

In dezelfde situatie verkeert de geneesmiddelenindustrie. Tablettering is de enige manier om aan de massale vraag te kunnen voldoen. Wanneer men de opgeloste vorm voor algemene toepassing als volstrekt onpraktisch van de hand wijst dan zou de ouwelcapsule beslist de optimale toedieningsvorm zijn. Wanneer dan het werkzaam bestanddeel voldoet aan eisen van zuiverheid, identiteit en deeltjesgrootte zou er geen probleem meer zijn.

De gelatinecapsule schept misschien meer problemen dan dat ze oplost. Voorshands zou ik de voorkeur geven aan een goed gedefinieerde tablet. En daarmee ben ik teruggekeerd tot ons punt van uitgang, namelijk tot de door Prof. ARIËNS gesignaleerde verschillen in werkzaamheid. Bezien wij zijn voorbeelden, dan kan opgemerkt worden dat ook zonder klinische proeven de slechte werkzaamheid voorspeld had kunnen worden. Een aantal van de beschreven producten voldoet eenvoudig niet aan de elementaire eisen die men aan een tablet moet stellen.

Biologische beschikbaarheid is de functie van een aantal fysische eigenschappen. Eigenschappen die goed definieerbaar zijn, te weten: uiteenvaltijd, en de tijd die nodig is om een bepaalde hoeveelheid van het werkzaam bestanddeel in het substraat aan te treffen. Ogenschijnlijk is daarmee de kous af. Dat is niet zo. Omdat de halveringstijd een functie is van een verdelingspatroon moet er een eis bij ten aanzien van de deeltjesgrootte. Het zou te veel ruimte eisen, hier uitvoeriger op in te gaan.

Maar met de genoemde drie eisen is de „biologische beschikbaarheid” beter vastgelegd dan met een klinische controle is vast te stellen.

Bovendien is het onuitvoerbaar iedere charge — zelfs bij „vitale preparaten” — aan een klinische test te onderwerpen. Iedere discontinuïteit in een fabricageproces kan men beschouwen als chargewijziging. De praktijk brengt onvermijdelijk mee dat men zal moeten vertrouwen op hanteerbare laboratoriummethodieken. Ondanks alle zorgvuldigheid zullen van tijd tot tijd charges het publiek bereiken die niet geheel aan alle eisen voldoen. Men moet in een aantal gevallen aanvaarden dat zorgvuldige en gestandaardiseerde bereiding empirisch tot een goed resultaat leidt. Een extreem voorbeeld is de bereiding van infusievloeistoffen. Het is onmogelijk, iedere charge aan een pyrogeentest te onderwerpen; op papier lijkt het een redelijke eis.

De consequentie van het betoog van Prof. ARIËNS is naar mijn smaak dat farmacopeeën en andere voorschriftenreeksen verder zullen moeten gaan dan identiteits- en zuiverheidseisen. Uiteindelijk gaat het om de toepassing als geneesmiddel. Zelfs ten aanzien van de zuiverheid kunnen deze eisen arbitrair zijn.

Gecomprimeerde geneesmiddelvormen zullen moeten voldoen aan de bovengenoemde criteria. En dan weet men waar men aan toe is. Daarom heb ik iets tegen de term „biologische beschikbaarheid”. Hij heeft dezelfde transcendentale schimmigheid als bijvoorbeeld „natuurlijk vitamine C”. De evaluatie van geneesmiddelen wordt daarbij in een atmosfeer getrokken die eerder doet denken aan alchemie dan aan werkzaamheid op het terrein van de toegepaste wetenschap.

Literatuur: ARIËNS, E. J. (1969) *Ned. T. Geneesk.* 113, 1774.

Gouda, 26 oktober 1969 G. A. W. J. O. E. PARIS,
apotheker

Ook in de farmaceutische wereld wordt thans erkend dat de aanwezigheid van een bepaalde hoeveelheid van een potentieel geneeskrachtig werkzame stof in bv. locopreparaten en nummertabletten allerminst garandeert dat men

met een werkzaam geneesmiddel te doen heeft. Dit wordt nog eens onderstreept door apotheker PARIS. Hij geeft te kennen dat dit zeer nadrukkelijk geldt voor tabletten maar dat ook bij andere geneesmiddelvormen bv. cachets, factoren zoals de deeltjesgrootte van de werkzame stof van grote invloed op de therapeutische werkzaamheid zijn.

De onderstelling van de heer PARIS dat door mij voorgesteld zou zijn om voor elke charge van het geneesmiddel de biologische beschikbaarheid, of in geval van geneesmiddelen van vitale betekenis, de klinische werkzaamheid te verifiëren, berust op een onnauwkeurig lezen zijnerzijds. Er is gesteld dat het college dat thans de toelating van geneesmiddelen (specialités) op de markt bewaakt, ook voor locopreparaten en nummertabletten etc. waarborgen dient te vergen ten aanzien van de resorptie en eventueel de klinische werkzaamheid van het geneesmiddel evenals voor de genoemde specialités. Dus geen biologische of klinische controle bij elke charge, zoals gesuggereerd door de heer PARIS, maar wel, evenals voor de spécialités, ook voor de locopreparaten vóór toelating op de markt waarborgen voor de therapeutische werkzaamheid waartoe de bepaling van de biologische beschikbaarheid en het klinisch-therapeutisch onderzoek betrouwbare informatie kunnen leveren. Het bepalen van oplosnelheden etc. van geneesmiddelen in een kunstmatig milieu zoals verdund zoutzuur of verdunde loog geeft geen betrouwbare informatie betreffende de processen die zich in maag en darm afspelen. De algemeen gebruikte term „biologische beschikbaarheid” geeft aan in welke mate het geneesmiddel in de actieve vorm in het organisme ter beschikking komt. Informatie daaromtrent kan o.a. verkregen worden door het meten van plasmaconcentraties van de betrokken stof. Dat het gebruik van de term „biologische beschikbaarheid” bij de apotheker PARIS naar zijn zeggen een gevoel van „transcendentale schimmigheid” oproept, moet mogelijk toegeschreven worden aan het gebrek aan biologische oriëntatie waaraan de opleiding van apothekers in het verleden zeer sterk leed en ook thans nog tot op zekere hoogte lijdt.

Nijmegen, 29 oktober 1969

E. J. ARIËNS

BERICHTEN BUITENLAND

Wereldberichten

Sterftestatistiek van de WHO. — Uit de dit jaar gepubliceerde sterftestatistieken van de Wereldgezondheidsorganisatie blijkt dat in de Verenigde Staten de sterfte aan hart- en vaatziekten het hoogst van alle ziekten is: 54,3 pct van alle sterfgevallen. Daarop volgt Finland met 54 pct. De sterfte aan kanker is hoog in de Verenigde Staten en in sommige Europese landen; Nederland bereikt hierbij het hoogste cijfer: 23,1 pct van alle sterfgevallen. Dood door ongelukken vindt meestal plaats bij ongevallen met motorrijtuigen. Het hoogste cijfer voor sterfte door auto-ongelukken heeft Duitsland geboekt. (*J. Amer. med. Ass.*, 6 okt. bl. 143.)

Canada

Nieuwe voorschriften betreffende acetosalicylzuur. — Met ingang van 1 april 1970 zullen twee wettelijke voorschriften van kracht worden betreffende „ASA” (acetyl salicylic acid), te weten: 1. etiketten op producten die acetosal bevatten, moeten een waarschuwing vermelden over het gevaar van vergiftiging voor kinderen; 2. een flacon met kinderaspientjes mag niet meer dan 24 doses van 81 mg bevatten. De voorzitter van de Canadian Medical Association Committee on Pharmacy, JOHN RUEDY M.D., F.R.C.P.(C),

uit zijn misnoegen over de ontoereikendheid van deze twee bepalingen (*Canad. med. Ass. J.*, 20 sept. bl. 365). Er zullen na het verschijnen van het rapport van de speciale commissie voor de bestudering van acetosalvergiftiging drie jaren zijn verstreken als de genoemde bepalingen van kracht worden. En de commissie heeft nog twee andere aanbevelingen geformuleerd, namelijk betreffende het gebruik van „child proof packaging and safety closures”. Vergiftigingen vormen een urgent probleem. In 1964 werden 23.368 gevallen gerapporteerd, waarvan 17.562 kinderen onder de vijf jaar betroffen. Van deze laatste werden 5.820 veroorzaakt door een acetosalbevattend produkt. In 3.145 gevallen betrof dit „kinderaspirientjes”.

Duitsland

Statistiek van geslachtsziekten. — Op 25 augustus jl. is een „Gesetz zur Änderung des Gesetzes zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten” uitgevaardigd, waarbij is bepaald dat ieder geval van besmettelijke geslachtsziekte onverwijld door de behandelend arts of door de het eerst geraadpleegde arts aan de gezondheidsdienst moet worden gemeld, zonder opgave van naam en adres van de patiënt, maar met opgave van geboortedatum, geslacht en familiestatus, de behandeling (of het consult) door een andere arts en het aantal en de aard van vroeger doorgemaakte geslachtsziekten. (*Disch. med. Wschr.*, 24 okt. bl. 2254.)

Duitse Mayo-kliniek. — De eerste Duitse „Klinik für Diagnostik” van de Mayokliniek in Wiesbaden zal 1 januari a.s. gaan proefdraaien. Voorzitter Dr. LEO KRUTOFF, de initiatiefnemer van de kliniek, deelde mede dat op 1 april de eerste patiënten zullen worden opgenomen. Er hebben zich reeds vele patiënten opgegeven. Van de beschikbare plaatsen zullen 30 pct voor „Kassenpatienten” bestemd blijven. (*Ärztl. Prax.*, 25 okt. bl. 4643.)

Informatiecentrum zeldzame ziekten. — De met financiële steun van de stichting Volkswagenwerk opgerichte „Dokumentations- und Forschungsabteilung für klinische Nosologie und Semiotik” aan de geneeskundige faculteit van de universiteit te Frankfurt is onder leiding van Prof. B. LEIBER met haar werkzaamheden begonnen als interdisciplinaire afdeling, die ter beschikking staat van alle klinische vakgebieden. Ze is bedoeld als centrum waar gegevens worden verzameld en inlichtingen worden verstrekt over zeldzame en nieuwe ziektebeelden, en waar alle artsen met behulp van moderne documentatie- en onderzoeksmethoden van alle gewenste inlichtingen kunnen worden voorzien. (*Ärztl. Prax.*, 25 okt. bl. 4643.)

Groot-Brittannië

Een dolle hond. — Een uit Duitsland naar Engeland meegebrachte hond had de daar als maatregel tegen import van rabies voorgescreven zes maanden in afzondering doorgebracht en werd 4 oktober jl. vrijgegeven aan zijn eigenaar, die hem meenam naar zijn woning in Camberley. Een week later ontwikkelden zich bij het dier verschijnselen van rabies. Op 14 oktober ontsnapte de hond uit de woning van zijn baas en zag in drie kwartier kans om een kat te doden en drie mensen te bijten. Hij werd toen gepakt en opgesloten, en stierf op 18 oktober. Een immunofluorescentieproef toonde aan dat het dier aan rabies had geleden. Als gevolg van dit ene geval zijn nogal omvangrijke maatregelen genomen om mogelijke uitbreiding van de infectie tegen te gaan. Er wer-

den 41 personen, meest kinderen, aan een vaccinatiëkuur van 14 dagen onderworpen. Alle honden uit de omgeving kregen huisarrest van zes maanden; ze mochten alleen gemuilkorfd en aangelijnd het huis verlaten. De voornaamste zorg van de autoriteiten betreft thans de mogelijkheid dat de dulle hond op zijn zwerftocht ook in het wild levende dieren heeft gebeten. Dat zou kunnen betekenen dat er zich een virusreservoir zou kunnen ontwikkelen zoals dat op het vasteland van Europa bestaat. Men overweegt derhalve de verdelging van alle in het wild levende dieren over een oppervlak van 3000 acres rondom Camberley. Men heeft reeds cyanide gebruikt om vossen, dassen en konijnen te doden, en gaat thans na of een totale uitroeiing te verwezenlijken is. — In het onderhavige geval is er een opmerkelijk lange incubatieperiode geweest, die slechts bij hoge uitzondering zo lang duurt. Bij dieren neemt men aan dat de gevaarperiode een maand na de besmetting aanhoudt (en voorts dat een hond die reeds verschijnselen vertoont, binnen een week sterft). De hond die thans zo veel zorgen heeft gebaad, werd in Duitsland besmet; de incubatietijd heeft dus langer dan zes maanden geduurd. (*Lancet*, 1 nov. bl. 964; *Brit. med. J.*, 1 nov. bl. 310.) De opschudding die dit geval heeft verwekt, is begrijpelijk. In de afgelopen 47 jaar heeft zich geen enkel geval van rabies voorgedaan bij honden die na de voorgescreven quarantaine-periode waren vrijgelaten.

MSG nog niet uitgebannen. — Het volgende slachtoffer van de jacht op verondersteld schadelijke voedseladditiva scheen te zijn mononatriumglutamaat (MSG, monosodiumglutamate), een veelgebruikte smaakverbeterde stof, vooral in Chinees voedsel, en vermoedelijk oorzaak van het „Chinees-restaurant-syndroom” (zie deze rubriek, vorig jaar bl. 1307). Amerikaanse fabrikanten van zuigelingenvoeding hebben vrijwillig besloten, MSG niet meer in hun produkten te gebruiken, totdat bij nadere bestudering is gebleken dat de stof ongevaarlijk is. Er zijn berichten dat bij proeven op muizen een schadelijke werking op de hersenen is waargenomen. Het Britse ministerie van landbouw heeft onlangs bekend gemaakt dat men zich in Engeland geen zorgen maakt over de mogelijkheid van schadelijke werking van MSG. (*Med. News*, 31 okt. bl. 1.)

Miljoenen pillen liggen ongebruikt. — Op het jaarcongres van de British Veterinary Association te Dublin op 1 september jl. zei Sir DERRICK DUNLOP, voorzitter van de Committee on the Safety of Drugs, en aanstaand voorzitter van de in te stellen Medicines Commission, dat in 15 pct van alle recepten tranquillizers of stimulantia worden voorgescreven. Naar zijn schatting gebruikt men eens per tien nachten een slaapmiddel. Bij een kortelings te Hartlepool, co. Durham gehouden onderzoek werden in de huizen van 500 willekeurige gezinnen 43.000 ongebruikte (ongewenste) tabletten aangetroffen, waarvan 16.000 psychotrope middelen bevatten. Indien deze 500 gezinnen representatief voor de gehele bevolking zijn, betekent dit dat 1¼ biljoen tabletten ongebruikt liggen, te zamen een bedrag vertegenwoordigend van £ 6½ miljoen. Vermoedelijk bestaat er verband met de explosieve toeneming van dodelijke vergiftigingsgevallen. In 1967 deden zich 6.700 sterfgevallen door vergiftiging en vergassing voor, dat is bijna zoveel als de 7.400 dodelijke verkeersongevallen in dat jaar. (*Times*, 2 sept.)