

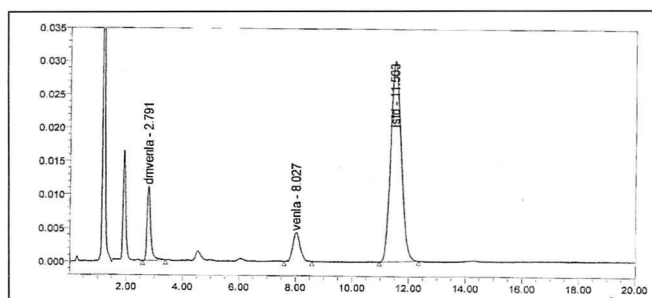
# Venlafaxine (Efexor®)

Hai Holthuysen

Laboratorium Apotheek Viecuri Medisch Centrum  
voor Noord-Limburg  
Tegelseweg 210, 5912 BL Venlo  
hholthuysen@viecuri.nl

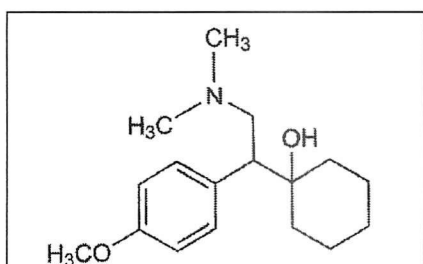
## Inleiding

Venlafaxine en zijn werkzame metaboliet O-desmethylvenlafaxine worden op routinematige basis wekelijks in ons laboratorium bepaald. Daarbij wordt gebruik gemaakt van een reversed phase HPLC-systeem in combinatie met een vloeistof-vloeistofextractie. De methode is beschreven in Extract nummer 2, jaargang 17. Ter volledigheid heb ik hieronder een chromatogram van een standaard met venlafaxine (50 µg/l) en O-desmethylvenlafaxine (100 µg/l) toegevoegd. Als interne standaard wordt trazodon gebruikt.



In maart 2007 viel mij tijdens het verwerken van de resultaten een merkwaardige bloespiegelwaarde op. Een patiënt liet een venlafaxine spiegel zien van 580 µg/l, terwijl O-desmethylvenlafaxine volledig afwezig was. Dit had ik nog nooit eerder gezien. Twee weken later dezelfde patiënt, ook nu O-desmethylvenlafaxine negatief (venlafaxine 280 µg/l). Wat kon hier aan de hand zijn. Ook de behandelend arts was deze anomalie opgevallen en had reeds contact gehad met onze laboratoriumapotheker. Zou er wat met het metabolisme bij deze patiënt aan de hand zijn vroegen we ons af? Besloten werd de patiënt enige maanden te volgen om zo meer gegevens tot onze beschikking te krijgen.

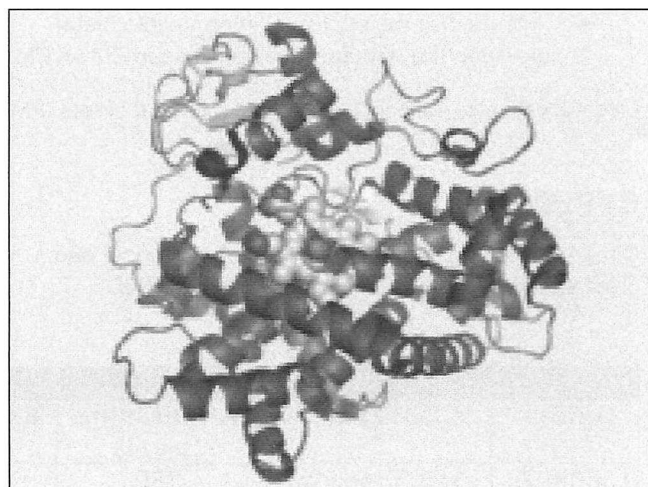
## Venlafaxine



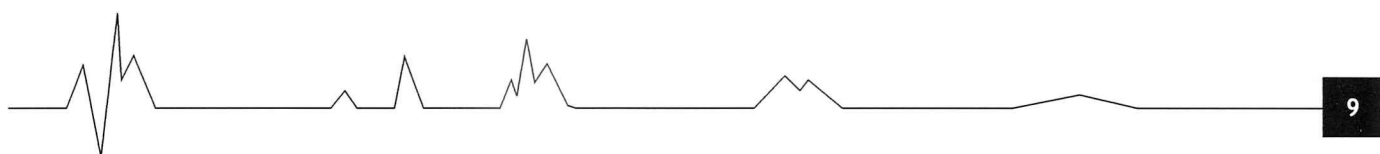
## Metabolisme venlafaxine

Volgens de literatuur wordt venlafaxine gemetaboliseerd door het Cytochroom P450 enzymstelsel. Het Cytochroom P450 enzymstelsel (CYP) is een verzameling van 57 verschillende enzymen. Van deze P450 enzymen zijn er 15 belangrijk bij de afbraak van diverse lichaamsvreemde stoffen (waaronder verschillende geneesmiddelen). De hoogste concentratie wordt gevonden in de lever. Verder worden ze gevonden in de darmen, hersenen, longen en nieren. CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 zijn de belangrijkste enzymen in het metabolisme van geneesmiddelen.

De families zijn ingedeeld in families en subfamilies op basis van hun aminozuurstructuur. De nomenclatuur bij de naamgeving is als volgt: voor het enzym CYP3A4 beschrijft de 3 de familie, A de subfamilie en 4 het individuele gen. De activiteit van de cytochroom P450 enzymen neemt af met het stijgen van de leeftijd.



Venlafaxine heeft een uitgebreid first pass effect. Het wordt in de lever door CYP2D6 gemetaboliseerd tot het actieve O-desmethylvenlafaxine (de belangrijkste metaboliet) en door CYP3A4 tot N-desmethylvenlafaxine. Ook worden nog andere metabolieten gevormd. Maximale plasmaconcentratie van venlafaxine wordt bij een gewoon preparaat na ongeveer 2 uur bereikt, bij een preparaat met gereguleerde afgifte na ongeveer 6 uur. Voor O-desmethylvenlafaxine wordt beschreven 4 respectievelijk 9 uur. De "steady state" plasmaconcentratie wordt voor beide componenten binnen 3 dagen bereikt. De eliminatietijd van venlafaxine resp. O-desmethylvenlafaxine bedraagt ongeveer 5 resp. 11 uur. Bij lever of nierfunctiestoornissen is de halfwaardetijd



verlengd. De normaalwaarden die wij voor venlafaxine en O-desmethylvenlafaxine hanteren bedragen 50-250 µg/l resp. 100-600 µg/l.

## Polymorfisme

Als een mutatie in een gen bij meer dan 1% van de normale populatie voorkomt, is er sprake van genetisch polymorfisme. CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6 zijn enzymen waar veel klinisch relevante polymorfismen bekend van zijn, m.a.w. de genen die voor een bepaald CYP450-enzym coderen, kunnen variëren. Dit kan belangrijke gevolgen hebben, zoals een verlengd farmacologisch effect, bijwerkingen, afwezigheid van pro-drug activatie en metabolisme via andere routes die soms schadelijk kunnen zijn. Polymorfisme kan leiden tot een aantal categorieën in de populatie:

- Normaal metabolisme: extensive metabolisers (EM), normale afbraakcapaciteit.
- Vertraagd metabolisme: poor metabolisers (PM), de mutatie in het gen heeft geleid tot een niet functionerend enzym.
- Versneld metabolisme: ultra rapid metabolisers (UM), mutatie in het gen voor CYP2D6.
- Intermediair metabolisme: intermediate metabolisers (IM), afbraakcapaciteit tussen EM en PM.

Mogelijk valt onze patiënt in de groep poor metabolisers (PM).

## CYP2D6

Circa 20-25% van de geneesmiddelen, waaronder een groot aantal psychofarmaca, worden door CYP2D6

gemetaboliseerd. 75-85% van de mensen in een populatie zijn extensive metabolisers, 10-15% zijn intermediate metabolisers, 5-10% zijn poor metabolisers en 1-10% zijn ultra rapid metabolisers. In totaal zijn meer dan 80 mutaties aangetoond in het gen voor CYP2D6.

Geneesmiddelen die in belangrijke mate door CYP2D6 oxidatief worden gemetaboliseerd zijn:

Amfetaminen

Analgetica: codëine, tramadol.

Antiarrhythmica: flecaïnide, kinidine, propafenon.

Antidepressiva: amitriptyline, citalopram, clomipramine, desipramine, fluvoxamine, paroxetine, venlafaxine.

Anitpsychotica : aripripazol, clozapine, haloperidol, risperidon, zuclopentixol.

Bètablokkers : metoprolol, propranolol.

## Resultaten

In de tabel zijn de waarden vermeld die wij gedurende enkele maanden hebben gemeten.

De resultaten laten het volledig ontbreken van een bloedspiegelwaarde voor desmethylvenlafaxine zien. Daarnaast is opvallend dat de venlafaxine bloedwaarden bijna allemaal buiten het opgegeven therapeutische venster liggen. Achteraf bleek dit op advies van onze laboratoriumapotheker te zijn gebeurd. De metaboliet draagt namelijk bij aan de werking. Omdat die afwezig was, was het advies dit te compenseren door een hogere dosis, met een een dito hogere venlafaxinespiegel. Een en ander doet dus vermoeden dat de patiënt een poor metaboliser is en geen functioneel gen voor CYP2D6 heeft.

| Tabel  |              |                    |                               |
|--------|--------------|--------------------|-------------------------------|
| Datum  | Dosering     | venlafaxine (µg/l) | O-desmethylvenlafaxine (µg/l) |
| 300307 | 112,5 mg/dag | 580                | 0                             |
| 130407 | 75 mg/dag    | 285                | 0                             |
| 200607 | 75 mg/dag    | 305                | 0                             |
| 040707 | 75 mg/dag    | 360                | 0                             |
| 060707 | 75 mg/dag    | 435                | 0                             |
| 090707 | 75 mg/dag    | 395                | 0                             |
| 240707 | 75 mg/dag    | 305                | 0                             |
| 250707 | 75 mg/dag    | 290                | 0                             |
| 260707 | 75 mg/dag    | 300                | 0                             |
| 030907 | 37,5 mg/dag  | 175                | 0                             |
| 011007 | 75 mg/dag    | 290                | 0                             |

## Conclusie

Om bovenstaande hypothese te toetsen werd van de beschreven patiënt een bloedmonster afgenomen en opgestuurd naar het Jeroen Bosch Ziekenhuis in Den Bosch waar de activiteit van het gen werd bepaald op de afdeling Moleculaire diagnostiek. De uitslag luidde als volgt:

“Compund heterozygoot voor 2D6\*4 en 2D6\*7”.

Interpretatie: geen functioneel 2D6 gen.

De patiënt is inmiddels overgezet van venlafaxine naar een ander antidepressivum.