

Verband tussen antipsychotica en veneuze trombo-embolie nog niet zeker

Bart van den Bemt

Ofschoon er aanwijzingen zijn dat antipsychotica de kans op veneuze trombo-embolie (VTE) vergroten, spreken verschillende onderzoeken elkaar tegen. Ook het mechanisme is nog niet bekend, al denkt men dat de oorzaak kan liggen in een toegenomen concentratie antifosfolipiden en prolactine. Kleijer e.a. proberen in een geneste case-controle-studie de onzekerheid te verminderen door bij ouderen te kijken naar een verband tussen antipsychotica-gebruik en VTE's [1].

Het onderzoek werd gedaan in de PHARMO-database bij patiënten van 60 jaar en ouder die voor het eerst een antipsychoticum kregen. Zowel patiënten die wegens een VTE in het ziekenhuis werden opgenomen als patiënten die extramurale medicatie tegen VTE kregen, werden aangemerkt als case. Controles werden gematcht op leeftijd, geslacht en registratie in de database.

Het totale cohort bestond uit 111.818 starters met antipsychotica, die in totaal 1032 VTE's ondervonden. Er werd echter geen verschil gevonden in de incidentie (oddsratio 0,9; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,7-1,1). Verschillen waren er ook niet in subanalyses naar type

antipsychoticum (atypisch dan wel conventioneel), dosering, serotonine-affiniteit en andere mogelijke confounders. Kleijer e.a. concluderen derhalve dat VTE's niet vaker lijken voor te komen bij ouderen die antipsychotica gebruiken dan bij ouderen zonder antipsychotica.

Aardig in dit opzicht is dat recent in het *BMJ* een studie is verschenen met 25.532 cases waar Parker e.a. wel een relatie vonden bij de totale populatie [2]. In de beschouwing neemt de auteur hier al een voorschot op met de opmerking dat bij ouderen doorgaans een lagere dosering wordt gebruikt. Ook de selectie van de cases (enkel ziekenhuisopnames versus inclusie van zowel intra- als extramurale gegevens) is een variabele die mogelijke tegenstrijdigheden tussen de verschillende studies kan verklaren.

- 1 Kleijer BC, Heerdink ER, Egberts TC, Jansen PA, van Marum RJ. Antipsychotic drug use and the risk of venous thromboembolism in elderly patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30(5):526-30.
- 2 Parker C, Coupland C, Hippisley-Cox J. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ.* 2010;341:c4245.

Geïndividualiseerde dosering van tyrosinekinaseremmers

Bart van den Bemt

Voor de behandeling van maligniteiten betekende de introductie van de tyrosinekinaseremmers, zoals imatinib, een belangrijke doorbraak. Deze middelen grijpen specifiek aan op de ontregelde signaaloverdracht die leidt tot tumorgroei en angiogenese. Bijna alle tyrosinekinaseremmers worden oraal gegeven in een vaste dosis. En dat is opmerkelijk omdat er grote interindividuele verschillen zijn in de farmacokinetiek, als gevolg van grote variaties in biologische beschikbaarheid, first-pass-effect, invloed van de ziekte zelf, hypoalbuminemie, interacties, resistentievorming en therapietrouw. Zo zorgt een vetrijke maaltijd dat de blootstelling aan lapatinib met een factor drie toeneemt; andersom zorgt vasten dat de blootstelling aan axitinib halveert.

Deze sterk variërende blootstelling lijkt in de klinische praktijk daadwerkelijk klinische gevolgen te hebben op antitumoractiviteit en veiligheid. Zo zijn dalspiegels imatinib gecorreleerd aan respons bij chronische myeloïde leukemie. Ook de AUC's van dasatinib, erlotinib, lapatinib, sorafenib en sunitinib zijn gecorreleerd met

respons. Ook tussen toxiciteit van tyrosinekinaseremmers en farmacokinetische parameters zijn associaties gevonden. Zo is de huidtoxiciteit van erlotinib gecorreleerd aan zijn AUC. Ook klinische symptomen zoals hypertensie en rash zijn gecorreleerd met respons. Helaas zijn er op dit moment geen biomarkers die het effect adequaat kunnen voorspellen.

Gezien het bovenstaande lijken strategieën gewenst om de dosering van tyrosinekinaseremmers meer aan het individu aan te passen. Hiervoor kunnen in aanmerking komen fenotype-gebaseerd doseren (bijvoorbeeld door bepaling van de CYP-activiteit van midazolam), genotype-gebaseerd doseren (op basis van *single nucleotide polymorphisms*) of *therapeutic drug monitoring*.

- Klümper HJ, Samer CF, Mathijssen RH, Schellens JH, Gurney H. Moving towards dose individualization of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2010 Sep 15. [Epub ahead of print]