



Al werkt de Tox nog zo snel, een NVK-FAZer vindt hem wel!

Donald R.A. Uges, ziekenhuisapotheker
Academisch Ziekenhuis Groningen,
hoogleraar klinische en forensische
toxicologie.

Toxicologie is de leer van de vergiften. Er zijn echter oneindig veel vergiften in even zoveel situaties. De toxicologie is daarom verdeeld in diverse aandachtsgebieden. Voor de ziekenhuisapothekers en toxicologisch-farmaceutische analisten in ziekenhuis-apotheken gaat het voornamelijk om de klinische toxicologie. Daarnaast houden zij zich op kleinere schaal bezig met de farmaceutische toxicologie (nieuwe eigen bereidingen), milieu toxicologie en gerechtelijke toxicologie.

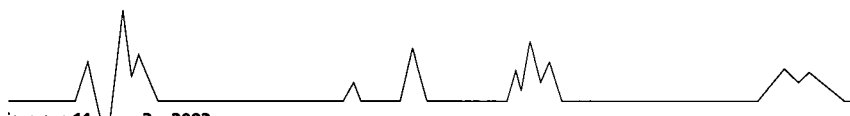
Voor de Tweede Wereldoorlog werden in bijna iedere Nederlandse (openbare) apotheek toxicologische bepalingen uitgevoerd. Thuis heb ik kopieën van uitslagen van ondermeer analyses in urine en melk, arseen in rattenkruit en behangselijm. (Analyserapporten werden met kroontjespen met zwarte inkt op schrijfpapier geschreven. Op de nog natte tekst werd wit vloeipapier gelegd. Beide velletjes werden in een pers geplaatst. De natte inkt werd daarna als kopie zichtbaar op het doorschijnend vloeipapier). In de vijftiger jaren werden in de ziekenhuisapotheek veel bepalingen uitgevoerd met kleurreacties en later ook met UV-spectrometrie. Salicylaten, sulfonamiden, zware metalen, koolmonoxide, alcohol en kinidine (fluorimetrie) werden regelmatig bepaald. Een zeer belangrijke uitvinding was de dunnelaagchromatografie (DLC). Deze is lange tijd dé analyse techniek bij uitstek geweest. Ik herinner me als student en als ziekenhuisapotheker-in-opleiding de eindeloze alkalische en zure extracties van urine en later ook serum door de toxicologisch analisten, gevolgd door dunnelaagchromatografie. Daarna werden samen

met de ziekenhuisapotheker de platen gesprayd. De diagnoses, voorspellingen en therapieën werden gebaseerd op de kleur en grootte van de gevormde vlekken.

In de apotheek van het Academisch Ziekenhuis Utrecht was men al begin zeventiger jaren met gaschromatografie (GLC) begonnen. In Groningen hebben Piet Bouma en ik in 1975 als eersten in een Nederlands ziekenhuislaboratorium de HPLC geïntroduceerd. De snelle bepaling van clonazepam in serum met een bepalingsondergrens van 5 tot 10 µg/L deed iedereen versteld staan. In dat jaar hebben we ook een atoomabsorptiespectrofotometer in ons laboratorium gekregen. In de tweede helft van de zeventiger jaren waren er in Nederland een paar expertisecentra, GLC in het AZU, DLC in de Apotheek Haagse Ziekenhuizen, HPLC in het AZG, DOA in Amsterdam en farmacokinetiek in Nijmegen.

Een paar jaar daarna importeerde ik de eerste haemaglutinatie-inhibitie testen uit Amerika, waarmee we eenvoudig opiaten, amfetaminen, benzoylcegonine, cannabinoïden en methadon in urine konden aantonen. Deze testen werden in de tachtiger jaren vervangen door immunoassay's. EMIT® zag je in het begin voornamelijk in Utrecht, Nijmegen en Amsterdam. Groningen is altijd verbonden geweest met de stormachtige ontwikkeling van Abbott's FPIA (TDx en AxSYM®). Ondanks dat enkele laboratoria eind tachtiger jaren met GC-MS waren begonnen, was de explosieve groei van de HPLC niet meer tegen te houden. De eerste filter-UV detectoren werden langzamerhand vervangen door multiwave, later door diode-array en nu in de eenentwintigste eeuw geleidelijk door MS-MS detectoren. Het STIP systeem, van onze collegae uit Den Bosch, een combinatie van HPLC-DAD-bibliotheek, is een belangrijke ontwikkeling voor de Nederlandse klinische toxicologie

en wordt nu door de meesten van ons routinematig toegepast. In de nieuwe Clarke (Ed 3.) heb ik dit systeem ook opgenomen. Welke technieken zullen onze ziekenhuisapotheek-laboratoria over 5 à 10 jaar hebben? Ik verwacht een GC (MS) voor vluchtige stoffen (alcoholen) en voor de identiteit van 'moeilijke' toxenen, een paar LC-MS/MS apparaten voor de kwantificering voor TDM en toxicologie, immunoassay's voor enkele grote series van bepalingen (chemotherapeutica, HIV-middelen), on-spot screeningstesten voor enkele drugs en in enkele centra ICP(-MS) voor (zware) metalen. De bundeling van kennis en ervaring van de farmaceutische analisten door de oprichting en het bestaan van de NVK-FAZ is heel belangrijk voor de Nederlandse ziekenhuis farmacie. Immers de ziekenhuisapotheker wordt steeds meer een farmacotherapeut, kineticus, patient-oriented pharmacist aan het bed van de patiënt en zal (helaas?) steeds verder van de chemische analyses komen te staan. Het is de kracht van de Nederlandse ziekenhuisapothekers en de leden van de NVK-FAZ op tijd te hebben ingezien dat beiden elkaar nodig hebben, elkaar aanvullen en samen een team vormen, met ieder zijn expertise, kennis en ervaring. Zover ik weet staat in geen enkel land de klinische toxicologie op zo'n hoog niveau als in Nederland. De enorme kundigheid en inbreng van de farmaceutische toxicologische analisten wordt helaas veelal onderschat. Hoeveel moeite had ik niet om de functieanalisten in mijn ziekenhuis te overtuigen van het grote verschil tussen medisch laboranten bij de klinische chemie en de HLO-chemische analisten in een klinisch farmaceutisch laboratorium. Immers, in een klinisch chemisch laboratorium doen de nachtdienstlaboranten de eenvoudige, chemische analyses op volledig geautomatiseerde analysers,



moeilijke zaken zijn voor overdag in speciële laboratoria. De chemisch toxicologische analist moet 's nachts een groot aantal, weinig geautomatiseerde analyses alléén uitvoeren, inzicht hebben in structuur van het molecuul, creatief en inventief zijn en trouble shooting kunnen doen. De uitdagingen komen voor hem vooral 's nachts!

Ik had het over samenwerking, symbiose. Natuurlijk moeten de ziekenhuisapothekers enig verstand en inzicht hebben in de mogelijkheden en beperkingen van de toxicologische bepalingen. Vandaar dat de cursus klinische toxicologie onmisbaar voor hen is. Maar evenzo dient de klinisch farmaceutische analist basale kennis van en inzicht te hebben in de toxicologie, farmaco- en toxicokinetiek en de mogelijkheden en beperkingen van de behandeling van patiënten. De komende jaren verwacht ik een verschuiving van de klassieke vergiftigingen naar de iatrogene intoxicaties. Patiënten worden steeds ouder en ernstige patiënten worden langer in leven gehouden, dankzij intense far-

macotherapie. Ondanks de meer geprotocolleerde geneeskunde zullen we sneller op de hoogte worden gebracht van mogelijke interacties en fouten, die iatrogene vergiftigingen kunnen veroorzaken. Het zal echter niet alleen ondanks, maar waarschijnlijk ook dankzij, deze protocollen zijn dat zich meer problemen zullen voordoen. Immers artsen en verpleegkundigen zullen dan minder kritisch nadenken en alert zijn, alvorens te handelen. Dit gevaar loert niet alleen op de klinische afdeling maar ook bij ons in de apotheek en in het laboratorium. Mr. Murphy is gek op onnadenkende mensen die op de automatische piloot werken! Deze verschuiving naar de iatrogene intoxicaties brengt met zich mee dat TDM en klinische toxicologie nog meer met elkaar zullen worden verweven en wij in het laboratorium meer rekening moeten gaan houden met de genetische aanleg van de patiënt (CYP-status) en meer actieve metabolieten moeten gaan bepalen dan tot nu toe. Naast deze iatrogene vergiftigingen zal de toename – zowel in activiteit,

soorten en aantallen – van designer drugs ons analytisch en toxicologisch op de proef gaan stellen.

Het valt tenslotte ook te verwachten dat de uitbreiding van de Europese Gemeenschap met landen in het Oosten, de eerste jaren gepaard zal gaan met het aanbod van voor ons vreemde of oude giftige stoffen. Hierbij denk ik aan barbituraten, landbouwgiften en andere "rape, of knock-out drugs".

De eerder genoemde combinatie, aanvulling en samenwerking tussen apothekers en analisten maken dat de klinische toxicologie en therapeutische drug monitoring uit het kleine Nederland een groot aanzien genieten buiten ons land. Hiervan profiteren niet alleen de patiënten, maar ook de Nederlandse ziekenhuisfarmacie en de NVK-FAZ. Hieruit zullen we onze kracht kunnen en moeten halen en zullen we nog jaren voor onschatbare waarde zijn voor de gezondheidszorg. Dat dit nummer van Extract aan de toxicologie is gewijd, is dan ook vanzelfsprekend, maar eveneens zeer verstandig!