikt nitrofurantoïne in verband met recidiverende urineweginfecties bij prostaatproblematiek. Nitrofurantoïne wordt direct gestopt. Hij knapt geleidelijk op en kan een week na overplaatsing

**Figuur 1a en b** Nitrofurantoinelong: links röntgenfoto van de thorax met diffuse interstitiële afwijkingen, rechts hogeresolutie CT-scan (HRCT) met bilaterale afwijkingen.



naar de verpleegafdeling naar huis. Hij krijgt opnieuw een urineweginfectie en de weekendarts schrijft weer nitrofurantoin voor. Ondanks dat in de overdracht geadviseerd was *nooit meer* nitrofurantoin voor te schrijven. Helaas was dit niet als contra-indicatie in het EPD opgenomen. Een dag later ligt hij weer op de IC.

### Risicofactoren longtoxiciteit van medicijnen

Of het gebruik van bepaalde medicijnen tot longschade zal leiden, is onvoorspelbaar.<sup>4</sup> De patiënten bij wie de kans aannemelijk is zijn patiënten die chemotherapie krijgen, mensen met inflammatoire aandoeningen, zoals reuma en de ziekte van Crohn, en degenen die meerdere toxische medicijnen tegelijkertijd krijgen. Er zijn sterke aanwijzingen dat oxidatieve stress, bijvoorbeeld via redoxcycling van medicijnen, een rol speelt bij door medicijnen veroorzaakte longschade. Zowel cytotoxische als immuunmechanismen of combinaties van mechanismen kunnen betrokken zijn bij de initiatie en verergering van longschade. Ook de longen hebben, naast de darmen, het potentieel om medicijnen te metaboliseren. Soms wordt echter een product gevormd dat reactief is en schade kan veroorzaken, wat ook in de long kan plaatsvinden. Een aantal bekende risicofactoren wordt samengevat in tabel 2.

### Diagnostiek en behandeling

Allereerst is een up-to-date medicatieverzicht noodzakelijk om zo tijdig bepaalde nieuwe klinische presentatie of nieuwe

**Tabel 2** Risicofactoren voor het ontwikkelen van longschade ten gevolge van medicatie.<sup>4,22</sup>

| mogelijke verklaring         |                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| leeftijd                     | Op oudere leeftijd is de nierfunctie in het algemeen slechter, leverperfusie verminderd, metabolische functie veranderd, gevoeligheid voor longschade groter en wordt regelmatig polyfarmacie toegepast. |
| geslacht                     | Nitrofurantoinetoxiciteit treedt meer op bij vrouwen, het wordt ook meer voorgeschreven aan vrouwen. Statinetoxiciteit komt meer voor bij mannen.                                                        |
| etniciteit                   | Genetische polymorfismen, waarvan de incidentie varieert per ras, kunnen bijdragen aan de verklaring van verschillen in medicijnrespons.                                                                 |
| metabolisme                  | Het medicijn wordt gemetaboliseerd door een polymorf enzym, polymorfismen variëren aanzienlijk van ras tot ras.                                                                                          |
| dosis                        | Bij sommige medicijnen is de dosis een risicofactor: bijvoorbeeld bij bleomycine en amiodaron.                                                                                                           |
| zuurstofgebruik              | Longweefsel is gevoelig voor toxische effecten van zuurstof, oxidatieve stress, oftewel verstoring van de oxidant-antioxidantbalans speelt ook een rol bij longtoxiciteit door medicijnen.               |
| medicijninteractie           | Gelijktijdig gebruik van medicijnen met vergelijkbaar metabolisme kan het risico op (long)toxiciteit verhogen.                                                                                           |
| bestraling                   | Dit kan longschade veroorzaken, zeker in combinatie met chemotherapie.                                                                                                                                   |
| onderliggende longaandoening | Bij patiënten met al bestaande longafwijkingen kunnen sommige medicijnen bijdragen aan een verslechtering door bijvoorbeeld toename van oxidatieve stress, zoals bij nitrofurantoin.                     |
| leefstijl                    | Van roken is bekend dat het de spiegel van bepaalde medicijnen kan verhogen of juist verlagen (bijvoorbeeld theofylline). Ook alcohol en drugsgebruik kunnen de werking van medicijnen beïnvloeden.      |

klacht(en) van de patiënt te kunnen herkennen als bijwerkingen van medicijnen, gevolgd door onder meer het stoppen van de medicatie. Voor vroegherkenning van ernstige bijwerkingen dient in de eerste plaats informatie over medicijngebruik in een EPD vrij toegankelijk te zijn voor en uitwisselbaar binnen het netwerk van de patiënt. Voorschrijvers en apothekers dienen op de hoogte te zijn van zowel het medicijngebruik als potentiële bijwerkingen. Ondanks de digitale mogelijkheden is dit niet vanzelfsprekend. Helaas is dit in Nederland om politieke redenen en privacyoverwegingen nog steeds niet goed geregeld. De Wet elektronische gegevensuitwisseling in de zorg (Wegiz) schiet vooralsnog tekort. Dit onderwerp zou expliciet in het wetsvoorstel moeten worden opgenomen ter verbetering van de zorg en besparing van onnodige kosten. De diagnose van longtoxiciteit ten gevolge van medicijngebruik en de beoordeling van de causaliteit is een grote uitdaging en bevat verschillende elementen (zie tabel 3).

**Tabel 3** Diagnostiek longschade ten gevolge van medicijnen.<sup>4,5,16</sup>

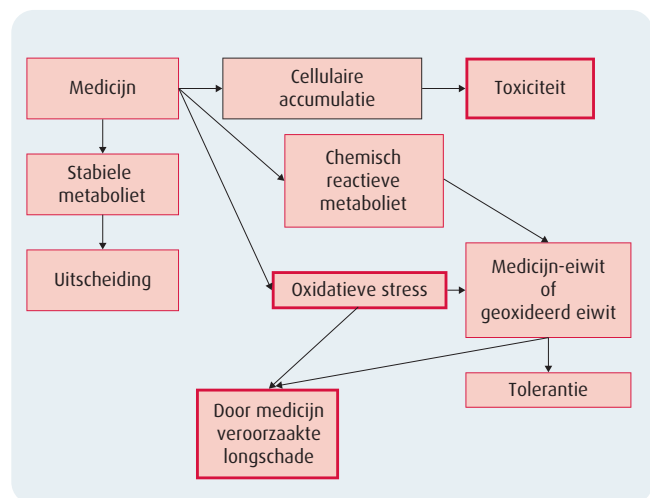
|                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| klinische verdenking bij de blootstelling aan een mogelijk longtoxisch medicijn in de voorgeschiedenis                                                      |
| geschiedte temporele relatie tussen medicijn en symptomen                                                                                                   |
| klinische, fysiologische, radiologische bevindingen en van bronchoalveolaire lavage, consistent met longafwijkingen geassocieerd met de gebruikte medicatie |
| overweeg, indien mogelijk, spiegelcontrole                                                                                                                  |
| gerichte farmacogenetische diagnostiek rekening houdend met het metabolisme, waaronder CYP450-polymorfismen, TPMT-test, G6PD-deficiëntiediagnostiek         |
| uitsluiting van een andere oorzaak, zoals infectie, longoedeem, onderliggende of incidentele longziekte                                                     |
| verbetering na stoppen van het medicijn                                                                                                                     |
| herhaling bij hernieuwde blootstelling; NB: zelden haalbaar                                                                                                 |

Het belangrijkste doel van de behandeling van longtoxiciteit ten gevolge van medicijnen is het onderdrukken van de inflammatoire respons en het voorkómen van fibrosevorming. De eerste stap is het stoppen van het medicijn. Als dat onvoldoende resultaat heeft of als er sprake is van functionele stoornissen en/of hypoxie dan wordt een kortdurende behandeling met corticosteroïden aanbevolen. Indien er reeds sprake is van fibrose dan is behandeling met corticosteroïden meestal niet zinvol en moet worden beoordeeld of de patiënt voor antifibrotische therapie (pirfenidon of nintedanib) in aanmerking kan komen. Deze middelen genezen de longfibrose niet, maar kunnen het proces hooguit afremmen. Indien reeds fibrose is ontstaan, is het ook aan te bevelen bij het voorschrijven van medicatie in de toekomst terdege rekening te houden met de mogelijke longtoxiciteit en oxidatieve schade van dat middel.<sup>5,7</sup>

### Rol farmacogenetica bij verklaren longtoxiciteit

Allerlei factoren spelen een rol bij het ontstaan van bijwerkingen van medicijnen, zoals ras, geslacht, leefstijl, genees-

**Figuur 2** Overzicht van moleculaire mechanismen die leiden tot door medicijnen veroorzaakte longschade. Medicijnen worden enzymatisch afgebroken tot stabiele metabolieten (bijv. via cytochroom P450) en uitgescheiden. Een verminderde metabole activiteit kan ophoping van medicijnen veroorzaken, wat kan leiden tot toxiciteit. Biotransformatie kan ook leiden tot de vorming van chemisch reactieve metabolieten. Deze metabolieten (haptenen) kunnen een adduct vormen met eiwitten. Dit leidt tot tolerantie of (soms) in combinatie met costimulerende signalen (bijv. oxidatieve stress, een virale of bacteriële infectie) tot een toxische immuunreactie en daaropvolgende schade. Tot slot zijn er sterke aanwijzingen dat oxidatieve stress, bijvoorbeeld via redoxcycli van medicijnen, een rol speelt bij door medicatie veroorzaakte longschade.



middeleninteracties, maar ook erfelijke factoren. Een goede farmacotherapeutische anamnese is uitermate belangrijk om te kunnen beoordelen welke medicatie verantwoordelijk zou kunnen zijn voor de opgetreden longschade. Oudere patiënten zijn gevoeliger voor schadelijke pulmonale effecten van diverse medicamenten, waarschijnlijk mede ten gevolge van een vermindering van de bescherming door antioxidanten.<sup>24</sup> Mogelijk maken pre-existente longafwijkingen de longen gevoeliger voor bijwerkingen van medicijnen (zie ook tabel 1). De rol van farmacogenetica begint steeds duidelijker te worden bij het verklaren van gevoeligheid voor medicijnen en (long)bijwerkingen.<sup>4,25</sup> Variaties in de genen die betrokken zijn bij het metabolisme van medicijnen, zoals cytochroom P450-enzymen, kunnen invloed hebben op de snelheid waarmee geneesmiddelen worden afgebroken (zie ook figuur 2).<sup>2,4</sup> Dit kan resulteren in hogere blootstelling aan een geneesmiddel en mogelijk bijdragen aan longschade. Door het begrijpen van deze genetische variaties kan farmacogenetica bijdragen aan het voorspellen van individuele reacties op geneesmiddelen en het identificeren van patiënten die mogelijk een hoger risico lopen op longtoxiciteit. Dit kan leiden tot meer gepersonaliseerde behandelingsbenaderingen en de mogelijkheid om patiënten te identificeren die mogelijk alternatieve behandelingen nodig hebben om (long)schade te voorkomen.



In de literatuur zijn enkele studies verschenen die de rol van farmacogenetica bij de verklaring van longtoxiciteit hebben onderzocht. Wijnen et al. vonden dat door medicijnen veroorzaakte ILD verband bleek te houden met de aanwezigheid van ten minste één variant CYP-allel.<sup>26</sup> Deze studie ondersteunt het potentiële nut van gepersonaliseerde geneeskunde door middel van genotypering met als doel de werkzaamheid, verdraagbaarheid en geneesmiddelveiligheid te verbeteren, maar bovenal de kwaliteit van leven van de patiënten. Daarnaast verschijnen er regelmatig case-reports waarin de rol van farmacogenetica wordt benadrukt.<sup>11,12,14,15,27-29</sup> In een aantal gespecialiseerde laboratoria, vooral bij universitair medische centra, bestaat de mogelijkheid patiënten te laten typeren voor de meest voorkomende CYP450-polymorfismen en polymorfismen in andere enzymen. Ook in de huisartsenpraktijk zal deze kennis binnen afzienbare tijd worden gebruikt om een medicatieadvies op maat te kunnen geven en zal de zogenaamde zorg op maat oftewel *personalized medicine* niet meer weg te denken zijn.

### Vroegherkenning bijwerkingen

Ieder specialisme kan met schade door medicijnen te maken krijgen, maar het begint meestal bij de huisarts, waar de patiënt zich initieel presenteert. Het is belangrijk bij nieuw ontstane problemen en/of toename van klachten waarvoor geen andere verklaring is, aan een associatie met medicijngebruik te denken. Denk dan aan de mogelijkheid van bijwerkingen.

#### Casus

Het volgende voorbeeld betreft een 20-jarige jonge vrouw. Ze meldt zich opnieuw bij de huisarts, aangezien ze toenemend moe is. Ze heeft een aantal maanden geleden ook bij de huisarts bezocht. Ze was enorm verdrietig, omdat bij haar moeder borstkanker was geconstateerd. De huisarts stelt voor om te starten met een antidepressivum (venlafaxine). Als ze zich opnieuw meldt met toename van haar klachten besluit de huisarts de dosering te verhogen. Een paar weken later meldt patiënte zich opnieuw, nu ook met toenemende benauwdheid. De huisarts vertrouwt het niet en stuurt haar naar de longarts. Er blijkt sprake te zijn van een ernstige respiratoire insufficiëntie en de patiënte wordt opgenomen. Helaas bevat de overdracht niet het actuele medicatiegebruik. Onderzoek wordt gestart om de oorzaak van de longproblemen te achterhalen. Aangezien er geen verklaring wordt gevonden, gaat een arts-assistent nog eens met haar praten. Is er dan echt niet iets veranderd de afgelopen maanden? Dan trekt de vrouw de lade van haar nachtkastje open en laat het doosje medicijnen zien. Ze gebruikte dat middel nog steeds, in eigen beheer. Zelf dacht ze dat het niet zo belangrijk was, aangezien de huisarts dat had voorgeschreven. Uiteindelijk bleek dit middel de oorzaak van de longafwijkingen en toenemende moeheidsklachten.

Farmacogenetisch onderzoek wees uit dat zij door een verminderde CYP450 2D6-activiteit niet in staat was venlafaxine goed te metaboliseren, waardoor het middel niet kon worden omgezet in de actieve werkzame metaboliet. De spiegel venlafaxine had door de stapeling een toxisch niveau bereikt. Nadat het middel was gestopt, knapte ze langzaam op. Beschikbaarheid van de juiste gegevens over het actuele medicijngebruik en vroegherkenning van de bijwerkingen hadden in dit geval veel leed kunnen voorkomen.

### Wat kan beter?

Kennis over de huidige medicatie in het zorgnetwerk van de patiënt, maar ook die in het verleden, en over eventuele bijwerkingen, is cruciaal voor veilige medische en farmaceutische zorg. De informatie over bijwerkingen van medicijnen dient naast het medicatieoverzicht als verplicht onderdeel in de medische voorgeschiedenis in het EPD te worden vermeld (zie ook kader). Een automatisch waarschuwingssysteem met wat risicomedicatie is voor een bepaalde patiënt zal de apotheker ondersteunen bij het voorkomen van het uitleveren van schadelijke medicatie voor die ene patiënt. Het medicatieoverzicht inclusief intoleranties, bijwerkingen, contra-indicaties, farmacogenetische gegevens, reden van stoppen van medicatie, etc. dient zonder drempels geraadpleegd te kunnen worden door zorgverleners in de zorgketen van de patiënt, die bevoegd zijn om medicijnen voor te schrijven, te wijzigen en/of af te leveren. Zo wordt onnodige vertraging van herkenning voorkomen evenals het voortduren van bijwerkingen, die tot ernstige morbiditeit en zelfs mortaliteit kunnen leiden. Dit zal niet alleen de kwaliteit van leven van de patiënt verhogen, maar ook de kosten van

### Aanbevelingen voor de praktijk

- Denk bij onverklaarde longklachten ontstaan na het starten van nieuwe medicijnen aan een mogelijke relatie tussen de medicijnen en deze klachten.
- Vermeld naast de aandoening de medicatie in de medische voorgeschiedenis.
- Vermeld het gebruik van nitrofurantoïne, ook al is het maar één kuur, in de medische voorgeschiedenis, zodat deze informatie altijd beschikbaar is.
- Rapporteer de volledige medicatiehistorie in een verwijzing naar een medisch specialist.
- Het genetisch geneesmiddelenpaspoort zal veel 'drug-induced' leed, inclusief longtoxiciteit in de toekomst kunnen helpen voorkomen.
- De behandeling van door medicijnen veroorzaakte longschade bestaat uit het staken van het middel of combinatie van middelen; bij ernstige persisterende afwijkingen, zoals kortademigheid, wordt prednison geadviseerd.
- Provocatie wordt als niet-ethisch beschouwd.

onnodige en vermijdbare zorg terugdringen. Preventie in de vorm van verantwoord medicatiegebruik, gebruikmaken van farmacogenetica, maar ook zorgvuldige documentatie van zowel medicatiegebruik als eventuele bijwerkingen, dienen een belangrijk onderdeel te zijn van de dagelijkse praktijk.<sup>30</sup> Ook hier geldt bij uitstek ‘voorkomen is beter dan genezen’.

## Conclusie

Longtoxiciteit ten gevolge van medicijnen is een miskent probleem. Het is belangrijk om bij longklachten ontstaan na het starten van nieuwe medicatie, laagdrempelig te zijn met het denken aan de mogelijkheid van longtoxiciteit ten gevolge van de medicatie. Het voorschrijven van medicijnen is maatwerk en informatie over eerder gebruik van medicijnen, bijwerkingen en factoren die een rol spelen bij het uiteindelijke effect van het medicijn, onontbeerlijk. Hierbij is een nauwe samenwerking tussen apotheek en huisarts en andere voorschrijvers cruciaal. Het uitwisselen van het actuele medicijngebruik, maar zeker ook dat uit het verleden, dient laagdrempelig plaats te vinden tussen apotheker, huisarts en specialist, allen betrokken bij de begeleiding van een patiënt. Zowel klinische als genetische risicostratificatie (farmacogenetica) kan leiden tot een nauwkeuriger preventie van door medicijnen veroorzaakte (long)toxiciteit.

## Literatuur

- Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, et al. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med*. 2008;168(17):1890-1896.
- Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet*. 2023;401(10374):347-356.
- Camus P, Bonniaud P, Fanton A, et al. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med*. 2004;25(3):479-519, vi.
- Jessurun NT, Drent M, van Puijenbroek EP, et al. Drug-induced interstitial lung disease: role of pharmacogenetics in predicting cytotoxic mechanisms and risks of side effects. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(5):468-477.
- Spagnolo P, Bonniaud P, Rossi G, et al. Drug-induced interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2022;60(4).
- Prasad R, Gupta P, Singh A, Goel N. Drug induced pulmonary parenchymal disease. *Drug Discov Ther*. 2014;8(6):232-237.
- Ng N, Padilla ML, Camus P. Drug-Induced Interstitial Lung Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023;43(2):341-357.
- Proost JH, Moolenaar F, de Graeff PA. [Basic understanding of pharmacokinetics that every doctor should know]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2009;153(4):148-152.
- Leendertse AJ, Van Den Bemt PM, Poolman JB, et al. Preventable hospital admissions related to medication (HARM): cost analysis of the HARM study. *Value Health*. 2011;14(1):34-40.
- Drent M, Jessurun NT, Wijnen PA, et al. Drug-induced comorbidities in patients with sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28(5):468-477.
- Drent M, Singh S, Gorgels AP, et al. Drug-induced pneumonitis and heart failure simultaneously associated with venlafaxine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(7):958-961.
- Drent M, Wijnen P, Bast A. Interstitial lung damage due to cocaine abuse: pathogenesis, pharmacogenomics and therapy. *Curr Med Chem*. 2012;19(33):5607-5611.
- Drent M, Wijnen P, Bast A. Pharmacogenetic variants and vitamin K deficiency: a risk factor or trigger for fibrosing interstitial pneumonias? *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(3):287-295.
- Jessurun NT, Drent M, Wijnen PA, et al. Role of drug-gene interactions and pharmacogenetics in simvastatin-associated pulmonary toxicity. *Drug Saf*. 2021;44(11):1179-1191.
- Jessurun NT, Wijnen PA, Bast A, et al. Tamsulosin Associated with Interstitial Lung Damage in CYP2D6 Variant Alleles Carriers. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8).
- Roden AC, Camus P. Iatrogenic pulmonary lesions. *Semin Diagn Pathol*. 2018;35(4):260-271.
- Saad N, Camus P, Suissa S, Ernst P. Statins and the risk of interstitial lung disease: a cohort study. *Thorax*. 2013;68(4):361-364.
- van der Drift MA, Kaajan JP. [Respiratory side-effects of drugs]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2002;146(4):145-150.
- Wijnenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *Lancet*. 2022;400(10354):769-786.
- Camus P, Fanton A, Bonniaud P, et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration*. 2004;71(4):301-326.
- Pneumotox. The Drug-Induced Respiratory Disease Website. <http://www.pneumotox.com>. Published 2023. Updated 3/29/2023. Accessed 25-05-2023, 2023.
- Ratwani A, Gupta B, Stephenson BW, et al. The spectrum of drug-induced interstitial lung disease. *Current Pulmonology Reports*. 2019;8:139-150.
- Nadeem A, Al-Harbi NO, Ahmad SF, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase inhibition attenuates acute lung injury through reduction in NADPH oxidase-derived reactive oxygen species. *Clin Exp Immunol*. 2018;191(3):279-287.
- Bast A, Drent M. Altered pharmacology and toxicology during ageing: implications for lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28(4):314-320.
- Schwaiblmair M, Behr W, Foerg W, Berghaus T. Cytochrome P450 polymorphisms and drug-induced interstitial lung disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011;7(12):1547-1560.
- Wijnen PA, Linssen CF, Haenen GR, et al. Variant VKORC1 and CYP2C9 alleles in patients with diffuse alveolar hemorrhage caused by oral anticoagulants. *Mol Diagn Ther*. 2010;14(1):23-30.
- Bast A, Drent M. The role of vitamin K in the etiology of diffuse alveolar hemorrhage. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2019;36(3):251-252.
- Wijnen PA, Bekers O, Drent M. Development of cocaine-induced interstitial lung damage in two CYP2C and VKORC1 variant allele carriers. *Mol Diagn Ther*. 2011;15(3):177-180.
- Wijnen PA, Limantoro I, Drent M, et al. Depressive effect of an antidepressant: therapeutic failure of venlafaxine in a case lacking CYP2D6 activity. *Ann Clin Biochem*. 2009;46(Pt 6):527-530.
- Drent M, Wijnen PA, Jessurun NT, et al. Drug-gene risk stratification in patients with suspected drug-induced interstitial lung disease. *Drug Saf*. 2024; in press. doi.org/10.1007/s40264-024-01400-0.

De auteurs hebben geen financiële banden met de farmaceutische industrie, ontvangen geen onderzoeksgeld van commerciële partijen en hebben geen bedrijfsbelangen of andersoortige financiële relaties met betrekking tot dit onderwerp.

## Externe bronnen

- PodCast Met volle teugen. 'Adembenemende geneesmiddelen.' Duco Deenstra AIOS longziekten spreekt Marjolein Drent emeritus-hoogleraar interstitiële longaandoeningen. Link: <https://metvolleteugen.transistor.fm/episodes/marjolein-drent-over-adembenemende-geneesmiddelen>
- Kom meer te weten over het belang van preventie, goed onderzoek en samenwerking tussen artsen, apothekers en het Bijwerkingencentrum Lareb via de video achter de QR-code.

