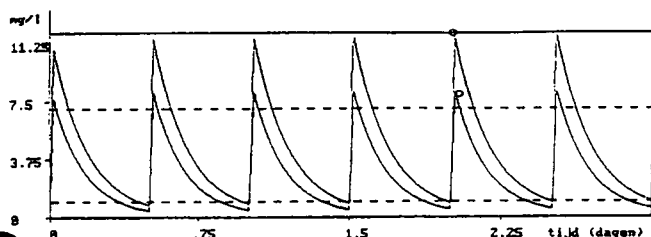




Opgemerkt

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

Fig. 2, nog behorende bij deel I
TDM van Gentamicine; "DAL"-spiegel na gift
Dosis 2x120 mg gentamicine in 30 min I.V.,
aan 30-jarige man met normale nierfunctie.



Nieuwe dosering (op basis van gemeten spiegels)

	theor.	advies
oplaaddosis (mg):	64,4	120,9
Onderh.dosis (mg):	55,5	60,0
Interval (h):	18,9	18,0
top, verwacht(mg/l):	6,8 na 1.00 uur	
dal, verwacht(mg/l):	0,8 na 18.00 uur	

	theor.	advies
oplaaddosis (mg):	101,6	120,0
Onderh.dosis (mg):	88,4	120,0
Interval (h):	8,8	12,0
top, verwacht(mg/l):	7,6 na 1.00 uur	
dal, verwacht(mg/l):	0,4 na 18.00 uur	

De meest bepaalde geneesmiddelen zijn theofylline, digoxine, lithium, aminoglycosiden en de anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine, valproïnezuur, ethosuximide, clobazam en clonazepam). Dit wil niet zeggen dat deze keuze ook direct gerelateerd is aan de hardheidsclausule van de indicatie. Zo zal een ervaren cardioloog veel minder behoefte hebben aan de digoxinespiegel dan een beginnende arts-assistent. Dit gaat zeker niet op bij theofylline en lithium. Theofylline is een mooi voorbeeld, omdat de klaring individueel zo enorm kan schelen. Bij dezelfde dosering van theofylline per kg lichaamsgewicht kunnen zowel therapeutische, subtherapeutische als toxische spiegels worden gevonden.

Dit is het gevolg van het feit dat de klaring individueel kan verschillen van 30 tot 221 ml per uur per kg. De serumconcentratie is de gegeven dosis gedeeld door de klaring.

TABEL

dosering mg.kg.uur ⁻¹	klaring ml.uur ⁻¹ .kg ⁻¹	serumconcentratie mg.L ⁻¹ serum	effect
0,875	30	28	toxisch
0,875	87	10	therapeutisch
0,875	221	4	onwerkzaam

Daarnaast kan bij dezelfde patiënt deze klaring (Cl) ook nog enorm worden beïnvloed. Bij een gemiddelde volwassene is de klaring van theofylline: $Cl_{theo} = 0,04 \times W \times F$ (W = kg lichaamsgewicht en F is een klaringsbeïnvloedende factor).

F is klaringsbeïnvloedende factor

F = 0,4: congenitaal hartfalen, pneumonie of cirrose

F = 0,8: ernstige of longobstructie

F = 1,6: roken

F = 0,6: comediatie cimetidine

F = 1,3: fenobarbital

F = 1,5: fenytoïne

Interpretatie:

Een belangrijke voorwaarde voor zinvolle TDM, is voldoende gegevens en kennis om de resultaten te interpreteren.

De interpretatie is onder te verdelen in een aantal fasen, die onderling met elkaar verbonden zijn en veelal moeten worden beschouwd in elkaars context.

I. De patiënt

- het klinisch beeld (intoxicatie)
- ziektetoestand (nierfunctie)
- de diagnose (zie referentiewaarden)
- de farmacotherapie (interacties)

Het is duidelijk dat uit het klinisch beeld een diagnose wordt gesteld en dat bij een diagnose het klinisch beeld een indruk geeft van de ernst van de ziekte behorende bij de diagnose en het effect van de therapie. Deze gegevens van de patiënt zijn geen statische zaken.

II. De aanvraag voor TDM

- de indicatie (geen effect)
- keuze van monster en tijdstip tussen dosis en afname en duur van de medicatie

- c) omschrijving van de aanvraag (cito, metabolieten)

III. De analyse

- a) de methode (klinisch relevant)
- b) de gevoeligheid, selectiviteit, reproduceerbaarheid en betrouwbaarheid
- c) het weergeven van het resultaat ($\mu\text{g/l}$; subtherapeutisch, <)

ad a) Met klinisch relevant wordt hier bedoeld, dat de bepaling afhangt van de klinische vraagstelling en de toestand van de patiënt. Soms is een nauwkeurigere, soms een snelle, andere keer is een selectieve (t.o.v. metabolieten of comedatie) of juist een zeer gevoelige ("dal"-spiegel) bepaling vereist. Bij de meeste analysemethoden zijn deze eigenschappen niet allemaal optimaal. We moeten dan kunnen kiezen tussen meerdere "stand by" analysetechnieken voor één geneesmiddel (In ons laboratorium kunnen we het antidepressivum amitriptyline bepalen met een immunoassay, HPLC normal phase, HPLC reversed phase en met GLC).

IV. De farmacokinetische interpretatie

- a) De analytische resultaten (serumconcentraties) moeten worden vergeleken met zogenaamde referentiewaarden. [9]
- b) Kunnen de resultaten wel passen bij de aanvraag?
- c) Was de dosering goed of heeft deze aanpassing?
- d) Moet de dosering in toedieningswijze (oraal, i.v.), in frequentie en/of in hoeveelheid worden aangepast (aminoglycosiden) of beïnvloedt juist de interactie de spiegel (fenytoïne-, valproïnezuur)?
- e) Kan ik voorspellen wat er gaat gebeuren bij de dosisaanpassing?
- f) Wanneer moet weer een nieuw monster voor een bepaling worden afgenomen?

V. TDM-advies en patiënt combineren

- a) is advies redelijk en geloofwaardig (patiënt verwisseld)?

- b) is advies nog actueel (nierfunctie is gewijzigd)?
- c) is het advies praktisch haalbaar (vochtbeperking)?

De referentiewaarden:

Zoals hierboven is vermeld, worden de gemeten serumspiegels vergeleken met de zogenaamde referentiewaarden. [5] Deze waarden zijn idealiter verkregen bij een grote groep patiënten met dezelfde indicatie en behandeld onder dezelfde omstandigheden en de monsters geanalyseerd met dezelfde methode. Het zal duidelijk zijn dat referentiewaarden veelal geen statische waarden zijn, maar door voortschrijdend inzicht steeds kunnen wijzigen.

De volgende factoren kunnen o.a. van invloed zijn op de referentiewaarden:

1. de diagnose (diazepam serumconcentraties: 125-250 $\mu\text{g/l}$ tegen angst; 250-500 $\mu\text{g/l}$ tegen epilepsie en 1500 $\mu\text{g/l}$ tegen eclampsie, botulisme, strychnine-intoxicatie);
2. tijdstip van afname (dal en top bij aminoglycosiden);
3. de leeftijd (theofylline);
4. het monster (bloed/plasma: alcohol, ciclosporine);
5. selectiviteit van de analysemethode (kinidine/hydrokinidine);
6. de toedieningswijze (penicillines oraal, i.v.; metalisch kwik als damp of ingeslikt "kwiksinaasappel");
7. de bepalingsvorm (cisplatina of platinum, vrije fractie; isomeer);
8. interacties (alcohol + slaapmiddel);
9. metabolieten (aceton: endogeen, gedronken of als metaboliet van isopropanol).
10. gewenning (clonazepam, morfine).

Het fenomeen van gewenning openbaart zich op twee wijzen:

- a) Een student die 10 jaar na een hersenbeschadiging na auto-ongeluk is ingesteld op 2 x daags 25 mg fenytoïne. Hij is nog steeds aanvalsvrij en de spiegel is bij deze lage dosis in het zogenaamd subtherapeutisch gebied (2,5 mg/l). De dosis wordt plotseling gestopt. De student krijgt boven aan de trap van het academiegebouw een onttrekkingsaanval, valt met zijn hoofd op de stenen trap en zit nu op 2 x daags 150

mg fenytoïne. [6]

- b) Een patiënt komt comateus in het ziekenhuis. De diazepam- + nordazepamconcentraties zijn samen 7000 µg/l (bij 1500 µg/l is men normaliter comateus). Een uur later, als de uitslag wordt doorgebeld, loopt de patiënt de polikliniek uit. Van deze gewenning maken ook prostituées gebruik bij hun Rolex-benzodiazepine truc; bij een tong-kiss bijten ze een capsule met snelwerkend slaapmiddel (bv. Rohypnol) door en drukken deze met de tong in de mond van de klant, die dan "even" in slaap valt.

Wanneer is TDM nutteloos of zelfs gevaarlijk?

Uit het hierboven besprokene is duidelijk geworden dat aan een aantal voorwaarden moet worden voldaan om TDM op de juiste en adequate wijze toe te passen.

TDM is dus niet geïndiceerd als:

- 1) Er geen relatie is tussen dosis, doseringsfrequentie, serumconcentratie en/of effect; (pyridostigmine HBr = Mestinon^R)
- 2) Het geneesmiddel een zeer grote therapeutische breedte heeft (-penicilline);
- 3) De bepaling niet gevoelig genoeg is (depotpreparaat van flufenazine), niet selectief is (ciclosporine) of, de uitslag te laat komt (Uitslag komt als het toxisch effect al heeft plaatsgevonden [beenmerg depressie door te hoge flucytosine; gehoor- of nierbeschadiging door aminoglycoside, convulsies en coma door lithium], of de patiënt al naar huis is);
- 4) Het monster niet in "steady state" is afgenomen (amiodaron) of in de distributiefase (digoxine) of te vroeg, zodat nog geen evenwicht is ontstaan tussen serumconcentratie en bot/weefsel concentratie (fluoride bij osteoporose);
- 5) Het monster verkeerd is afgenomen (lood in serum; geneesmiddel uit infuusarm);
- 6) Het monster instabiel is (amoxicilline, paraoxon) of ontleedt door interactie in de buis; gentamicine + azlocilline);
- 7) Er onbekende farmacodynamische of kinetische interacties zijn;
- 8) Het laboratorium en de arts elkaar

verkeerd begrijpen (tin-thinner; "opiaten positief" wil zeggen "aantoonbaar"; het gebruik van heroïne is opzich echter een negatief feit);

- 9) Het aanvraagbriefje niet conform de werkelijkheid is of onleesbaar (Cepironex, Leponex; figuur 4);
- 10) Er te weinig kennis omtrent TDM en kinetiek is;

Cepironex

LEPONEX^a = clozapine (antipsychoticum)

CEPOREX^a = cefalexine (antibioticum)

- 11) Gewoon de verkeerde patiënt bloed is afgenomen.

Algemeen kan worden gesteld dat een bloedspiegel alleen zin heeft, als bij een gevonden afwijkende serumconcentratie (die niet of slechts moeilijk anders is te ontdekken) het therapeutisch beleid dusdanig wordt gewijzigd, dat dit substantieel de genezing van de patiënt bevordert en/of het risico van de patiënt door bijwerkingen, intoxicatie vermindert of verslechtering van de patiënt wordt voorkomen.

Kosten - baten balans:

Het bepalen van een geneesmiddelspiegel kost ongeveer f. 25,-- tot f. 75,--. Toch blijkt dit geen probleem wegens de medische, sociale of economische voordelen, zoals:

1. minder en kortere opnametijd in het ziekenhuis (methotrexaat);
2. mede hierdoor verhoging van het wel bevinden van de patiënt;
3. minder bijwerkingen en intoxicatie (aminoglycosiden, flucytosine);
4. snelle en betrouwbare diagnose (anti-arritmica; intoxicaties);
5. afname extra-onderzoek (anticoagulantia, laxantia);
6. optimale dosering (ciclosporine A);
7. controle en stimulans therapietrouw (valproïnezuur);
8. verklaring van onbegrepen effect (anti-epileptica m.b.v. HPLC);
9. orgaanfunctietest m.b.v. geneesmiddelen (lidocaïne - MEGX-test);
10. bepalen van effectiviteit van de behandeling (hemoperfusie bij intoxicaties).

Methotrexaat (MTX) is een goed voorbeeld voor het bestuderen van de kosten - baten balans. Na een high-dose MTX moet de serumspiegel na 48 uur onder de 500 µg/l liggen. Zoja, dan kan de patiënt met leucovorin tabletten naar huis. Is de MTX-spiegel hoger, dan zal afhankelijk hiervan extra leucovorin worden toegediend, met alkalische geforceerde diurese en eventueel zelfs continue veneuze-veneuze hemofiltratie (CVVH)

Dankzij de snelle MTX immunoassay kan in de meeste gevallen de opnameduur met één dag worden verkort. Dit is voor het welzijn van de patiënt en macro-economisch een grote aanwinst. Verder is het zo, dat als de spiegel te hoog is direct adequaat kan worden gehandeld om de schade bij de patiënt te verkleinen. Echter voor de ziekenhuseconomie is het slecht, omdat de bepaling geen geld oplevert en de laatste relatief winstgevende dag verloren gaat.

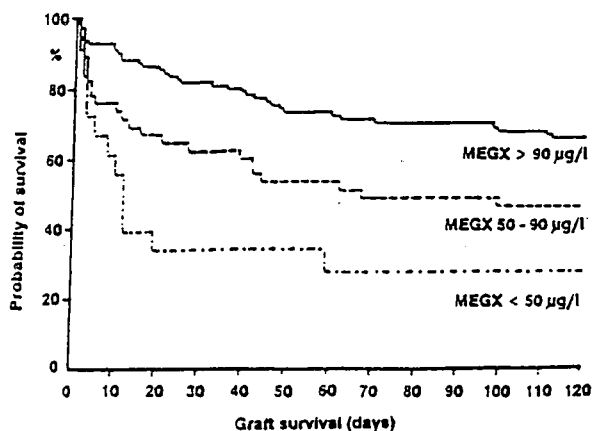
De serumconcentratie van MEGX als meta-boliet van Lidocaïne is 15 minuten na toediening van 1 mg/kg lidocaïne i.v. een goede marker voor de leverfunctie, [figuur 5]. Deze zeer betrouwbare en snelle test lijkt geschikt te zijn bij hersendode patiënten om te bepalen of de lever van goede kwaliteit is voor donatie. Maar ook voor het vroeg opsporen van leverfunctiestoornis (prognose en eventueel op de wachtlijst plaatsen voor levertransplantatie) is deze diagnostische test met geneesmiddelen zeer geschikt.

Conclusies:

TDM kan zeer zinvol kan zijn bij voldoende kennis omtrent TDM, analyse en kinetiek. Maar dat bij ontbreken hiervan, slechte protocollen of geen goede indicatiestelling is TDM zinloos, verknoeit tijd en geld en kan TDM zelf schadelijk kan zijn voor de patiënt. Het bepalen van geneesmiddelspiegels zonder interpretatie door het laboratorium zelf kan ook tot ongewenste situaties leiden.

Behandel altijd de patiënt, nooit alleen z'n spiegel!

Fig. 5 Overlevingskans na levertransplantatie t.o.v. MEGX serumspiegel 15 min. na 1 mg/kg lidocaine i.v.



Literatuurlijst:

1. Merkus F.W.H.M.: The Serum Concentrations of Drugs. Clinical relevance, theory and practice, Excerpta Medica Amsterdam 1980, Int. Congres Series 501.
2. Uges D.R.A., Bouma P.: The increasing importance and capacity of high performance liquid chromatography in drug monitoring and analytical toxicology. Biological/biochemical application of liquid chromatography IV. Hawk G.L. (Ed.) Marcel Dekker, New York 1982: 145-160.
3. Uges D.R.A. and Bouma P.: Clinical and Forensic Bioanalysis. Past and Future In: Honey D.J. and Mc.Linden V.J.: Proceedings of the 27th International TIAFT meeting, Perth, Western Australia, 1990: 306-318.
4. Uges D.R.A.: Plasma or Serum in Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Pharm. Weekbl. (Sci.) 1988; 185-188.
5. Uges D.R.A. (Ed.): Orientierende Angaben zu therapeutischen und toxischen Konzentrationen von Arzneimitteln und Giften in Blut, Serum oder Urine. Deutsche Forschungsgemeinschaft Mitteilung XV der Senatskommission für Klinisch-toxikologische Analytik. VCH, Weinheim Duitsland; 1990.
6. Uges D.R.A.: Therapeutic Drug Monitoring. In: Persijn J.P.: SAN Laboratoriumboek 1992. Een handleiding voor laboratoriumdiagnostiek in de eerste lijn. Uitgave Samenwerkende Artsenlaboratoria in Nederland, Haarlem 1992; 365-382.
7. Van Kesteren R.G. and Uges D.R.A.: Clinical and Pharmaceutical aspects in acute poisoning. Pharm. Weekbl. (Sci) 1992; 14: 78-82.
8. Uges D.R.A.: Bloedspiegelbepalingen van Cardiac. Pharm. Weekbl., 1985; 120: 732-741.
9. Uges D.R.A.: Establishment and Interpretation of Therapeutic and Toxic Serum Concentrations. In: Gibitz H.J. und Geldmacher-Von Mallinckrodt M.: Klinisch-toxikologische Analytik bei akuten Vergiftungen und Drogenmissbrauch. DFG, VCH Weinheim, Duitsland 1989; 161-168.