

inclusief die van Sarva-Syntex zelf, blijkt dan ook een volledige overeenstemming van naproxen en naproxen-Na in alle biofarmaceutische, farmacokinetische én farmacodynamische (analgetische enz.) eigenschappen.

Naproxen en Femex vormen dan ook een wel zeer treffend voorbeeld van hoe het met de naamgeving niet moet.

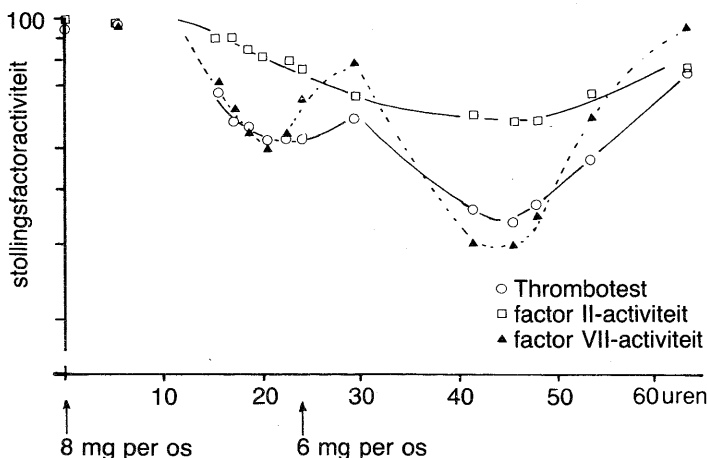
Rotterdam, oktober 1984

PH. JACOBS

## Heel Nederland voor trombosebehandeling aan fenprocoumon? Het computersimulatie-model als hulpmiddel

Wij onderschrijven ten volle de argumentatie van Van Boxtel en Vreeken dat een model toetsing behoeft, wil het zijn relatie met de werkelijkheid onderbouwen.<sup>1</sup> Het ponen van een model, theorie of hypothese nodigt uit tot toetsing. Hoewel pas bij een beperkt aantal patiënten beproefd, wijzen de resultaten van onze toetsing op de juistheid van het model in zijn algemeenheid. Bij een patiënte, reeds drie jaar onder acenocoumarol-antistolling, werden bijv. gedurende een doseringsinterval de volgende waarden voor factor VII gevonden: 24, 29, 20 en 25% van normaal op de tijdstippen 0, 4, 18 en 24 uur na inname. De overeenkomstige plasmafactor II-gehalten waren: 26, 25, 27 en 26% van normaal. De bevindingen bij een vrijwilliger die op twee achtereenvolgende dagen acenocoumarol tot zich nam, tonen eenzelfde patroon (figuur).

Het onderscheid dat door de auteurs gemaakt wordt tussen mechanische en empirische modellen, is niet geheel duidelijk. Deductie van empirische gegevens ligt onzes inziens ten grondslag aan elk model. Zo ook bij ons model om het verloop van de stollingsfactoren te simuleren, te weten het kinetische gedrag van zowel het anticoagulans als van de individuele stollingsfactor.<sup>2</sup> De samenhang tussen beide is de beschrijving van de wederzijdse beïnvloeding volgens de Michaelis-Menten-kinetiek of de Hill-relatie, maar deze vindt vooralsnog geen ondersteuning uit de empirie. De auteurs veronderstellen dat het empirische model van Nagashima et al. een betere keuze zou zijn geweest om het gedrag van de stollingsfactoren te simuleren.<sup>3</sup> Hierin wordt het verband tussen concentratie en effect van anticoagulantia bepaald op geleide van de verandering in stolactiviteit van het bloed door het staken van de antistollingsmedicatie. De stolactiviteit van het bloed zoals



Het verloop in de tijd van de plasma-activiteit van de factoren II en VII en van de Thrombotest na orale toediening van acenocoumarol aan een proefpersoon.

bepaald met de bekende tests (Thrombotest, Quick-test), is echter een ongedefinieerde grootheid, want eenzelfde verlenging van de stollingstijd kan in het ene geval het gevolg zijn van een factor II-tekort en in het andere van een factor VII- of X- of IX-tekort. Het Nagashima-model lijkt dus een empirisch model. Daarbij komt nog dat diverse auteurs bij analyse volgens het Nagashima-model onze voorspellingen meer dan bevestigen.<sup>3,4</sup>

Het belang van proteïne C als endogene antitrombotische factor wordt meer en meer duidelijk. Evenals factor VII is proteïne C gekenmerkt door een korte  $T_{1/2}$ ; indien de synthese van proteïne C op dezelfde wijze door cumarine-derivaten wordt beïnvloed als de stollingsfactoren – en niets wijst op het tegendeel<sup>5</sup> – dan geldt ten aanzien van proteïne C hetzelfde als door ons is gesteld ten aanzien van factor VII.

Is er wel een verband te leggen tussen de geponeerde fluctuaties over een 24-uursperiode en een instabiele antistolling vragen de auteurs zich af. De beoordeling van de mate van antistolling wordt gedaan op grond van een momentopname binnen het 24-uursgebeuren. Valt het moment van meten „ongunstig” binnen de 24-uursschommelingen (zie de figuur) dan kan dit aanleiding geven tot het oordeel „te diepe” of „te weinig” antistolling bereikt.

Overigens verbaast het ons ten eerste hoe hardnekkig een eenmaal gepostuleerde hypothese standhoudt. Wij doelen hier op de opvatting dat actieve metaboliëten van acenocoumarol een bijdrage aan het therapeutische effect zouden leveren.

### LITERATUUR

- 1 Boxtel CJ van, Vreeken J. Heel Nederland voor trombosebehandeling aan fenprocoumon? Het computersimulatiemodel als hulpmiddel. Ned Tijdschr Geneeskd 1984; 128: 1577-9.
- 2 Thijssen HHW, Hemker HC. Orale antistollingsbehandeling; welk anticoagulans? Ned Tijdschr Geneeskd 1984; 128: 1559-63.
- 3 Nagashima R, O'Reilly RA, Levy G. Kinetics of pharmacologic effects in man: the anticoagulant action of warfarin. Clin Pharmacol Ther 1969; 10: 22-35.
- 4 Jähnchen E, Meinertz T, Gilfrich H, Groth U, Martini A. The enantiomers of phenprocoumon: pharmacodynamic and pharmacokinetic studies. Clin Pharmacol Ther 1976; 20: 342-9.
- 5 Broekmans AW, Bertina RM, Loeliger EA, Hofmann V, Klingeman HG. Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. Thromb Haemost 1983; 49: 251.

Maastricht, oktober 1984

H.H.W. THIJSSSEN  
H.C. HEMKER

Uit de ingezonden reactie van H.H.W. Thijssen en H.C. Hemker op ons artikel moet geconcludeerd worden, dat we het eigenlijk in grote lijnen eens zijn. Om verder uit te weiden over het feit dat deductie van empirische gegevens nu juist niet kenmerkend is voor een empirisch model, is dan ook niet zo relevant meer. Wel moet ons van het hart dat de twee voorbeelden van toetsing die nu door de schrijvers worden gegeven in essentie alleen waarnemingen zijn, zonder dat het te toetsen model zelf aan de orde is. Ten aanzien van de actieve metaboliëten van acenocoumarol willen we er nog op wijzen dat het hier niet gaat om een hypothese, maar om in de literatuur gepubliceerde bevindingen.<sup>1</sup>

Dat we het eens zijn over de noodzaak van modelverificatie is echter het belangrijkste.

### LITERATUUR

- 1 Dieterle W, Faigle JW, Montigel C, Sulc M, Theobald W. Biotransformation and pharmacokinetics of acenocoumarol (Sintrom) in man. Eur J Clin Pharmacol 1977; 11: 367-75.

Amsterdam, oktober 1984

C.J. VAN BOXTEL  
J. VREEKEN