

Genotypering sleutel tot verklaring bijwerkingen

Mevrouw W is 40 jaar wanneer haar huisarts haar vanwege gekneusde ribben diazepam en diclofenac voorschrijft. Na één tablet van beide geneesmiddelen krijgt ze last van hevige bijwerkingen zoals slaperigheid, slappe spieren, droge mond en dyspneu. Dit is niet de eerste keer dat zij heftig reageert op medicatie.

Auteurs **Karin de Jonge**
en **Mike Nettekoven**



Om rustiger te worden voor haar rijexamen kreeg mevrouw W toen ze 19 jaar was perfenazine van haar huisarts voorgeschreven.

Na het innemen van de tweede tablet op de dag voor het examen, voelde ze zich 'vreemd'. Ze kreeg een erg droge mond en kon niet slapen. De volgende ochtend had ze last van tremoren en kon ze zich niet concentreren; ze zakte voor het examen. De bijwerkingen waren zo hevig dat haar huisarts een diaze-

pam- en een promethazine-injectie toediende als antidota, maar haar toestand verslechterde en ze werd opgenomen op de intensive care.

Enige jaren later kreeg ze extrapiramidale verschijnselen nadat ze startte met metoclopramide. Op haar 31ste had ze vervolgens dagenlang last van hevige misselijkheid en aanhoudend braken als gevolg van de narcose bij een baarmoederoperatie. Toen ze vervolgens neuroleptica als anti-emetische medicatie kreeg toegediend, ging ze hallucineren. Ook van de oestrogentabletten, die ze kreeg voorgeschreven in verband met een vervroegde overgang, moest ze erg overgeven.

Genotypering

Vanwege de wederom ernstige bijwerkingen, zelfs na het gebruik van één tablet diazepam en diclofenac, raadpleegt haar huisarts de openbaar apotheker. Ze besluiten om de plasmaconcentratie van diazepam en diclofenac te laten bepalen. Helaas mislukt de diclofenacbepaling, maar de plasmaconcentratie van diazepam is extreem hoog (diazepam 1285 mcg/l; normaal 125-750 mcg/l). Aangezien er geen andere oorzaken bekend zijn voor de hoge plasmaconcentratie vermoeden de huisarts en apotheker dat mevrouw W een afwijkend geneesmiddel-metabolisme heeft. Er wordt een bloedmonster ingestuurd voor genotypering. Het laboratorium controleert

Kennisdocument is nu beschikbaar

Het Kennisdocument Farmacogenetica is vanaf 1 mei te raadplegen op de KNMP Kennisbank. Eerder verschenen het Kennisdocument Hyponatriëmie (april 2013) en het Kennisdocument Kalium (december 2013).

Farmacogenetica onderzoekt in hoeverre verschillen in het genetisch profiel van mensen een verklaring vormen voor de interindividuele verschillen in effectiviteit en bijwerkingen van geneesmiddelen. Doel van farmacogenetica is de farmacotherapie voor de patiënt te verbeteren door rekening te houden met het genetische profiel.

Genetische variaties kunnen bijvoorbeeld leiden tot afwezigheid of verminderde activiteit van een geneesmiddelmetaboliserend enzym, zoals CYP2D6, of tot veranderde eiwitten die een rol spelen bij abnormale reacties op geneesmiddelen (bijvoorbeeld factor V Leiden of Humaan Leukocyten-antigeen).

De genotypering van een patiënt en de koppeling van zijn farmacogenetische gegevens aan de medicatiebewaking in de apotheek kunnen een zinvolle bijdrage leveren aan veilige en efficiënte farmacotherapie.



op de meest voorkomende variant genotypes van CYP2D6, CYP2C9 en CYP2C19 in Nederland. Uit de analyse blijkt dat mevrouw een *poor metabolizer* is voor CYP2D6 (*CYP2D6* *4/*6) en een *intermediate metabolizer* voor CYP2C9 (*CYP2C9* *1/*2). Voor CYP2C19 worden geen afwijkingen gevonden. Deze uitslag betekent dat de CYP2D6-activiteit afwezig is of sterk verlaagd en de CYP2C9-activiteit verlaagd is. Mevrouw mist één belangrijke metabole route vrijwel geheel en een tweede belangrijke metabole route is gedeeltelijk geblokkeerd. Dat betekent dat de plasmaconcentraties van de geneesmiddelen die via die routes gemetaboliseerd moeten worden, verhoogd zijn en dat daardoor bijwerkingen optreden. Het resultaat van de genotypering verklaart de meeste bijwerkingen die deze patiënt al die jaren heeft ervaren. De extreme effecten na het gebruik van diazepam, dat hoofdzakelijk door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd, zijn op dat moment echter nog niet opgehelderd (genotypering voor CYP3A4 was toen nog niet mogelijk).

Opheldering

Deze casus heeft zich tien jaar geleden afgespeeld. De opluchting was groot toen bleek dat genotypering hier de sleutel was voor het

ophelderen van de tot dan toe onverklaarbare reacties op de gebruikte geneesmiddelen. In die tijd was er nog geen medicatiebewaking mogelijk op het gebied van farmacogenetica. Mevrouw kreeg van haar apotheker een lijst met geneesmiddelen waarmee ze voorzichtig moest zijn. Ook adviseerde de apotheker haar om haar ervaringen aan alle artsen te vertellen op het moment dat ze medicatie zou moeten gebruiken.

Inmiddels is genotypering voor CYP3A4 ook mogelijk. Aangezien er een sterk vermoeden is dat deze patiënt ook een afwijkende *metabolizer* voor CYP3A4 is, werd haar bloed daar recent op gecontroleerd. Hieruit bleek dat ze een *intermediate metabolizer* is voor CYP3A4. Dat betekent dat ook de CYP3A4-activiteit verlaagd is, waarmee de hoge plasmaconcentratie diazepam verklaard kan worden.

Sinds een aantal jaren is medicatiebewaking op het gebied van farmacogenetica mogelijk. Het gevonden genotype (soort *metabolizer*) wordt dan als contra-indicatie aan de patiënt gekoppeld. ■

Deze casus is tot stand gekomen met medewerking van apotheker Anne de Vries-Bots van Apotheek 't Hooge Zand in Hoogezand. Apotheker Karin de Jonge is auteur van het Kennisdocument Farmacogenetica [zie kader].

NU MEDICATIEBEWAKING OP HET GEBIED VAN FARMACOGENETICA MOGELIJK IS, WORDT HET GENOTYPE ALS CONTRA-INDICATIE AAN DE PATIËNT GEKOPPELD.

**UIT ANALYSE
BLIJKT
MEVROUW
EEN POOR
METABOLIZER
VOOR CYP2D6**