

**Inleiding**

De interpretatie van bloedspiegels is niet altijd even eenduidig. Soms is er een onverwacht hoge of lage uitslag. Er kunnen dan meerdere zaken een mogelijke rol spelen; is er sprake van interactie met andere geneesmiddelen, kan genetische variatie een rol spelen, is de nierfunctie van belang, is het bloed op het juiste tijdstip afgenomen etc. Kunnen bijwerkingen/toxiciteit verklaard worden door de spiegel?. Onderstaande referentiewaarden voor bloedspiegels van geneesmiddelen en bijbehorende opmerkingen helpen bij de interpretatie van het getal. Voor vragen en advies over de interpretatie van de bloedspiegel kan contact worden opgenomen met de ziekenhuisapotheker. NB: Deze lijst is zowel op AnnaDoc gepubliceerd voor intern gebruik als op de algemene website van het Sint Anna Ziekenhuis voor extern gebruik (bijv. huisartsen).

Middel	Opm.	Referentiewaarden	Eenheid	(potentiëel) Toxisch	Afnametijd	Bron
Adalimumab (Antistoffen tegen adalimumab)		5-12 (<12)	mg/l AE/ml		Vlak voor toediening	m, n, p
Amiodaron Amiodaron + desethylamiodaron	1	1-2,5 samen: 1-4	mg/l mg/l	Amiodaron > 2,5 Samen > 4	Vlak voor toediening: zie 1.	a
Amitriptyline Amitriptyline + nortriptyline		>50 samen: 100-300	µg/l µg/l	Samen >400	10-16 uur na laatste inname	a
Azathioprine 6-TGN 6-MMP	2	300-600	pmol/8* 10 <sup>8</sup> RBC	>600 >5700	Geen bijzondere eis	k
Carbamazepine  Carbamazepine-10, 11-epoxide	3	4-12 (epilepsie: zie 3) 8-12 (acute manie) 4-10 (onderhoud: zie 3) 0,5-2,5	mg/l mg/l mg/l mg/l	>12	Vlak voor toediening	a, f, c, h
Ciclosporine	4	Afhankelijk van de indicatie	µg/l	>400	Vlak voor toediening	a, g
Citalopram		50-200	µg/l	>400	10-24 uur na laatste inname	a
Clobazam Desmethyloclobazam	5	30-300 300-3000	µg/l µg/l	>3000 >12000	Vlak voor toediening	f, l
Clomipramine Clomipramine + desmethylclomipramine		>50 samen: 200-400	µg/l µg/l	Samen >600	10-16 uur na laatste inname	a
Clonazepam		20-70	µg/l	>100	Vlak voor toediening	f
Clozapine Desmethyloclozapine	6	350-700 (zie 6) zie 6	µg/l	>1000	Vlak voor toediening	a, b
Coffeine	1	8-20	mg/l	>50	Vlak voor toediening: zie 1	a
Diazepam Desmethyldiazepam		125-750 200-600	µg/l µg/l	>1500 >2000	Vlak voor toediening	d
Digoxine	7	0,5-2,0	ug/l	>2,0	6-24 uur na laatste inname	a
Dosulepine Dosulepine + desm dosulepine		50-150 samen: 100-300	µg/l µg/l	Samen >500	10-16 uur na laatste inname	a
Doxepine Doxepine + desm doxepine		50-150 samen: 100-250	µg/l µg/l	Samen >400	10-16 uur na laatste inname	a
Escitalopram		10-100	µg/l	>200	10-24 uur na laatste inname	a

Etanercept (Antistoffen tegen etanercept)		2-3 ( <12)	mg/l AE/ml		Vlak voor toediening	n
Ethosuximide	8	40-100 (zie 8)	mg/l	>150	Vlak voor toediening	f, l
Everolimus	31	2,5-15	µg/l		Vlak voor toediening	a
Felbamaat		30-100	mg/l		Vlak voor toediening	e, f, l
Fenobarbital		10-40	mg/l	>50	Vlak voor toediening	a, f
Fenytoïne Fenytoïne vrije fractie	24	8-20 0,5-2,0	mg/l mg/l	>20 >2	Vlak voor toediening	a, f, l
Fluoxetine Norfluoxetine Fluoxetine + norfluoxetine	25	100-450 50-350 samen: 150-500 (900)	µg/l µg/l	Samen >1500	10-24 uur na laatste inname	a, b, d
Flupentixol	9	1-15 (zie 9)	µg/l	>20	Geen bijzondere eis	d
Fluvoxamine		50-250	µg/l	>650	10-24 uur na laatste inname	a
Gabapentine		2-20	mg/l	>25	Vlak voor toediening	a, f, h
Gentamicine dalspiegel Gentamicine topspiegel	10	<0,5 – 1 15-20 (zie 10)	mg/l mg/l	>1	Vlak voor toediening ½ uur na einde infusie	a
Haloperidol	26	(1)5-15	µg/l		12-24 uur na laatste inname	a
Imipramine Imipramine + desipramine		50-150 samen: 150-300	µg/l µg/l	Samen >500	10-16 uur na laatste inname	a
Infliximab  (Antistoffen tegen infliximab)	30	Ondergrens: 1-3 Bovengrens: > 8  Indien Spiegel 0,5 of lager is, dan antistoffen bepalen  ( <12)	mg/l mg/l  AE/ml		Dalspiegel in steady state tijdens onderhoudsbehandeling	a, m
Lacosamide	32	3-15	mg/l	>15	Vlak voor toediening	f, h
Lamotrigine	11	2,5-15 (epilepsie) 5-11 (bipolaire stoornis)	mg/l mg/l	>20 (zie 11)	Vlak voor toediening	a, c, f
Levetiracetam	33	12-46	mg/l	>50	Vlak voor toediening	f
Lithium	12	0,8-1,2 (acute manie) 0,4-0,8 (onderhoud) (zie 12)	mmol/l	> 1,5 (zie 12)	12 uur (± 1 uur) na laatste inname	a,c
Maprotiline Maprotiline + desmethylmaprotiline		150-300 samen: 100-400	µg/l µg/l	Samen >750	10-16 uur na laatste inname	a
Mercaptopurine 6-TGN 6-MMP	2	300-600	pmol/8* 10 <sup>9</sup> RBC	>600 >5700	Geen bijzondere eis	k
Methotrexaat	13	Zie opm 13	µmol/l	Zie 13	Zie 13	a
Mirtazapine		30-80	µg/l		Geen bijzondere eis	d
Natalizumab	36	5-20	µg/ml	> 20, zie ook opm 36	Vlak voor toediening	o
Nortriptyline	14	50-150	µg/l	Nortriptyline > 250	10-16 uur na laatste inname	a

E-OH nortriptyline Z-OH-nortriptyline		>nortriptyline		Z-10-OH nortriptyline > 40 (zie 14)		
Olanzapine	29	20-80	µg/l	>100	Vlak voor toediening	a, b
Paracetamol	16	10-20	mg/l	>150 4 uur na inname (zie 16)	Minimaal 4 uur na inname	i
Paroxetine		20-200	µg/l	>300	10-24 uur na laatste inname	a
Perampanel	34	50-400	µg/l			f, h
Pregabaline		1,5-6	mg/l	>12	Vlak voor toediening	f, h
Primidon	17	5-10	mg/l	>15	Vlak voor toediening	f
Fenobarbital		10-40	mg/l			
Quetiapine	27	100-500	µg/l	>1000	Vlak voor toediening	b, d
Retigabine		0,5-2	mg/l		Vlak voor toediening	f, h
Risperidon	18	4-30	µg/l		Vlak voor toediening	a, b
Risperidon + 9-hydroxy risperidon		20-60	µg/l			
Sertraline	19	50-300	µg/l	>300	10-24 uur na laatste inname	a
Sultiam		1-6 (kind) 1,5-10 (volw)	mg/l	>15	Vlak voor toediening	f, h
Theofylline	20	5-15	mg/l	>20	Vlak voor toediening	a
Thioguanine 6-TGN	2	300-1250	pmol/8* 10 <sup>8</sup> RBC	>1250	Geen bijzondere eis	k
Tobramycine dalspiegel	10	<0,5-1	mg/l	>1	Vlak voor toediening	a
Tobramycine topspiegel		15-20 (zie 10)	mg/l		½ uur na einde infusie	
Topiramaat		2-20	mg/l	>25	Vlak voor toediening	f, h
Trazodon		700-1000	µg/l	>4000	Vlak voor toediening	d
Valproïnezuur	21	50-100 (epilepsie) 80-120 (acute manie) 60-80 (onderhoud) (4-12)	mg/l mg/l mg/l mg/l	>150	Vlak voor toediening	a, c, f
(Vrije fractie valproïnezuur)						
Vancomycine continu infuus volw.	22	18-25	mg/l	>28	24 uur na start de eerste spiegel afnemen. Verder geen bijzondere eis voor afnametijdstip.	a,d
Vancomycine dalspiegel		15-20	mg/l	>20	Vlak voor toediening; eerste dalspiegel 48 uur na start vancomycine	
Vancomycine topspiegel		zie opm 22			1 uur na einde infuus	
Vedolizumab		20-30 (CU, inductie) 12-20 (CU, onderhoud)	µg/l µg/l		Vlak voor toediening	n
(Antistoffen tegen vedolizumab)		(<10)	AE/ml			
Venlafaxine	28	50-250	µg/l	Samen > 1000	Vlak voor toediening	a, b

Venlafaxine + desmethylvenlafaxine		samen: 100-400(750)	µg/l			
Vigabatrine	23	0,8-36	mg/l	>40	Vlak voor toediening	f
Zonisamide	35	15-40	mg/l	>40	Vlak voor toediening	f, h

- Spiegels kunnen worden afgenomen als dalspiegels. Gezien de lange halfwaardetijd is het afnametijdstip niet kritisch.
- De referentiewaarden horen bij de Dervieux bepalingmethode die in het VU Medisch Centrum wordt toegepast. Bepalingen die door andere laboratoria uitgevoerd worden (bijvoorbeeld Sittard) kunnen andere referentiewaarden hanteren!!!  
De 6-TGN spiegel moet voldoende hoog zijn voor therapeutisch effect. Bij te hoge spiegels (zie kolom potentiëel toxisch) neemt de kans op beenmergtoxiciteit echter toe. 6-MMP heeft geen therapeutisch effect. Te hoge 6-MMP spiegels (zie kolom potentiëel toxisch) verhogen de kans op hepatotoxiciteit.
- Epilepsie: voor kinderen zou wellicht een lager maximum moeten worden aangehouden, aangezien bij plasmaspiegels >8 mg/l een verminderde cognitieve functie is aangetoond.  
Onderhoudsbehandeling bij bipolaire stoornis: laag therapeutisch 4-6 mg/l; normaal therapeutisch 6-8 mg/l; hoog therapeutisch 8-10 mg/l.  
Referentiewaarden voor de indicatie neuralgie zijn niet gedefinieerd.
- Afhankelijk van de indicatie:  
Colitis ulcerosa: continu intraveneus (2 mg/kg): 250-450 µg/l. Oraal (8 mg/kg): 150-250 µg/l [g].  
Nefrotisch syndroom: 100-200 µg/l.
- Omdat er tolerantie kan optreden voor bijwerkingen (en mogelijk therapeutisch effect) is er geen duidelijke relatie tussen bloedspiegel en effectiviteit [f].
- Er wordt gedoseerd obv klinisch effect. Wanneer voldoende effect bereikt wordt bij een concentratie <350 µg/L wordt de dosis niet verder verhoogd.  
Desmethylclozapine heeft een zwakkere en kortere werking dan clozapine en draagt weinig bij aan het effect van clozapine. Bij spiegels van desmethylclozapine >600 µg/l neemt de kans op agranulocytose sterk toe.
- De therapeutische serumconcentratie van digoxine voor atriumfibrilleren ligt in het algemeen tussen 0,8-2,0 µg/l. Bij een aantal patiënten is een hogere serumconcentratie nodig om het therapeutisch effect te bereiken. De therapeutische serumconcentratie voor hartfalen lijkt tussen 0,5-0,9 µg/l te liggen. Bij een serumconcentratie >2,0 µg/l neemt de kans op bijwerkingen snel toe.
- Bij sommige patiënten zijn spiegels tot 150 mg/l noodzakelijk om aanvalsvrij te worden.
- Onderhoudsbehandeling schizofrenie: 1-10 µg/l. Acute fase (psychose): tot 15 µg/l.
- De topspiegel dient voldoende hoog te zijn voor voldoende effect (concentratie-afhankelijke killing). De gewenste topspiegel voor sepsis/ICU patiënten is 15-20 mg/l. Voor endocarditis adviseert de SWAB richtlijn een dosering van 1 dd 3 mg/kg waarbij een topspiegel van 8-12 mg/l te verwachten is. Dit is geen streefwaarde, maar de waarde die verwacht wordt bij de standaard dosering van 1 dd 3 mg/kg. Om de kans op oto- en nefrotoxiciteit te verminderen dient de dalspiegel voldoende laag te zijn. Bij voorkeur <0,5 mg/l. Bij uitzondering is een dal <1 mg/L acceptabel i.p.v. < 0,5 mg/L indien anders geen praktisch doseerregime mogelijk is. Dit zijn de referentiewaarden voor volwassenen. Voor kinderen, neonaten en dialysepatiënten gelden andere referentiewaarden. Overleg met de ziekenhuisapotheker. De ziekenhuisapotheker geeft aan de hand van de bloedspiegels een doseeradvies. Hiervoor is tevens een bepaling van de nierfunctie noodzakelijk.
- Mogelijk kunnen voor de indicatie bipolaire stoornissen lagere referentiewaarden aangehouden worden. Katayama et al. (2014) suggereren dat het referentiebereik voor lamotrigine serumconcentraties 5-11 mg/l zou zijn bij patiënten met een stemmingsstoornis. Bij een concentratie > 15 mg/l neemt de kans op bijwerkingen sterk toe.
- Onderhoudsbehandeling bij bipolaire stoornis: 0,6-0,8 mmol/l (geriatrie 0,4-0,8 mmol/l). Ook bij therapeutische spiegels kunnen toxische verschijnselen optreden.
- Het tijdstip waarop de spiegels worden bepaald is afhankelijk van het behandelprotocol. In de meeste protocollen worden de spiegels 24, 48 en 72 uur na starten van het infuus bepaald. Methotrexaat (MTX) serumspiegels na MTX infusie hoger dan 5-10 µmol/l na 24 uur, 0,9-1 µmol/l na 48 uur en hoger dan 0,1 µmol/l na 72 uur geven een verhoogde kans op beenmerg- en intestinale intoxiciteit.
- Naast nortriptyline kunnen de E-10-OH-metaboliet en Z-10-OH-metaboliet worden bepaald. De Z-isomeer, draagt niet bij aan het antidepressieve effect maar wel in aanzienlijke mate aan de cardiotoxiciteit. De E-10-OH-metaboliet heeft een vergelijkbare werking als nortriptyline zelf.
- Oxarbazepine wordt snel grotendeels (96%) omgezet in het actieve mono-hydroxy derivaat (MHD). Een klein deel (4%) wordt omgezet in het inactieve dihydroxy-derivaat.
- Chronisch alcoholgebruik, leverinsufficiëntie en inductie van het enzym CYP2E1 (oa door gebruik van carbamazepine, isoniazide en barbituraten) kunnen mogelijk de toxiciteit van paracetamol verergeren. Geadviseerd wordt om, alhoewel verhoogde toxiciteit niet eenduidig is aangetoond, de plasmaconcentraties waarbij behandeling geïndiceerd is, met 50% te verlagen (75 mg/l 4 uur na inname).

17. Primidon wordt voor ca 1-8% omgezet in het tevens actieve fenobarbital en fenylethylmalonamide. Als gevolg van de lange halfwaardetijd cumuleert het fenobarbital.
18. Hoge 9-hydroxy-risperidon waarden kunnen verhoging van prolactine spiegels veroorzaken, met kans op seksuele disfunctie.
19. Sertraline wordt via CYP3A4 en CYP2C19 omgezet in het veel minder actieve desmethylsertraline waarvan de bijdrage aan de effectiviteit verwaarloosbaar is. Door de langere halfwaardetijd is de spiegel van desmethylsertraline ca. 1,5-2x hoger dan de sertralinespiegel.
20. In sommige gevallen kunnen hogere concentraties van 15-20 mg/l nodig zijn.
21. Onderhoudsbehandeling bij bipolaire stoornis: normaal therapeutisch 60-80 mg/l; laag therapeutisch 40-60 mg/l; hoog therapeutisch 80-120 mg/l. Laag therapeutisch: indien bij normaal therapeutische spiegels een goede respons optreedt maar ook bijwerkingen. Hoog therapeutisch: indien onvoldoende respons bij normaal therapeutische spiegels.
22. De toediening van vancomycine continu infuus heeft de voorkeur. Het blijkt even effectief als intermitterend infuus en geeft mogelijk minder nefrotoxiciteit. In de meeste studies werd bij continue infusie een streefdalspiegel van 20-25 mg/L gehanteerd, dus meer dan 15-20 mg/L [44]. Een dergelijke hogere dalspiegel lijkt logisch omdat bij continue toediening een AUC-bijdrage van de piekspiegel ontbreekt. Anderzijds komt een AUC/MIC van  $\geq 400 \text{ h} \cdot \text{mg/L}$  overeen met  $400/24 = \geq 16.7 \text{ mg/L}$  als continue spiegel bij een MIC van  $\leq 1 \text{ mg/L}$ ; op grond hiervan kan een streefspiegel van 20-25 mg/L ook als onnodig hoog worden benoemd. Uit onderzoek blijkt dat bij dalspiegels  $< 10 \text{ mg/l}$  sneller ontwikkeling van resistentie voor vancomycine ontstaat [j]. De vancomycinespiegel dient continu  $> 10 \text{ mg/l}$  te zijn. Voor CAPD patiënten zijn er aanwijzingen dat de dalspiegel  $> 12 \text{ mg/l}$  moet zijn (bacteriële peritonitis). De werking neemt niet toe door hoge topspiegels (in tegenstelling tot de aminoglycosiden (gentamicine en tobramycine)). Bij langdurig hoge spiegels lijkt er een verhoogde kans op het ontwikkelen van nierfunctiestoornis, vooral in combinatie met andere nefrotoxische middelen. Bij een dalspiegel  $> 15 \text{ mg/l}$  wordt geadviseerd om de dosering te verlagen om onnodig hoge concentraties te voorkomen [a]. In Amerika worden dalspiegels van 15-20 mg/l nagestreefd [j]. Deze hoge streefwaarden zijn echter nog niet onderzocht in klinisch (gerandomiseerd) onderzoek. Er zijn gelimiteerde data over de veiligheid van deze hogere dalspiegels [j]. Afname van een topspiegel is alleen zinvol in bijzondere gevallen na overleg met een ziekenhuisapotheker.
23. De ziekenhuisapotheker geeft aan de hand van de bloedspiegels een doseeradvies. Hiervoor is tevens een bepaling van de nierfunctie noodzakelijk. Dagdoseringen tussen 1000 en 3000 mg vigabatrine geven bloedspiegels tussen 0,8 – 36 mg/l. TDM van vigabatrine is voornamelijk van waarde bij controle van therapietrouw [f].
24. Bij hypo-albuminemie (serumalbuminegehalte lager dan 30 g/l) neemt de vrije concentratie van fenytoïne toe. Hierdoor kunnen bij een normale totale concentratie fenytoïne toch intoxicatieverschijnselen optreden als gevolg van de hoge eiwitvrije fractie. Bij slechte nierfunctie kan (niet bepaalde) metaboliet van fenytoïne, fenytoïne van het eiwit verdringen, en krijgt men een verhoogd (actief)vrij fenytoïne.
25. In bijzondere gevallen is een somspiegel van fluoxetine + norfluoxetine tot 900 µg/l geïndiceerd.
26. Soms wordt ook bij lagere haloperidol spiegels (1-2 µg/L) voldoende effect bereikt.
27. Referentiewaarden bij gebruik van quetiapine als antipsychoticum.
28. Individueel kunnen hogere concentraties nodig zijn, tot 750 microgram/L (somspegel venlafaxine + desmethylvenlafaxine)
29. Therapeutische grenzen zijn richtlijn, een duidelijke relatie tussen spiegels en respons is nog niet aangetoond, zo wordt ook wel een therapeutische range van 20 - 80 microgram/L gemeld.
30. Dit zijn vermoedelijke streefwaarden. Door grote interindividuele variatie zijn de exacte streefwaarden nog niet definitief. Stabiele patiënten hebben aan een dalspiegel van 1 mg/L al voldoende, terwijl voor een ernstig zieke patiënt een dalspiegel van bijvoorbeeld 2 mg/L weer te weinig is. Hetzelfde geldt voor de bovengrens, voor bepaalde indicaties zijn veel hogere spiegels nodig dan de 8 mg/L die beschreven is. Het laboratorium van het MMC bepaalt automatisch antistoffen tegen infliximab wanneer de geprikte spiegels 0,5 mg/L of lager zijn. Daarboven is de rol van antilichamen beperkt.
31. Referentiewaarden verschillende per indicatie en gebruiksduur. Voor details zie <https://tdm-monografie.org/monografie/everolimus>.
32. Referentiewaarden nog niet definitief, dit zijn vermoedelijke streefwaarden.
33. Tijdens zwangerschap zijn de serumspiegels circa 40% van de baseline, vermoedelijk door een verhoogde klaring. Een dosisverhoging van 50% ins nodig tijdens het derde trimester. Na baren is dan weer een dosisverlaging nodig. Levetiracetam heeft een korte halfwaardetijd, dalspiegels zijn veel lager dan eventuele topspiegels.
34. Perampanel is een relatief nieuw geneesmiddel, de referentiewaarden zijn nog niet definitief, dit zijn vermoedelijke streefwaarden.
35. Hemolytische bloedmonsters kunnen vals positieve verhoogde zonisamide bloedspiegels geven. Zonisamide bindt zich in de erythrocyt.
36. Deze referentiewaarden zijn bepaald in trialverband (NEXT-MS Studie Amsterdam UMC). Dalspiegel tussen 5-20 µg/ml: dit is de streefwaarde, hou het behandelinterval zoals het is.

Dalspiegel boven de 20 µg/ml: alleen als de dalspiegel na instellen van een persoonlijk interval bij twee achtereenvolgende spiegelmetingen boven de 20 µg/ml is wordt het schema verlengd met nog een extra week.

Dalspiegel tussen de 2-5 µg/ml: de dalspiegel herhalen na circa 3 maanden.

Dalspiegel onder de 2 µg/ml is: het doseerschema met 1 week verkorten.

Voor details zie <https://www.vumc.nl/zorg/informatie-voor-professionals/next-ms-studie/informatie-voor-professionals.htm>. Geraadpleegd op 22 oktober 2020.

### Literatuur

- a. Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers. Commissie Analyse en Toxicologie; TDM monografie.
- b. Farmaceutisch laboratorium Catharina Ziekenhuis Eindhoven.
- c. Nederlandse Vereniging van Psychiatrie. Richtlijn bipolaire stoornissen 2008.
- d. Apotheek Universitair Medisch Centrum Groningen.
- e. Shorvon et al. The treatment of epilepsy. Fourth edition 2016.
- f. Patsalos PN et al. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update. Ther Drug Monit 2018;40(5):526-48.
- g. NTvG 2006;150:12-7.
- h. Epilepsiecentrum Kempenhaeghe. Laboratorium.
- i. [www.toxicologie.org](http://www.toxicologie.org)
- j. Rybak et al. Therapeutic monitoring of vancomycine in adult patients; a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2009;66:82-98.
- k. Apotheek VU Medisch Centrum Amsterdam.
- l. Reimers A. et al. Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: a practical approach to establish national guidelines. Drug design, Development and Therapy 2018;12:271-80.
- m. Farmaceutisch laboratorium Maxima Medisch Centrum Veldhoven.
- n. Farmaceutisch laboratorium Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant Tilburg.
- o. Protocol NEXT-MS Studie Amsterdam UMC. Zie ook website voor verdere informatie: <https://www.vumc.nl/zorg/informatie-voor-professionals/next-ms-studie/informatie-voor-professionals.htm>. Geraadpleegd op 22 oktober 2020.
- p. Laboratorium Sanquin Amsterdam.