

maal de 'standard error of the estimate'). Figuur 1 geeft de vergelijkende data in het klinisch belangrijke gebied van 0 tot 1,0 µg/l PCT. De overeenstemming tussen de twee testen in het onderscheiden van positieve en negatieve monsters op de belangrijkste medische beslispunten, te weten 0,25 en 0,50 µg/l, was 99 en 98%. De voor de Roche test voorspelde medische beslispunten en hun bijbehorende 95%-betrouwbaarheidsinterval waren 0,24 (0,23-0,25) en 0,49 (0,48-0,51) µg/l.

Conclusie

De nieuwe Roche-test op de Modular vertoont een goede correlatie en overeenstemming met de huidige Brahms-test op de Kryptor, in een zeer relevante patiëntengroep. De test biedt een gemakkelijke en accurate PCT-bepaling op een volledig geïntegreerde klinisch-chemische immunochemie-analyseautomaat.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2009; 34: 262-263

Referenties

1. Barassi A, Pallotti F, Melzi d'Eril GV. Biological variation of procalcitonin in healthy individuals. *Clin Chem* 2004; 50: 1878.
2. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-18.
3. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD. A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131: 9-19.
4. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363: 600-7.
5. Steinbach G, Rau B, Debard AL, Javourez JF, Bienvenu J, Ponzio A, et al. Multicenter evaluation of a new immunoassay for procalcitonin measurement on the Kryptor system. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 440-9.

Een man met flecaïnide-intoxicatie

J.J. van ZANDEN¹, M. LACOR², B. WILFFERT³, P. KINGMA² en P.M.J. McLAUGHLIN¹

Inleiding

Een 48-jarige landbouwer, onwel geworden op de trekker met bewustzijnsverlies en snurkende ademhaling, werd na inadequate reanimatie (zittend, door omstanders) per ambulance binnengebracht op de SEH. Eerste ritme was bradycard zonder output, vervolgens atriumfibrilleren met 180/min. Om een hersenletsel dan wel CVA uit te sluiten werd een cerebrale CT-scan gemaakt welke negatief bleek. De patiënt werd vervolgens geseedeerd en 24 h gekoeld bij 32 °C volgens protocol op de IC. Tijdens dit proces ontstond een anurie, waarbij patiënt een metabole acidose ontwikkelde waarvoor hij continue veno-veneuze hemofiltratie (CVVH) onderging. Bij microscopische urinesedimentanalyse van monsters genomen vlak voor ontstaan anurie, werden veel 'oval fat macrophages' aangetroffen en ook 'fatty casts', hierdoor werd de diagnose acute nierinsufficiëntie als gevolg van cardiale shock aannemelijk. De diurese kwam na 16 h spontaan op gang waarna CVVH kon worden gestaakt. Gedurende de opname werden op het ECG wisselende hartritmes waargenomen, waaronder een escaperitme, een bradycardie en een atriumflutter. Tevens waren bij opname geen expliciet verhoogde hartmarkers gezien (TropT < 0,03; CK 374, CK-MB 45). Daarom werd gezocht naar een andere oorzaak van de cardiale depressie dan een acuut

myocardinfarct. Uit de voorgeschiedenis bleek dat deze patiënt sinds een jaar bekend was met atriumfibrilleren, zonder aanwijsbare afwijkingen op echo en coronair angiogram, waarvoor flecaïnide (Tambocor®, 150 mg) en Sintrom werden gegeven. Aangezien overdosering met flecaïnide onder andere kan leiden tot een AV-blok, een sino-atriaal blok, bradycardie, hartfalen en een myocardinfarct (1), werd een flecaïnespiegel bepaald uit bloed dat ca. 4 uur na optreden van de eerste klachten werd afgenomen. Deze analyse gaf een flecaïnideplasmaspiegel van 1,1 mg/l (therapeutisch bereik: 0,45-0,9 mg/l), hetgeen wijst op overdosering. Aangezien flecaïnide grotendeels via het cytochroom P450-2D6-systeem (CYP2D6) wordt omgezet in inactieve metabolieten welke vervolgens worden uitgescheiden door de nieren, is aanvullend onderzoek ingezet naar het CYP2D6-genotype van deze patiënt.

Methode

Het urinesediment werd geanalyseerd om de anurie te onderzoeken, flecaïnespiegels werden bepaald om de intoxicatie vast te stellen en er werden DNA-analyses uitgevoerd op de aanwezigheid van flecaïnide-metabolisme-geassocieerde mutaties van CYP2D6. De initiële CYP2D6-screening (in-huis) bestond uit: *3, *4, *5 (gendeletie), *6, *8, *41 en 2xN (genduplicatie). De uitgevoerde testen zijn grotendeels middels Lightcycler realtime PCR-analyse, en deels via allel-specifieke amplificatie PCR uitgevoerd op de Roche LC480. Ter bevestiging van de door ons gevonden resultaten en ter uitsluiting van eventueel aanvullende mutaties is er mate-

KCL Leeuwarden¹, IC Medisch Centrum Leeuwarden² en Afdeling ziekenhuisfarmacie MCL³, Leeuwarden

E-mail: j.j.van.zanden@znb.nl

riaal opgestuurd naar het Erasmus Medisch Centrum (dr. R. van Schaik) waar CYP2D6-genotypering plaatsvond met behulp van de Roche AmpliChip CYP450 (2, 3).

Resultaat

De flecaïnideplasmaspiegel 4 h na IC-opname was zoals gemeld verhoogd tot 1,1 mg/l (ref.waardes: 0,45-0,90 mg/l). Het is bekend dat bij flecaïnidespiegels boven 0,7 mg/l er een grotere kans is op bijwerkingen (1). Dit resultaat maakt het aannemelijk dat een te hoge flecaïnidespiegel heeft bijgedragen aan het ontstaan van de klachten (onwel worden en bradycardie). Genotypering van het cytochroom P450-2D6-systeem, een metaboliserend enzym verantwoordelijk voor de afbraak van vele geneesmiddelen (zoals uitvoerig beschreven in (4)), toonde initieel (met de in-huismethode) de aanwezigheid van een heterozygote *4-mutatie hetgeen resulteert in één inactief en één actief allel. Volgens de huidige consensus zou een dergelijk genotype worden geclassificeerd als een intermediaire metaboliseerder (5). Ter bevestiging van de door ons gevonden resultaten en ter uitsluiting van eventuele aanvullende mutaties is er materiaal opgestuurd naar het Erasmus Medisch Centrum (dr. R. van Schaik). Uit deze aanvullende analyse bleek dat de patiënt niet alleen een heterozygote *4-mutatie had maar tevens een heterozygote *9-mutatie, hetgeen resulteert in één inactief allel en één allel met verminderde expressie. Dit genotype komt overeen met een intermediair metabolisme op de grens van langzaam metabolisme. Een dergelijke verminderde metaboliserende capaciteit van het CYP2D6-systeem past bij de gevonden hogere spiegels bij standaarddosering van flecaïnide en zou derhalve moeten leiden tot aanpassing van de dosering.

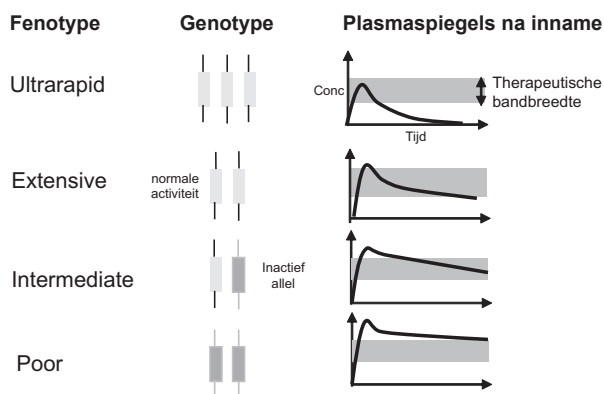
Discussie

Deze casus beschrijft de gevolgen van het voorschrijven van flecaïnide bij deze patiënt met een duidelijk verminderde metabole capaciteit van CYP2D6. Hoewel causaliteit niet zomaar valt aan te tonen, lijkt het waarschijnlijk dat een lagere dosis bij deze patiënt mogelijk de cardiale depressie had kunnen voorkomen. Hoewel er geen literatuur beschikbaar is waarin een vergelijkbare casus wordt beschreven zijn er diverse studies waarin

het effect van CYP2D6-genotypen op flecaïnidefarmacokinetiek wordt beschreven. In een van deze studies toonden Doki et al. aan dat een sterk verminderde metabole capaciteit van CYP2D6 (zowel 'poor metabolizers' als 'intermediate metabolizers') van invloed is op flecaïnidefarmacokinetiek, resulterend in een verminderde flecaïnideklaring en bijbehorende, significant hogere plasmaspiegels (6). Hoewel al voor veel groepen geneesmiddelen bekend is dat het CYP2D6-genotype van invloed is op de snelheid van metaboliseren, is het effect van een specifiek genotype niet gelijk voor de verschillende geneesmiddelen (4, 5, 7, 8). Dit betekent dat er per geneesmiddel een aparte doseringsaanpak noodzakelijk is en derhalve veel kennis vanuit de klinische farmacologie vereist is. De Kennisbank van de KNMP adviseert in het geval flecaïnide, bij bekend zijn van het genotype 'CYP2D6-intermediaire metaboliseerder', uit voorzorg de plasmaconcentratie te monitoren en een ECG te maken en bij langzame metaboliseerders bovendien zelfs de dosis te halveren (9). Grofweg kan worden geschat dat ca. 5-10% van de blanke populatie een CYP2D6-trage metaboliseerder is ('poor metabolizer', PM), 10-25% intermediaire metaboliseerder ('intermediate metabolizer', IM), 60-70% normaal metaboliseerder ('extensive metabolizer', EM) en ca. 1% 'ultrarapid' metaboliseerder (UM) (3, 7). Figuur 1 toont deze genotype-fenotypeklassen en illustreert het effect van deze fenotypen op de plasmaconcentratie na inname van een geneesmiddel dat hoofdzakelijk via CYP2D6 wordt gemetaboliseerd. Gezien de relatief hoge frequentie van voorkomen hebben dergelijke polymorfismen veel invloed op de manier en de snelheid waarop individuen de betreffende geneesmiddelen afbreken. De hier beschreven casus illustreert ons inziens het nut van farmacogenotypering als middel voor medicatiebewaking.

Referenties

1. Farmacotherapeutisch Kompas: <http://www.fk.cvz.nl>
2. AmpliChipCYP450TestRocheDiagnostics: www.amplichip.com
3. Van Schaik RHN, van Fessem MAC, Schenk PW, Lindemans J. CYP2D6-genotypen in de Nederlandse populatie, bepaald met de Roche AmpliChip CYP450. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneeskunde 2006; 31: 234-5.
4. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. Anal Bioanal Chem 2008; 392: 1093-108.
5. Van Schaik RHN, Grandia L, De Goede A, Bekers O, Guchelaar H-J, Goldschmidt HMJ, et al. Nederlandse consensus: CYP2D6 genotype "1-0" ingedeeld als intermediair metaboliseerder. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneeskunde 2008; 33: 52-3.
6. Doki K, Homma M, Kuga K, Kusano K, Watanabe S, Yamaguchi I, et al. Effect of CYP2D6 genotype on flecainide pharmacokinetics in Japanese patients with supraventricular tachyarrhythmia. Eur J Clin Pharmacol. 2006; 62: 919-26.
7. Zhou SF, Di YM, Chan E, Du YM, Chow VD, Xue CC, et al. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. Curr Drug Metab. 2008; 9: 738-84.
8. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong M-L, Licinio J, Roots I, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. Mol Psychiatry 2004; 9: 442-73.
9. De G-standaard, een uitgebreide elektronische database van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Farmacie (KNMP).



Figuur 1. Schematische weergave van de fenotypeklassen, de bijbehorende genotypen van CYP2D6 en de gevolgen hiervan op plasmaspiegels na inname medicatie.