



Opgemerkt

Bepaling van plasmaspiegels van geneesmiddelen: zin en onzin

D.R.A. Uges, ziekenhuisapotheker

De auteur:

De auteur is ziekenhuisapotheker en plv. Hoofd Apotheek Academisch Ziekenhuis Groningen.

Hij is klinisch en forensisch toxicoloog, vast gerechtelijk deskundige, privédocent criminalistiek en forensische geneeskunde. Hij is hoofd van het laboratorium van de apotheek. Dit laboratorium houdt zich bezig met farmaceutische controle van geneesmiddelen, "therapeutische drug monitoring", toxicologie en toegepast (klinisch) geneesmiddelonderzoek.

Samenvatting:

Therapeutic drug monitoring (T.D.M.) is het optimaliseren van geneesmiddeldoseringen d.m.v. het op vastgestelde tijdstippen bepalen van geneesmiddelconcentraties in bloed of serum (bloedspiegels). Door de ontwikkeling van de immunoassay's en de chromatografie (met name de HPLC) heeft de TDM een grote en snelle ontwikkeling doorgemaakt. Naast het betrouwbaar bepalen van de geneesmiddel serumconcentraties is de farmacokinetische berekening en de interpretatie een onlosmakelijk en onmisbaar onderdeel van de TDM. Tegenwoordig zien we dan ook dat de accenten in de TDM zich steeds meer verschuiven van puur analyse naar een combinatie van bepalen en interpretatie. De interpretatie en het geven van adviezen in de TDM behoort ondermeer in te houden: de beoordeling van de indicatiestelling van de aanvraag, de keuze van de analysetechniek, beslissen tot cito-behandeling, het geven van doseringsadviezen (toedieningswijze, dosis en frequentie) en komen tot mogelijke oorzaken van afwijkende serumconcentraties (therapietrouw, toedieningsvorm, resistentie, afwijkende kinetiek).

Inleiding:

De meeste geneesmiddelen worden toegediend aan de hand van vaste doseringen vermeld in de bijsluiter, leerboeken, handboeken of schema's, welke op de afdelingen aanwezig zijn. Sterk werkzame stoffen worden veelal op lichaamsgewicht, beter nog "lean body mass" of lichaamsoppervlakte gedoseerd. Bij nierfunctiestoornis wordt veelal gebruik gemaakt van nomogrammen of tabellen, uitgaande van de kreatinine klaring.

Aan het eind van de zestiger jaren kwam

men tot de ontdekking dat de dosering van een aantal geneesmiddelen beter aan de hand van bloedspiegels zou moeten worden bijgesteld. [1] Geheel nieuw was dit niet, want al voor de tweede wereldoorlog zijn al artikelen verschenen waarin wordt aanbevolen bromidedoseringen aan de hand van serumspiegels bij te stellen.

Zeker de ontwikkeling van de chromatografie, met name de HPLC [2] en de immunoassay's (radio-immunoassay's, enzymimmunoassay EMIT^R en de fluorescentie-polarisatie-immunoassay TDx^R) en de toegenomen kennis betreffende de farmacokinetiek hebben de bepalingen van plasmaspiegels enorm doen toenemen. Deze betere analyse methode en vergrote kennis van de farmacokinetiek en dynamiek alsmede de invoering van Good Laboratory Practice (GLP) hebben de kwaliteit van de bloedspiegelbepalingen sterk verbeterd. [3] Ook de stormachtige ontwikkeling van de micro-electronica (m.n. de computers) moet hier worden genoemd. Hiermee worden zowel de statistische en kinetische berekeningen, als de kwaliteitscontrole pas echt goed mogelijk. Als ik hier over bloedspiegels spreek dan zijn dit in de praktijk bijna altijd plasma- of serumspiegels. Tegenwoordig spreken we over TDM (Therapeutic Drug Monitoring) in plaats van bloedspiegelbepalingen van geneesmiddelen. Het is niet altijd zo dat bloedspiegels spiegelen wat we wensen en zeker zijn bloedspiegels niet "spiegelglad". Het verschil tussen plasma- en serumspiegels is meestal verwaarloosbaar. [4] Plasmaspiegels hebben het voordeel van grote opbrengst uit bloed, minder kans op hemolyse en aanvankelijk minder nastollen. Serum heeft als voordeel dat men geen interacties heeft met het anticoagulans in de afnamebuis, is goedkoper en serum kan niet meer na enkele dagen gaan stollen. Het anticoagulans (meestal heparine) kan sommige stoffen (zoals gentamicine) in vitro van de eiwitten verdringen. De toegenomen vrije fractie van het geneesmiddel kan dan in de ery's terecht komen, die bij het centrifugeren worden verwijderd, zodat een te lage plasma-concentratie wordt gemeten. Een andere ongelukkige fout is als een lithium-heparinebuis wordt genomen bij de bepaling van lithium. Ciclosporine bindt zich aan het kunststof van de infuus-slang. Zelfs na 12 uur spoelen met zout en/of glucose komt het er niet vanaf. Als we dan vervolgens bloed uit deze slang opzuigen, dan trekt het bloed wel



de ciclosporine van de wand met als gevolg dat we een schijnbare te hoge ciclosporine concentratie vinden. De keuze om volbloed te nemen is niet vrij. Immers sommige stoffen zitten voornamelijk in de ery's (bv. metalen) of hebben een wisselende verhouding ery's/plasma. Bij ciclosporine A is de verhouding bloed/plasma ook nog afhankelijk van de temperatuur, waarbij het bloed wordt afgecentrifugeerd. Bij de bepaling van ciclosporine zijn we overgegaan van heparine naar EDTA als anticoagulans om microstolseltjes in het monster te voorkomen.

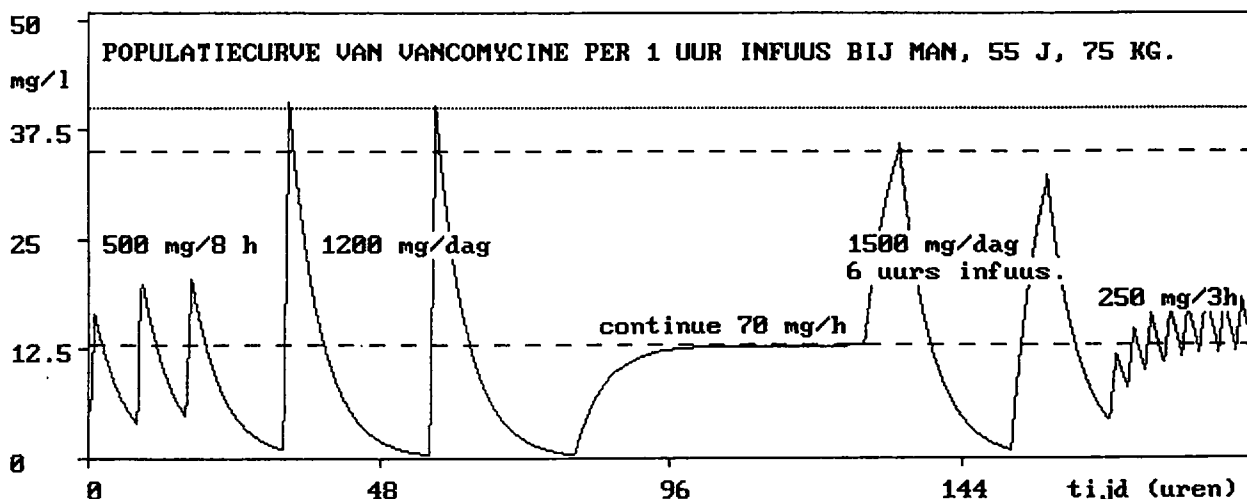
Voorwaarden voor TDM: [5]

De dosering aan te passen aan de hand van serumconcentraties heeft alleen zin als:

1. Er een relatie bestaat tussen serumconcentraties en effect (dit is bijvoorbeeld niet het geval bij valproïnezuur, waarvan het effect nauwlijkt t.o.v. aan de serumspiegel. Toch wordt dit geneesmiddel, mijns inziens, nog teveel bepaald. Daarentegen is het toxische effect van flucytosine (Ancotyl^R) op het beenmerg duidelijk serumconcentratie afhankelijk, maar wordt de bepaling van de flucytosine serumspiegel te weinig aangevraagd).

2. Er een voorspelbare relatie bestaat tussen serumconcentratie en dosering (aminoglycosiden, zoals gentamicine, tobramycine).
3. Er voldoende ervaring en kennis aanwezig is om de gemeten spiegels juist te interpreteren (theofylline).
4. De gevonden serumconcentraties betrouwbaar en van vereiste kwaliteit zijn (GLP).
5. Er goede informatie bestaat over dosering, toedieningswijze, tijdstip van toediening, tijdstip van monstername en relevante gegevens van de patiënt, zoals nier- en leverfunctie, gewicht, etc.
6. De juiste component wordt bepaald (actieve metaboliet [hydroxycarbamazepine als metaboliet van oxcarbazepine = Trileptal^R], vrije fractie [fenytoïne bij nierfunctiestoornis] of stereo-isomeer [verapamil = Isoptin^R]).
7. Er een goede indicatie bestaat voor TDM.

Deze punten lijken allemaal vanzelfsprekend. Helaas blijkt maar al te vaak dat hier echter niet aan wordt voldaan. Enkele voorbeelden:



* Figuur 1 laat zien dat dezelfde vancomycine concentratie (12,5 mg/l) verschillende interpretaties te weeg kan brengen, afhankelijk van het tijdstip na start van de behandeling en het tijdstip na inname van de medicatie.

* Een arts had een dalspiegel van gentamicine aangevraagd. Helaas kwam de analist na de medicijnverpleegkundige in plaats van er vóór en werd de op het aanvraagbriefje vermelde "dalspiegel" "topspiegel". In verband met de schijnbaar hoge

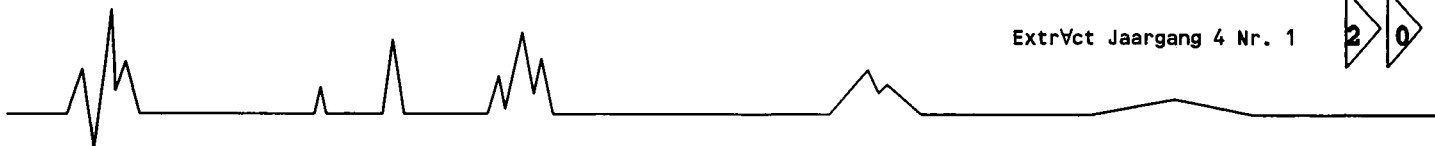
concentratie werd de medicatie ten onrechte gehalveerd (60 mg i.p.v. 120 mg, zie figuur 2). Noot: een dalspiegel is de concentratie in het bloed, afgenomen juist voor een nieuwe toediening van het geneesmiddel; een topspiegel, ongeveer een uur na gift.

* Een arts wil alleen maar weten of zijn patiënt zijn maprotiline [Ludiomil^R] wel slikt. Hij vraagt een snelle bepaling aan op het gebruik van tricyclische antidepressiva. Maprotiline is echter een tetracyclisch antidepressivum waarop een immunoassay nauwelijks reageert. Gevolg: de patiënt wordt ten onrechte beschuldigd van therapie-ontrouw. Een HPLC bepaling had dit kunnen voorkomen.

Wanneer is TDM geïndiceerd en zinvol?:
[6]

1. Als aan de voorwaarden die hierboven staan vermeld is voldaan.

2. Het geneesmiddel heeft een kleine therapeutische breedte waarbij over- of onderdosering ernstige gevolgen kan hebben (ciclosporine, aminoglycosiden).
3. De concentratie waarbij enzymverzadiging optreedt ligt in het therapeutisch gebied (fenytoïne, theofylline). Dit wil zeggen, dat als de dosering iets wordt verhoogd, de lever de afbraak niet meer aan kan. Dit heeft als gevolg, dat dan een dosis toename van b.v. slechts 10 % een concentratie verdubbeling en dus vergiftiging kan veroorzaken.
4. De juiste dosering is niet af te lezen aan het klinisch effect. (bv. over- en onderdosering van anti-epileptica kan convulsies tot gevolg hebben, evenzo bij anti-arritmica, de arritmieën).
5. Er zijn grote inter- en intra-individuele verschillen in kinetiek (theofylline, lithium), maar ook bij "poor metabolizers", die een aantal



stoffen slechts zeer langzaam kunnen afbreken of nauwelijks kunnen omzetten in actieve of anders werkzame metabolieten. Hierbij kunnen we te maken hebben met een diversiteit aan enzymsystemen. Een voorbeeld is de omzetting van de noradrenaline-uptakeremmer amitriptyline [Tryptizol^R] en haar metaboliet de serotonine-uptakeremmer nortriptyline.

6. Een intoxicatie wordt vermoed of kan niet worden uitgesloten. [7]

7. Het te mogen verwachten klinisch effect blijft uit of is juist sterk door:

- a. afwijkende kinetiek of kinetiek afhankelijk van ziekte (flecainide = Tambocor^R); [8]
- b. kinetische interacties: enzyminductie (fenobarbital) of inhibitie (cimetidine = Tagamet^R);
- c. vergissing of verwisseling (door arts, apotheker, verpleegkundige, patiënt);
- d. resistentie (coumarines, micro-organisme); gewenning (benzodiazepinen)
- e. verkeerde diagnose, derhalve verkeerde therapie;
- f. therapietrouw, verslaving, eigen medicatie.

ad. 7) Acenocoumarol (Sintrom^R) is hierbij een goed voorbeeld. Normaliter zullen patiënten op Sintrom altijd op stollingstijd worden ingesteld en niet op acenocoumarolspiegel. Echter patiënten, die ondanks hoge dosering, niet goed ontstold kunnen worden, kunnen m.b.v. een acenocoumarolspiegel worden ingedeeld in 3 groepen:

- 1) geen therapie-trouw,
 - 2) absorptie problemen,
 - 3) resistentie (geen vitamine K afhankelijke stollingsstoornis).
- Bij geen therapietrouw zal geen of nauwelijks acenocoumarol worden aangetoond. Bij absorptieproblemen is de acenocoumarolspiegel wel aantoonbaar, maar subtherapeutisch en bij resistentie vindt men een hoge spiegel zonder effect.

Bij patiënten die bij een lage dosering blijven bloeden, valt te denken aan interacties (salicylaten) of het slikken van de medicatie van familie of kennissen (acenocoumarol, fenprocoumon).

Dit artikel wordt ook in "Analyse" gepubliceerd. Onze dank aan de redactie van "Analyse", die geen bezwaar had tegen gelijktijdige publicatie in "Extract".

Deel II verschijnt in Extract jaargang 4 nr 2.