



De achtergrond van het analyseresultaat

verslag themamiddag NVK-FAZ

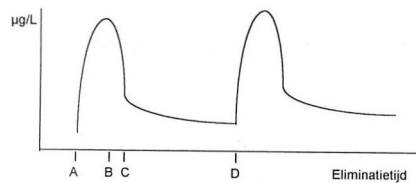
Rob Kaletzky en Rick Langen.
TweeSteden ziekenhuis vestiging
Tilburg.
Dr. Deelenlaan 5
5042 AD Tilburg.

Op 27 mei jl werd door de activiteitencommissie voorafgegaan aan de algemene ledenvergadering een themamiddag georganiseerd waarbij de achtergrond van het analyseresultaat nader werd belicht. Het gebeuren vond plaats in het Jaarbeursgebouw in Utrecht.



De eerste spreker was *Dr. L.M.L. Stolk* (Academisch Ziekenhuis Maastricht). Hij gaf een lezing over 'Toegepaste Farmacokinetiek – Het geven van doseringsadviezen aan de hand van bloedspiegelbepalingen'. Stolk startte zijn lezing met een stukje farmacokinetiek. Hij behandelde het compartimentenmodel en de verschillende parameters die hierbij een rol spelen. Hierbij kwamen aan de orde het centrale compartiment, de perifere compartimenten en de diepe compartimenten; en een aantal kinetische parameters zoals het verdelingsvolume, eliminatietijd, absorptiesnelheid en verdelingsnelheid. Doel was aan te geven waarom het belangrijk is dat bloedmon-

sters op het juiste tijdstip geprikt worden. In figuur 1 is aan de hand van de bloedspiegelconcentratie aangegeven welke fasen er bij geneesmiddeldosering optreden in het



lichaam.

Figuur 1: Bloedspiegelconcentratie uitgezet als functie tegen de eliminatietijd.

- A Dosering medicatie
- B Top bloedspiegelconcentratie
- D Nieuwe dosering
- A - B Verdelfingsfase
- B - C Adsorptiefase
- C - D Eliminatiefase

TDM is alleen zinvol in de eliminatiefase. Indien het doseringsinterval kleiner is dan de halfwaardetijd ($T_{1/2}$ = tijd nodig om de concentratie met de helft te verlagen) ontstaat cumulatie van de bloedspiegelconcentratie tot een steady state die na circa 3 tot 5 halfwaardetijden bereikt wordt. Als het doseringsinterval veel kleiner is dan $T_{1/2}$ is sprake van een steady state situatie. Hierin kan op elk willekeurig tijdstip geprikt worden. Als het doseringsinterval veel groter is dan $T_{1/2}$, worden een top en dal spiegel geprikt.

Geneesmiddelen met een groot verdelingsvolume hebben een langere tijd nodig om het evenwicht in te stellen naar de perifere compartimenten. Digoxine heeft zelfs een verdelingsvolume van 400 liter omdat het ook nog selectief bindt aan organen. Daarentegen heeft salicylzuur een verdelingsvolume van 12 liter. Tevens ging Stolk in op de vraag wanneer TDM zinvol is.

Mogelijke redenen voor TDM kunnen zijn; correlatie plasmaconcentratie / therapeutisch effect, het geneesmiddel heeft kleine therapeutische breedte, de symptomen van onder/over dosering lijken op elkaar, inter-individuele verschillen in de eliminatie, therapietrouw, biologische beschikbaarheid, verzadigingskinetiek en de normale kinetiek kan door omstandigheden gewijzigd zijn. Geneesmiddelen met een niet lineaire kinetiek (fenytoïne) kunnen bij een dosisverhoging makkelijker toxische waarden bereiken. Bij de eliminatiefase speelt ook nog genetisch polymorfisme een rol. Gebleken is dat 7% van de bevolking een langzame hydroxyleerder is. De afbraak van geneesmiddel en metabolieten verloopt langzamer. Interpretatie van TDM spiegels vindt plaats met het software pakket MW/PHARM en is gebaseerd op de patiëntgegevens en populatieparameters. Problemen hierbij kunnen zijn; verkeerde priktijd, priktijd onbekend, dosering onzeker, afname in infuusarm, verkeerde bloedafnamebuis, verkeerde patiënt, bloedafnamebuizen verwisseld, ontleding van het geneesmiddel (INH, clonazepam) en analytische interactie. Ook bestaan er subpopulatie gegevens zoals een verhoogd verdelingsvolume van aminoglycosiden bij IC patiënten.



Dr. D.R.A. Uges (Academisch Ziekenhuis Groningen) ging in de

tweede lezing op beeldende wijze in op 'Toxicologie – Het geven van klinische behandelingsadviezen aan de hand van toxicologische analyses'.

Hij stelde dat elke stof een vergif is, afhankelijk van: de eigenschappen / het soort verbinding, de beschikbaarheid en de hoeveelheid, de tijdsduur – acuut of is er sprake van stapeling, de concentratie, plaats in het lichaam en wie het vergift binnenkrijgt. Verder besprak Uges een aantal soorten vergiftigingen;

– Accidenteel; ongelukken in huis (CO, chloor), ongelukken op de werkplek (ARBO wet), nonchalance (landbouw, industrie), rampen. Interpretatie en achtergrond informatie van de patiënt is heel belangrijk. Bij een parathionvergiftiging wordt naar een verlaagde cholinesterase-activiteit gekeken, maar door een rebound effect bij de patiënt kan er een enorm hoge activiteit gemeten worden.

– Intense vergiftigingen; tentamen suïcide, euthanasie, moord, syndroom van Münchhausen (aandacht krijgen voor zichzelf of anderen). Bij tentamen suïcide werd als voorbeeld azijnzuur genoemd. Wij gebruiken een verdunde vorm om de sla aan te maken, maar in Suriname wordt er azijnzuurconcentraat gebruikt en dat wordt daar dan ook als zelfmoordmiddel gebruikt.

– Iatrogene vergiftigingen; vergissingen, afwijkende kinetiek, interactie.

– Vergiftiging door onwetendheid/verslaving/experimenten; snoepende kinderen, alcohol, zelfmedicatie met geneesmiddelen voor anderen/dieren, experimenteren, verslaving.

Het samenspel van analist en apotheker in het opsporen van en begeleiden van de therapie bij een intoxicatie met behulp van populatie modellen kwam ook in deze interessante lezing met al zijn voorbeelden uit de praktijk weer aan de orde.

De laatste lezing werd verzorgd door Dr. O.S.N.M. Smeets (Laboratorium der Nederlandse Apothekers Den Haag). Hij besprak 'Controle analyse – Achtergronden van de bereiding,



rol analist volgens GMP normen'.

Hij vermeldde dat vorig jaar het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAP) is opgericht. Dit instituut zal meer aandacht geven aan de wetenschappelijke activiteiten van de apothekers. Vervolgens begon Smeets met aan te geven wanneer GMP richtlijnen voor het eerst werden toegepast. Hij gaf de volgende tijdsbalk; 1963: GMP Verenigde Staten, 1984: GMP Nederland 1^e versie, 1992: Europese GMP, 1996: GMP voor de ziekenhuisfarmacie. Vóór 1963 was vrijgifte van een produkt gebaseerd op de eindanalyse van dit produkt. Na 1963 werd gesteld dat de kwaliteit van het eindprodukt het resultaat is van kwaliteit ingebouwd tijdens alle stappen van de bereiding. Hij ging in op de opzet van LNA ringonderzoeken en mogelijke deelnemers. Doel van de ringonderzoeken zijn; het optimaliseren van de kwaliteit van de eigen bereiding, verzamelen van informatie en verschaffen van informatie gebaseerd op de analyse resultaten. De deelnemers ontvangen hiertoe een analyse rapport en een advies. Overigen ontvangen een LNA mededeling of een herziening van een LNA voorschrift. Bij het inbouwen van kwaliteit in een apothekbereiding zijn de volgende stappen van belang; goed charge bereidingsvoorschrift, goede samenstelling, goede grondstoffen (gehalte, kristalwater, grondstof voor bereiding ≠ standaard voor analyse), goede apparatuur, in proces controles (monstername, pH, borrelpunt test, sterilisatie tijd), goede verpak-

king, goede etikettering en eindcontrole.

Algemene eis voor het gehalte is 90 - 110 % van het gedeclareerde gehalte. Als illustratie werden enkele markante voorbeelden genoemd:

- Interactie: Het conserveermiddel fenylnkwikboraat in o.a oogdruppels reageert met butyleenrubber van het dopje op de fles; door het rubber dopje te vervangen door een polypropyleen dopje is dit euvel verholpen.

- Bacteriologisch: Door glycerol in lotio Alba te vervangen door propyleenglycol zal het kiemgetal geen hoge uitschieters hebben.

- Gehalte te hoog: Chloorhexidine grondstof is slechts 1 jaar houdbaar, door indikking zal het gehalte hoger worden. De grondstof zinksulfaat – grondstof voor zinksulfaat oogdruppels - bevat 7 mol water waarvan in de loop der tijd het watergehalte terug loopt.

- Gehalte te laag: Prednisolon grondstof is erg hygroscopisch en trekt daardoor water aan.

- Ontleding/verhitting: pilocarpine oogdruppels kunnen een te laag gehalte hebben. Door het gehalte op HPLC te bepalen kan men pilocarpinezuur, iso-pilocarpine en iso-pilocarpinezuur onderscheiden. Aan de hand van het ontstane ontledingsprodukt kan men zien of dit door een te hoge sterilisatie temperatuur of door verkeerde opslag (moet in koelkast) is ontstaan.

- Gehalte spreiding: bij zetpillen kan een te grote spreiding ontstaan als er niet goed genoeg gemengd wordt. Een slechte menging ontstaat door teveel grondstoffen met elkaar te mengen. Een goed mengbare hoeveelheid is goed voor een productie van in totaal 30 zetpillen. Het is natuurlijk van belang dat deze productie methode goed gevalideerd wordt.

Wat betekent GMP voor de ziekenhuisfarmacie voor het laboratorium van de ziekenhuisapothek?

Het laboratorium is betrokken bij de eindanalyse. Het laboratorium is betrokken bij alle beslissingen die de kwaliteit van het eindprodukt

betreffen. Hieronder wordt volgens Smeets verstaan: het ontwikkelen van een bereidingsvoorschrift, validatie van het bereidingsvoorschrift, validatie van de bereidingsapparatuur, monsterneming zowel in proces als eindprodukt, trendanalyse en eventueel uitbesteden van de analyse. Het laboratorium is de kwaliteitsafdeling van de apotheek en zal als zodanig ook betrokken moeten worden bij het opstellen van een bereidingsprotocol. Vaak worden er allerlei hulpstoffen of conserveermiddelen gebruikt, die de gehaltebepaling

kunnen storen. Door een ander conserveermiddel te kiezen wordt een probleem op voorhand opgelost en krijgt men niet tijdens de in-procescontrole te maken met problemen. De praktijk laat immers zien dat er nogal eens ad hoc geproduceerd wordt. Ook deze éénmalige recepten zullen gecontroleerd moeten worden. Er zal verder meer aandacht besteed moeten worden aan de kwaliteit tijdens het productieproces.

Concluderend mag gesproken worden van een leerzame middag met

leuke lezingen. Duidelijk werd dat de farmaceutisch analist slechts een onderdeel is van het totale apotheek gebeuren. Het belang van bloedspiegel bepalingen bij TDM en toxicologie en bijbehorende interpretatie werd uitgelegd. Tevens werd de rol van de analist – die deze op dit moment bij de productiecontrole speelt, en in de nabije toekomst bij productiecontrole volgens GMP regels zou moeten spelen – behandeld.