

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten)

Pseudomonas cepacia-bacteriëmie door intraveneus toegediend fentanyl

„Met voldoening” beziet HUIZINGA (1978) in zijn commentaar op de mededeling over fentanyl-besmetting (BORGHANS e.a. 1978) „het doelmatig samenspel van wettelijke bepalingen” die de relatieve onschadelijkheid van geneesmiddelen moeten garanderen. Het artikel van CLASENER e.a. (1979) is voor ons aanleiding alsnog op het commentaar van HUIZINGA te reageren.

Voor de niet-ingewijde lezer kan de fentanyl-affaire als volgt worden samengevat:

1. Op 13 mei en 7 juni 1977 worden grote partijen fentanyl geproduceerd (charge-nummers 77E13/607 resp. 77F07/606); beide partijen blijken te zijn besmet met in alle opzichten identieke *P.cepacia*-stammen (BORGHANS e.a. 1979; SIBONI e.a. 1979). De flacons fentanyl worden al jaren door de fabrikant bereid op dezelfde wijze die nu door HUIZINGA wordt veroordeeld.

2. November-december 1977: septicemie bij 7 patiënten in Nijmegen na intraveneuze injectie van fentanyl charge 77F07/606. Een onzer (E.J.V.) verwittigt op 22 december de farmaceutische inspectie. (Kort tevoren waren de ziekenhuizen waar volgens de opiumwet-administratie van de groothandel flacons van de charge F aanwezig waren, telefonisch door deze firma benaderd met het verzoek het restant te retourneren.)

3. Maart 1978, dus 3 maanden later: 4 patiënten met sepsis in Groningen door fentanyl charge 77F07/606. „De farmaceutische inspectie werd gewaarschuwd” (CLASENER e.a. 1979).

4. 19 april 1978, weer ca. 3 weken later: de distribuerende firma vraagt nu schriftelijk aan alle apotheken om terugzending van fentanyl charge F „nadat via de opiumwet-administratie was geconstateerd dat nog flesjes in omloop moesten zijn” (HUIZINGA 1978).

Hoe kan herhaling van een dergelijke beschamende gang van zaken worden voorkomen? Ter beantwoording van deze vraag gaat HUIZINGA uitvoerig in op de verantwoordelijkheid van de apotheker voor *alle* door hem afgeleverde geneesmiddelen; hij wijst er echter op dat steriliteitscontrole van industrie-produkten weinig zin heeft — een zienswijze die wij onderschrijven. Om het dilemma van deze — wat irreëel aandoende — verantwoordelijkheid te omzeilen, geeft hij de voorkeur aan eigen productie.

Het is ons niet duidelijk waarom het moeilijker zou zijn de kwaliteit en steriliteit van industrie-produkten te garanderen dan van apotheek-produkten; dezelfde controle-procedures die volgens HUIZINGA zo zeer pleiten voor eigen productie, kunnen immers even goed in de industrie worden uitgevoerd.

Naar onze mening dient de overheid te eisen dat vóór toelating van industrieel bereide pharmaca een acceptabel protocol — waarin opgenomen de vereiste procesbewakingsmaatregelen — wordt overgelegd. De juiste toepassing van deze protocollen zou door de farmaceutische inspectie moeten worden gecontroleerd.

Het is dan niet mogelijk dat een — gerenommeerde — fabriek jarenlang flacons voor injectie vervaardigt op een wijze die nu — nadát er iets is misgegaan — door HUIZINGA onaanvaardbaar wordt genoemd. Steekproefsgewijze steriliteitscontrole van industrie-produkten door een

KNMP-laboratorium, zoals voorgesteld door HUIZINGA (o.i. een zeer slecht alternatief) is dan overbodig.

De rol van het Staatstoezicht is in het commentaar van HUIZINGA duister gebleven. Over de taak van dit orgaan bij het terugroepen van injectie-vloeistoffen uit een charge waarin contaminatie is vastgesteld, zouden wij een nadere toelichting wensen. Al met al zullen weinigen de voldoening van HUIZINGA over de huidige regelingen kunnen delen en zijn vraag: „Hoe kan herhaling worden voorkomen?” blijft ons dan ook intrigeren.

Literatuur: BORGHANS, J. G. A., M. TH. C. HOSLI, H. OLSEN e.a. (1979) *Acta path. microbiol. scand.* sect. B 87, 15. — BORGHANS, J. G. A., H. J. M. JOOSTEN en M. TH. C. HOSLI (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 1714. — CLASENER, H. A. L., P. M. WAKKERMAN, C. WOLDRING-ZWAAN (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 1167. — HUIZINGA, T. (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 713. — SIBONI, K., H. OLSEN, E. M. RAVN e.a. (1979) *Scand. J. inf. Dis.* 11, 39.

Nijmegen, juli 1979

J. G. A. BORGHANS
N. F. MULLER
E. J. VOLLAARD

In het bovenstaande „Ingezonden” constateren BORGHANS e.a. dat het hun niet duidelijk is waarom het voor de apotheker moeilijker zou zijn de kwaliteit en steriliteit van industrie-produkten te garanderen dan van de door zelf-productie verkregen preparaten. Ter verduidelijking moge ik verwijzen naar mijn destijds geschreven commentaar (HUIZINGA 1978): „Bij zelfproductie kunnen tijdens het bereidingsproces controles worden ingebouwd, waardoor de eindcontrole kan worden vereenvoudigd (procescontrole).” Dit geldt voor het bereiden van alle geneesmiddelvormen, voor steriele geneesmiddelvormen geldt dit in het bijzonder.

Bij de in de farmacie als maximaal aanvaarde contaminatiegrens van 1 op 10^6 eenheden is het bij toepassing van de gebruikelijke steriliteitscontrole-technieken niet mogelijk een contaminatie uit te sluiten. In een artikel „Sterility tests and sterilization chapters”, welke tests zullen worden opgenomen in de in bewerking zijnde 20e uitgave van de Amerikaanse farmacopee, schrijft BANES (1978): „However, USP does not advocate or advise that all lots of sterilized articles be subjected to examinations in which samples are with-drawn and tested for sterility prior to release of the lot for distribution. We recognize that some validated sterilization systems provide a higher order of assurance that every unit is probably sterile than the assurance provided by testing selected units for sterility. In such instances, sterility testing would be a wasteful redundancy.” BORGHANS e.a. onderschrijven trouwens mijn zienswijze, „dat steriliteitscontrole van industrie-produkten weinig zin heeft”.

Ik schreef in het bovengenoemde Commentaar dat de doelmatigheid van een steekproefcontrole door het Laboratorium der Nederlandse Apothekers zou kunnen worden verhoogd als het mogelijk zou blijken tot een nauwere relatie te komen tussen de fabrikanten en de beroepsorganisatie van de apothekers. De beroepsorganisatie zou dan wellicht kennis kunnen nemen van de gegevens van de procescontrole, waarna, bijv. door publikatie van de charge-nummers in het beroepsorgaan, de apotheker een gro-

tere zekerheid zou hebben ten aanzien van de steriliteit van de door hem af te leveren, niet door zelfproductie verkregen, produkten.

Wat de taak van het Staatstoezicht betreft het volgende: Degene die een farmaceutisch produkt in de handel brengt, is primair voor dat produkt verantwoordelijk. Indien na aflevering blijkt dat een bepaalde charge niet aan de gestelde kwaliteitseisen voldoet, dient de charge uit de handel te worden teruggetrokken.

Van een ernstige klacht over een afgeleverd farmaceutisch produkt moet terstond schriftelijk kennis worden gegeven aan de Hoofdinspecteur voor de geneesmiddelen. Dit opent voor het Staatstoezicht de mogelijkheid een onderzoek in te stellen waarbij een belangrijke rol speelt of de door de fabrikant of zijn vertegenwoordiger getroffen maatregelen om de charge te blokkeren en de afnemers te informeren, adequaat worden geacht. In het geval van de fentanyl-injectievloeistof zijn de door de fabrikant eind december 1977 genomen maatregelen door de Inspectie als afdoende aanvaard, terwijl achteraf helaas is gebleken, dat de berichtgeving van de importeur — door menselijke tekortkomingen — niet alle afnemers heeft bereikt. Toen dit in april 1978 bekend werd is, in overleg met de Inspectie, een nieuw schriftelijk bericht aan *alle* gevestigde apothekers en ziekenhuizen verzonden. Wanneer blijkt dat de fabrikant of zijn vertegenwoordiger niet bereid is de aanwijzingen van de Inspectie op te volgen, zal het Staatstoezicht met maatregelen ingrijpen.

Tenslotte nog een enkele opmerking over de toelating van industrieel bereide geneesmiddelvormen. Indien het nieuwe produkten betreft is de door BORGHANS e.a. gemaakte opmerking over het beoordelen door de Overheid, i.c. het College ter beoordeling van geneesmiddelen, van een protocol van controle-procedures van de fabrikant juist. Fentanyl-injectievloeistof (RVG 04748) is echter een oude, nog niet definitief beoordeelde farmaceutische specialité, die in het kader van het overgangsbeleid is toegelaten. Bij het onderzoek dat door de Inspectie werd ingesteld, werd ook aan de in het desbetreffende registratiedossier neergelegde kwaliteitseisen grote aandacht besteed.

Literatuur: BANES, D. (1978) *J. par. Drug Ass.* 32, 199.
— HUIZINGA, T. (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 1713.

Groningen, oktober 1979

T. HUIZINGA

ELISA

Wij mogen de schrijvers VAN LOON en VAN DER VEEN (1979) erkentelijk zijn voor hun Commentaar over de plaats van ELISA in het serologisch onderzoek. Ondanks alle beloften die ELISA inhoudt, is het van belang te wijzen op de problemen bij de praktische uitvoering. Tijdens ELISA-onderzoek in ons laboratorium bleek eveneens de hechting van antigenen aan kunststofkommetjes veel problemen te geven. Hierdoor bleek een ELISA voor antistreptolysinebepaling niet reproduceerbaar.

Het algemene probleem van de schrijvers tenslotte kan men op de door hen aangegeven wijze nauwelijks oplossen. Voor de met ELISA vergelijkbare radio-immuno-assay (RIA) bestaan al jaren voortreffelijke kant en klaar uitrustingen door sommige industrieën vervaardigd, ook ten behoeve van de serologische diagnostiek. Met name is voor de bepaling van hepatitisantigenen en -antistoffen door de industrie baanbrekend werk verricht. Ook een door de in-

dustrie ontwikkelde ELISA-bepaling voor HBsAg ziet er veelbelovend uit. Het zou onverstandig zijn om deze kant en klaar uitrustingen als „aanvulling” op de ontwikkelingshulp naar laboratoria in de ontwikkelingslanden te verwijzen. Waarom hebben bijv. laboratoria in de ontwikkelingslanden per definitie weinig faciliteiten? Om vervolgens de algemene laboratoria te vragen zelf de methoden van ELISA te ontwikkelen gaat ons te ver en het is niet in het belang van de kwaliteitsbewaking. Het kwaliteitscontrole-onderzoek in een aantal Nederlandse laboratoria voor microbiologie en serologie heeft aangetoond dat juist de eigen ontwikkelde methoden nogal wat verschillen in titerbepaling van antistoffen te zien gaven. Jammer dat de schrijvers dit aspect niet in hun beschouwingen hebben betrokken. Bovendien ontbreekt het in de algemene laboratoria meestal aan tijd, mankracht en financiën om de benodigde antigenen, antisera of conjugaten zelf te bereiden. Deze bereiding zou eveneens kostenverhogend werken op de gezondheidszorg. In vele gevallen kan men na een goed opgezet, vergelijkend kwaliteitscontrole-onderzoek uitstekend gebruik maken van door de industrie bereide antigenen, antisera of conjugaten en zelfs van kant en klaar uitrustingen. In de Verenigde Staten bestaat sinds jaren een vergelijkend kwaliteitscontrole-onderzoek van door de industrie bereide produkten voor serologisch onderzoek onder supervisie van de Food and Drug Administration.

Wil het routine-onderzoek met name ook voor ELISA veelbelovend zijn, dan dient aan een aantal voorwaarden te worden voldaan:

- uitwisseling van onderzoekstechnieken tussen de algemene laboratoria, zo mogelijk gebaseerd op de richtlijnen in de *Manual of clinical immunology* van ROSE e.a. (1976);
- uitwisseling van standaard-antigenen en -(anti)sera onder meer in goed opgezette kwaliteitscontroleprogramma's. Het RIV en de goed uitgeruste universiteitslaboratoria kunnen hierbij als referentie of zelfs als supervisor dienen;
- centralisatie van weinig aangevraagde serologische bepalingen (histoplasmose) of zeer bewerkelijke onderzoeken in laboratoria die daarvoor de ervaring en de uitrusting hebben;
- kwaliteitscontrole en registratie van commercieel bereide serologische produkten voor toepassing in algemene laboratoria.

Het lijkt ons dat een juiste kwaliteitsbewaking met deze voorwaarden gediend is.

Literatuur: LOON, A. VAN en J. VAN DER VEEN (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 1607. — ROSE, W. R. en H. FRIEDMAN (1976) *Manual of clinical immunology*. American Society of Microbiology.

Breda, september 1979

F. TH. C. WILLEMS

Ook ons is bekend dat door enkele industrieën goede kant en klaar uitrustingen voor serologisch onderzoek worden vervaardigd, in het bijzonder voor de bepaling van hepatitis-antigeen en -antistoffen. Dit hebben wij zeker niet willen ontkennen; integendeel, onze eigen ervaringen bevestigen dit. Waar het ons echter wel om gaat, is dat laboratoria die deze produkten gebruiken, in staat moeten zijn — zowel qua kennis als uitrusting — zich een volledig beeld te vormen van de kwaliteiten van deze produkten ten einde een juiste interpretatie te kunnen geven aan de ermee verkregen resultaten. Zeker indien het een relatief kwetsbare, recente techniek als ELISA betreft. Met het bijgevoegde gebruikersvoorschrift kan veelal niet worden volstaan. Wij achten het dan ook noodzakelijk dat labora-