

Bloedspiegelbepalingen van medicamenten

Met enige verbazing heb ik kennis genomen van uw inzichten inzake het belang van het verrichten van bloedspiegelbepalingen van medicamenten (Vraag 48, 1977). Met name de opmerking over het ontbreken van een behoorlijke kwaliteitscontrole trof mij wat onaagenaam aangezien ons land op dit punt zeker niet achteraan loopt.

Ik kan u mededelen dat in ons programma van interlaboratoriumtests 1977, op het gebied van de anti-epileptica 47 laboratoria participeren. Van de toxicologie 30 en van de anti-dysrhythmica/dig(it)oxine 27. Ook in kwalitatief opzicht moet ik met u van mening verschillen: de Nederlandse resultaten zijn beter dan die uit het vnl. Europese programma van RICHENS (Londen) en aanzienlijk beter dan de uitkomsten van de Amerikaanse tests van PIPPENGER (New York).

Deze resultaten staan geheel los van de bepalingmethode; er is overigens wat dit betreft in het buitenland een even sterke verscheidenheid als in ons land. Hoewel er zeker laboratoria zijn waarvan de resultaten nog kunnen verbeteren en die in feite dus nog een „leerproces” doormaken, is men in het buitenland ietwat afgunstig op de Nederlandse getallen, zoals ik bij recente voordrachten in Kansas City en Londen heb mogen beluisteren.

Ik hoop door deze korte toelichting in ieder geval bereikt te hebben dat de deelnemers aan de landelijke interlaboratoriumtests hun enthousiasme zullen behouden, want dit is zeker gerechtvaardigd. Tenslotte zou ik willen verwijzen naar de meer gedetailleerde uiteenzettingen in het *Pharmaceutisch Weekblad* (DIJKHUIS 1975, 1976, 1977).

Literatuur: DIJKHUIS, I. C. (1975) *Pharm. Weekblad* 110, 1177; (1976) *Pharm. Weekblad* 111, 1167; (1977) *Pharm. Weekblad* 112, 257. — Vraag 48 (1977) *Ned. T. Geneesk.* 121, 1432.

's-Gravenhage, september 1977

I. C. DIJKHUIS

Het antwoord op vraag 48 (1977) over de indicatiestelling, de interpretatie en het rendement van concentratiebepalingen van geneesmiddelen in lichaamsvloeistoffen ter ondersteuning van de farmacotherapie, bevat onzes inziens een aantal lacunes.

Ten aanzien van de in het antwoord genoemde drie situaties met betrekking tot de indicatiestelling en interpretatie moet worden opgemerkt dat de indicatie tot bloedspiegelonderzoek voor wat de voorbeelden 1 (vermoedelijke overdosering) en 2 (therapie-ontrouw van de patiënt) betreft in principe voor alle geneesmiddelen geldt; therapie-ontrouw („noncompliance”) is slechts één van de vele oorzaken voor het uitblijven van het gewenste therapeutische effect. Bij voorbeeld 3 (krachtig werkzame geneesmiddelen met een geringe therapeutische breedte) wordt gesproken van geneesmiddelen waarvan de concentratie in het bloed misschien routinematig zou moeten worden bepaald. Dat men zich in buitenlandse centra zou beperken tot fenytoïne en digoxine geldt wellicht voor een incidenteel geval, maar naar onze ervaring bepaald niet voor alle.

Bovendien moet het indicatiegebied met de volgende drie situaties worden uitgebreid: 4. bij geneesmiddelen die in combinatie worden voorgeschreven en die elkaars resorptie,

verdeling, metabolisme of uitscheiding kunnen beïnvloeden; 5. bij stoffen die intermitterend gedurende kortere tijd in relatief hoge concentraties in het bloed aanwezig moeten zijn, zoals een aantal antimicrobiële pharmaca en cytostatica; 6. in tegenstelling tot wat werd beweerd, kan het juist bij snel gemetaboliseerd wordende pharmaca zeer zinvol zijn bloedspiegels te meten, daar in een dergelijke situatie grote interindividuele verschillen kunnen optreden en daar er een actieve metaboliet in het spel kan zijn met een van de moederstof afwijkende kinetiek (zoals bij procainamide en acetylprocainamide).

In het algemeen kan nog worden opgemerkt dat het nimmer de bedoeling is, grote aantallen niet of nauwelijks geïndiceerde bepalingen te verrichten. Het is echter wél noodzakelijk dat het gespecialiseerde geneesmiddelenlaboratorium over een zo breed mogelijk scala van bepalingmethoden beschikt om in voorkomende gevallen adequate hulp te kunnen bieden. Het laboratoriumonderzoek is één van de zeer weinige mogelijkheden tot objectieve ondersteuning van de behandeling op het overigens nog zo onderontwikkelde gebied van de farmacotherapie.

De in het antwoord op vraag 48 genoemde literatuurreferenties geven inderdaad een goede indruk van de mogelijkheden op bepalingsterrein, met name in Groot-Brittannië. Ten aanzien van de situatie in Nederland zij vermeld dat in maart 1978 te Leiden een Boerhaave-cursus over deze materie zal worden gegeven.

Wij zijn het met de door de redactie geraadpleegde expert volledig eens dat indicatiestelling van het onderzoek door een deskundige dient te geschieden. Ook al valt er nog heel wat te verbeteren, zó pessimistisch over de Nederlandse situatie zijn wij toch niet, daar zich een duidelijke deskundigheid op dit gebied aan het ontwikkelen is.

Wat het rendement betreft leert de praktijk dat bij een nog steeds toenemend aantal geneesmiddelen een optimaal doseringsschema voor de individuele patiënt kan worden vastgesteld op geleide van de concentratie van het pharmacon in diens serum of speeksel. Het voordeel voor de patiënt is evident: deze maakt op deze wijze minder kans op onderbehandeling of overdosering dan met de „trial and error”-methode van medicatie. Ziekenhuisopname kan worden verkort, of zelfs vermeden indien in daarvoor in aanmerking komende gevallen bij poliklinische controle regelmatig een bloedspiegel wordt bepaald. Behalve een gunstig rendement voor de patiënt — verbetering van de behandeling — heeft dit economisch voordeel, omdat een spiegelbepaling veel minder kost dan een ligdag in een ziekenhuis.

Tenslotte moeten wij wijzen op een onjuistheid wanneer de bloedspiegelbepalingen in ons land worden vergeleken met de klinische chemie. Evenmin als in de klinische chemie is er uniformiteit van bepalingmethoden. Mede daarom is kwaliteitsbewaking noodzakelijk. Welnu, deze wordt dan ook voor een aantal belangrijke pharmaca uitgevoerd; voor thans 47 Nederlandse laboratoria is dit georganiseerd door de Apotheek Haagse Ziekenhuizen (DIJKHUIS 1976). De voornaamste anti-epileptica-centra in Nederland nemen bovendien deel aan het Quality Control Schema van de Londense klinisch farmacoloog RICHENS. Mede dank zij deze organisaties is de situatie in Europa wat betreft de betrouwbaarheid van de bepalingen bepaald rooskleuriger dan die in de Verenigde Staten (PIPPENGER e.a. 1976; RICHENS 1977).

Literatuur: DIJKHUIS, I. C. (1976) *Pharm. Weekblad* 111, 1167. — PIPPENGER, C. E., J. K. PENRY, B. G. WHITE

Leiden, september 1977

F. A. DE WOLFF
D. D. BREIMER

Het is zeer verheugend om uit de brief van de heer DIJKHUIS te vernemen dat onlangs van farmaceutische zijde een begin gemaakt is met een kwaliteitscontrole van de bepalingen van digoxine en fenytoïne in plasma; indien deze oproep ook onder de leden van andere belanghebbende klinische verenigingen verspreid was, was de slotopmerking van het redactionele antwoord anders gesteld geweest. Op het moment van het beantwoorden van de vraag was nog niet bekend of er iets in ons land bestond dat vergelijkbaar was met het destijds op grote schaal opgezette R.I.V.-programma voor de klinische chemie, inbegrepen „feed-back” over de verkregen waarden aan de deelnemers en adviezen over de standaardisering van de bepalingen. Dit laatste zal zelfs met de twee thans in het programma opgenomen pharmaca nogal wat voeten in de aarde hebben, gezien het ontbreken van handboeken, de uiteenlopende specificiteit en kwaliteit van de commerciële digoxine-„kits” (o.a. afhankelijk van het gebruikte isotoop) en de steeds groeiende ontwikkeling van de nauwkeurigheid van de fenytoïnebepaling (van spectrofotometrie en dunne-laag-chromatografie naar verschillende gaschromatografische methoden en radio-immunoassay). Het is van groot belang dat langs deze weg een bredere bekendheid aan de oproep van de heer DIJKHUIS wordt gegeven.

Het voorzichtig optimisme van collega DE WOLFF en prof. BREIMER moet helaas iets getemperd worden door de reeds terloops in het redactionele antwoord vermelde teleurstellende buitenlandse ervaringen, waarvan uitvoerig verslag is gedaan op het onlangs te Newcastle gehouden „Anglo-Scandinavian Symposium on Clinical Pharmacology”. Het uiteindelijke doel van bloedspiegelbepalingen is een meer verfijnde aanpassing van de dosis van geneesmiddelen dan door een uitsluitend klinische beoordeling van het effect mogelijk is. Of deze verfijning inderdaad in de praktijk wordt doorgevoerd is o.a. af te leiden uit de mate waarin de door de bloedspiegelbepaling verschaft informatie resulteert in doseringen in gedeelten van een tablet. Uit de door SJOQVIST gepresenteerde informatie bleek echter dat „whole-tablet bias” ondanks jarenlang voortgezette en steeds herhaalde klinisch-farmacologische instructie onveranderd is blijven bestaan. Het is mogelijk dat dit aspect zal verbeteren als de farmaceutische industrie kan worden overtuigd van het nut om bepaalde geneesmiddelen in kleinere doseringen per tablet dan de gebruikelijke af te leveren. Voor digoxine is dat in verschillende landen van Europa reeds het geval. Een soortgelijk voorbeeld werd onlangs genoemd door KOCH-WESER: Hoewel reeds jaren bekend is dat de bloedspiegel van geneesmiddelen die door acetylering worden gemetaboliseerd, zoals het door DE WOLFF en BREIMER onder (3) vermelde pharmacon procainamide (en ook hydralazine en isoniazide), ten nauwste samenhangt met de acetylatorstatus, en hoewel het bepalen hiervan betrekkelijk eenvoudig is, is gebleken dat het aantal aanvragen hiervoor zo bedroevend klein is dat het in de praktijk nauwelijks zin heeft om deze bepaling in het routinepakket op te nemen. De onder de punten 4, 5 en 6 genoemde indicatie-uitbreiding bevindt zich vooral op het grensvlak van routine en research.

Het kan zeker nuttig zijn de mogelijkheid te hebben in deze gevallen bepalingen te verrichten, als de kliniek daarom vraagt, als de relevante klinische en farmacokinetische informatie, nodig voor een juiste interpretatie van de resultaten, voorhanden is, en als het laboratorium ook inspraak heeft in de klinische toepassing van de resultaten. Zoals DE WOLFF en BREIMER terecht stellen kan dit echter nooit een routineverrichting zijn. Helaas verloopt dit proces, zoals hierboven geschetst, zelfs onder de meest ideale omstandigheden, verre van vlot. De visie van een klinisch farmacoloog als RICHENS, die zowel de supervisie over het laboratorium als over de door hem behandelde epilepsie-patiënten heeft, moet daarom helaas toch als té rooskleurig worden gekenschetst.

Zoals DE WOLFF en BREIMER opmerken kan de procedure voor sommige hydrofiële pharmaca met een klein verdelingsvolume en geringe weefselbinding vereenvoudigd worden door speekselbepalingen; de praktijk leert echter dat de grootste klinische problemen worden geleverd door pharmaca met een groot verdelingsvolume en sterke weefselbinding.

Aangezien het knelpunt — zoals ook te Newcastle gebleken is — niet ligt bij het laboratorium, maar bij de behandelend arts, is het van zeer groot belang dat de schrijvers het voornemen hebben de onderhavige problematiek in een Boerhaave-cursus aan de orde te stellen.

Orale contraceptiva bij zogende vrouwen?

Vraag 61. Is het verantwoord het gebruik van orale contraceptiva bij zogende vrouwen direct post partum te beginnen? In de moedermelk worden immers deze synthetische hormonen uitgescheiden. Zouden bijvoorbeeld oestrogenen en progestativa een onaangename invloed hebben op de baby in een latere levensfase? (Vergelijk het primaire adenocarcinoom van het clearcell-type in de vagina van jonge vrouwen na intra-uteriene expositie aan diëthylstilbestrol.)

Antwoord. Voor het verantwoord gebruik van orale contraceptiva onmiddellijk post partum zijn de volgende overwegingen van belang:

1. Wat is er bekend over de uitscheiding in de borstvoeding van de progestatieve respectievelijk oestrogene component van de pil?

2. Wat zijn de biologische effecten op de pasgeborene?

3. Remt de orale contraceptie de lactatie?

Ad 1. LAUMAS e.a. (1967) onderzochten de excretie van radio-actief norethynodrel bij 4 vrouwen en vonden 1,1% van de dosis in de moedermelk. VAN DER MOLEN e.a. (1969) vonden 0,02% van de toegediende dosis lynestrenol of van de metabolieten terug in 100 ml moedermelk. Van een dosis van 150 µg mestranol werd 0,02-0,04% gevonden in 100 ml moedermelk (WIJMENGA e.a. 1969).

Ad 2. Het is mogelijk dat contraceptieve steroïden in biologisch werkzame hoeveelheden in de moedermelk worden uitgescheiden. Daarvoor pleiten de bij zuigelingen waargenomen borstvergroting (CURTIS 1964), vaginale veranderingen (LAURITZEN 1967) en de icterus