



**Analyse van meconium: kwantificering van  
blootstelling aan drugs**

Birgit Koch

Ziekenhuisapotheker-Klinisch farmacoloog

Hoofd apotheek laboratorium



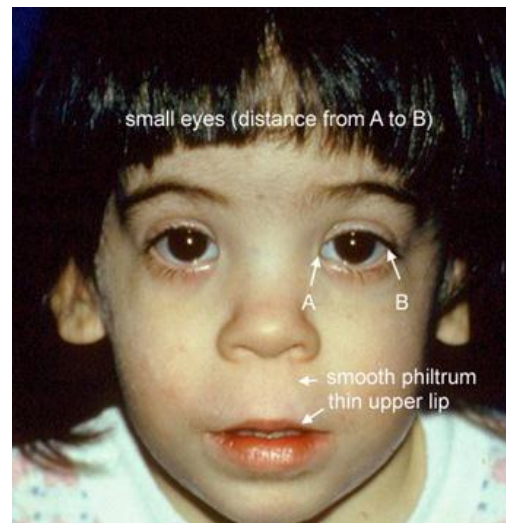
## Menu

---

- Samenwerkingsverband Kindergeneeskunde en apotheek laboratorium
  - Meerwaarde ten opzichte van de gangbare methode
  - Methodeontwikkeling
  - Stand van zaken
  - Toekomst
-

# Kindergeneeskunde en FASD & FAS

- Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD)
- Fetal Alcohol Syndrome (FAS)
- Invloed alcohol gedurende gehele zwangerschap
- Groeiachterstand, afwijkende gezichtskenmerken en neurologische beschadigingen

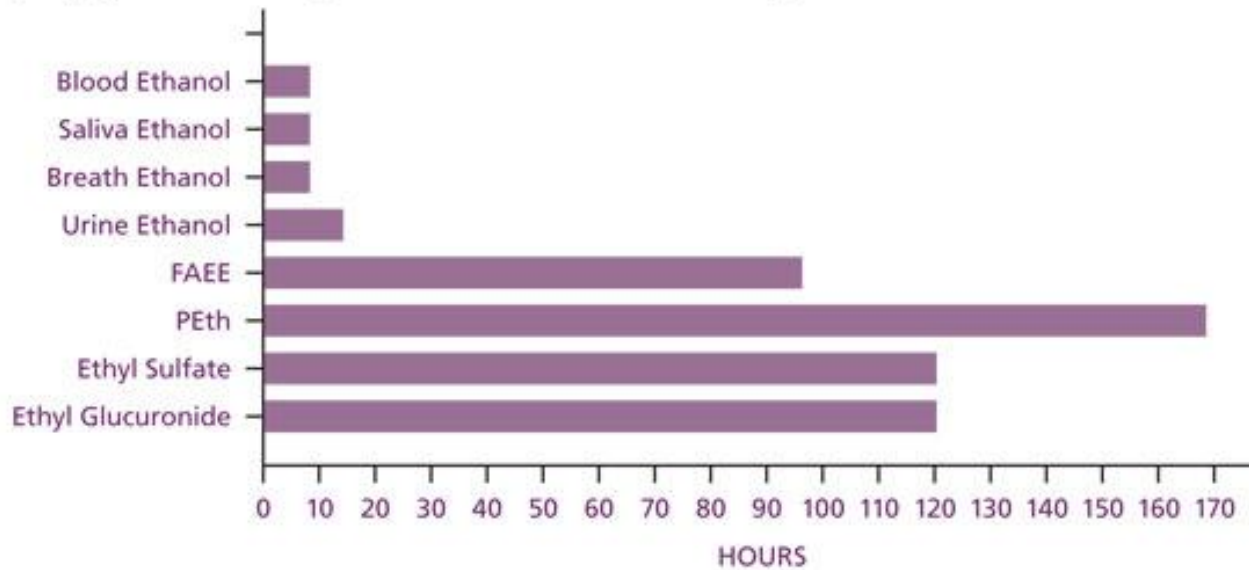


## Kwantificeren van ethanol gebruik

- Ethanol in bloed, in uitademingslucht etc.
  - Moment opname
  - 100 mg/kg/uur
  
- ETG in urine
  - Tot 80 uur na inname
  
- CDT in bloed
  - Niet bij zwangeren
  - 4-6 weken aantoonbaar



Figure 2. Detection window (in hours) of some direct metabolites of ethanol (conjugates of ethanol) and ethanol itself in various body fluids.



## Aanleiding samenwerking apotheek

- Chronische blootstelling aan drugs kwantificeren
- Motherisk programma-> G.Koren
- Meconium
  - Eerste ontlasting neonat
  - Vanaf week 12 zwangerschap gevormd
  - Niet-invasieve methode
  - Mooie matrix voor chronisch gebruik



## Wat doen we met uitslag



- Reden bepaling
- Regio Rijnmond samenwerking

## FAEE en kwantificering

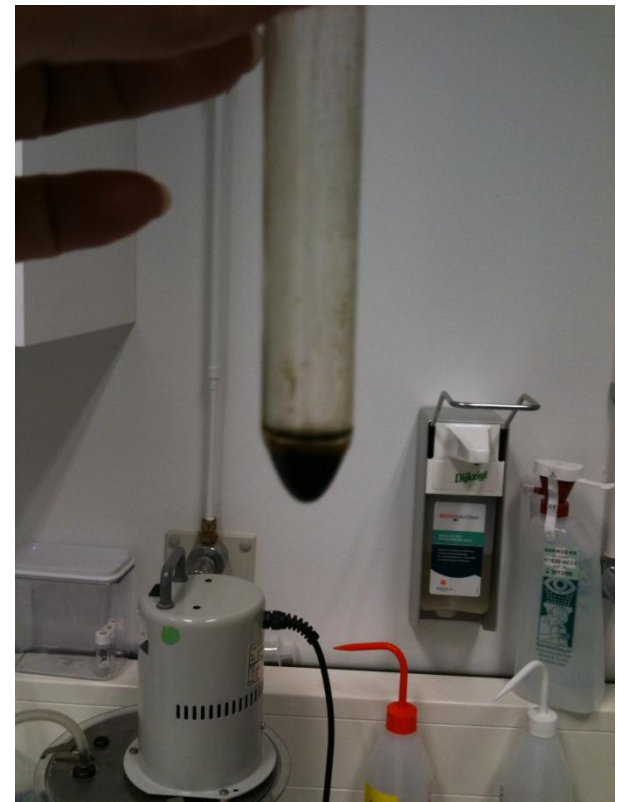
---

- Ethyl lauraat (E12:0)
  - Ethyl myristaat (E14:0)
  - Ethyl palmitaat (E16:0)
  - Ethyl palmitoleaat (E16:1)
  - Ethyl stearaat (E18:0)
  - Ethyl oleaat (E18:1)
  - Ethyl linoleaat (E18:2)
  - Ethyl linolenaat (E18:3)
  
  - Som > 4 nmol/gram: Chronisch alcoholmisbruik (15 glazen per week)
-



# Techniques

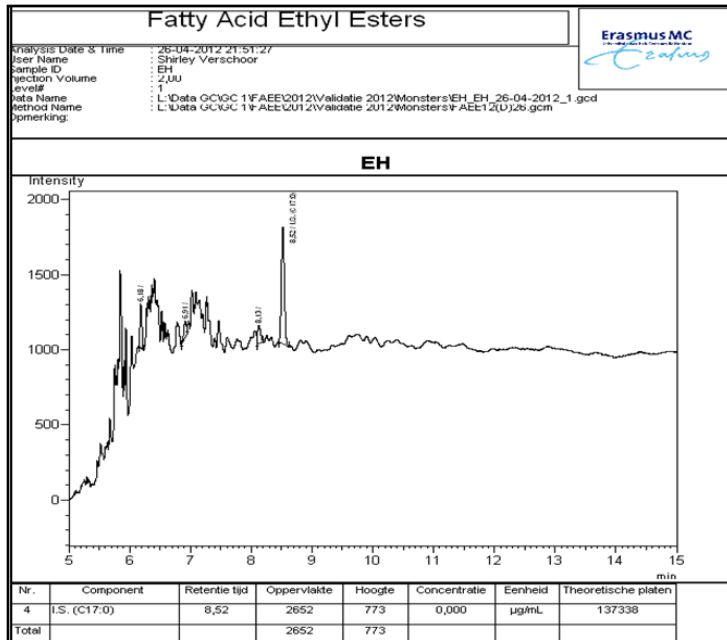
- Liquid/Liquid Extraction (LLE)
- Polar en apolar components
- Solid Phase Extraction (SPE)
  - BondElut
- Cleaning steps
- GC-FID met CP-WAX column
  - 500 mg meconium
  - 150 ul of hexane solution
  - Validation according to standard protocol



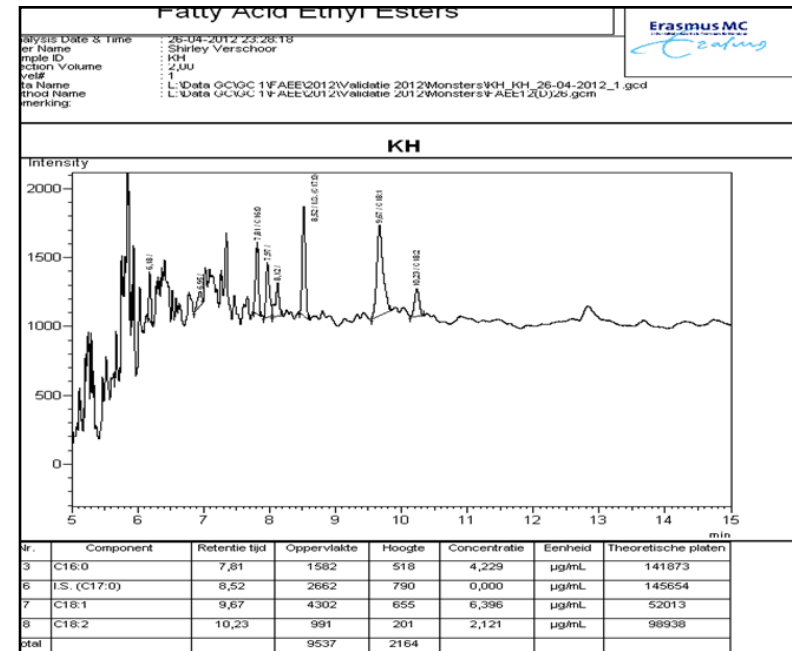
## Plan van aanpak

- Blanco meconium van Sophia geboortecentrum
- Contacten Motherisk programma Toronto
- Validatie van methode
  - 6 maanden

# Klinische praktijk



Chromatogram negatief patiëntmonster



Chromatogram positief patiëntmonster

## Stand van zaken

- FAEE bepaling sinds 2 jaar-> uniek in Nederland
- Aanvragen zijn beperkt
- Aanschaf GC-MS via Stichting Coolsingel
- Afkappunt: wat is normaal?

## Meconium en GC-MS

---

- Analyse loopt,
  - Precieze details -> analisten Erasmus MC
  - Validatie in startblokken
  
- Afkappunt hopelijk naar 2nmol/gram


## Andere mogelijkheden van meconium

- Cocaïne en metabolieten
- Amfetamines (o.a. MDMA)
  - Net gevalideerd LC-MS/MS
- Andere drugs
  - Opiaten
  - Cannabis
- Geneesmiddelen
- ?



## PEth



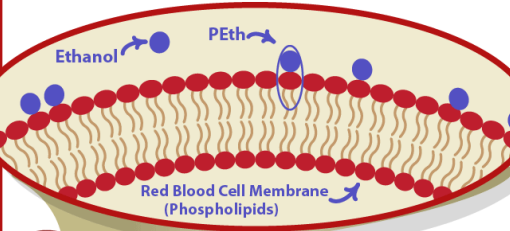
- Phospatidylethanol in bloed
  - Abnormaal cellulair membraan phospholipide
  - Zeer specifiek
    - Leeftijd
    - Geslacht
    - Niet beïnvloed door andere ziektes
  - Goede correlatie ethanolconsumptie
  - Na 28 dagen nog in 64% aantoonbaar van alcoholisten in detox programma
- 

## Stand van zaken PEth

- Methode LC-MS/MS gevalideerd
- > 60 gram per dag: > 210 ug/l
- Wat vinden wij acceptabel?
- Eigen onderzoek ethanol gebruik
- Start onderzoek bij zwangeren

### Direct Alcohol Biomarker Testing Phosphatidylethanol (PEth)

During a series of processes, Phosphatidylethanol (PEth) accumulates in human red blood cells when the body is exposed to ethanol. Since it is formed only when the body is exposed to ethanol it is called a direct alcohol biomarker. The accumulation in red blood cells make it easy to test by collecting blood specimens.



**Red Blood Cell**

**Half-life**  
3-5 Days<sup>1</sup>

**Detectability**  
28 Days<sup>1</sup>

**Sensitivity** ◆

**Window of Detection** ◆


**Benefits:**  
Highly sensitive, collection can be done anywhere\*, no notice needed for collection\*, mid-term window of detection

**Unlike other markers...**  
PEth concentrations don't seem to be influenced by<sup>1</sup>:

- Age
- Gender
- Certain Diseases
- Other Substances

According to a combination of research, analysis demonstrates good efficiency of PEth for detecting chronic heavy drinking<sup>1</sup>


<sup>1</sup> Guido Viel, et al. (2012) *International Journal of Molecular Sciences*, 13, 14788-14812, doi: 10.3390/ijms131114788  
 \* When collected via USDTL BloodSpot® collection

 **USDTL**  
 Advancing The Gold Standard




## Peth uitkomsten in eigen onderzoek



- Man/vrouw verschillen
  - Gewend aan bepaalde consumptie
  - Verhouding verschillende (Dopeth/Plpeth/Popeth)
  - Leeftijd
  
  - Verder uitbouwen
  - Start METC protocol zwangeren
  - Generation R
  - Meconium en Peth linken
- 

## Take home messages



- Meconium mooie matrix voor chronische expositie
  - Ethanol
  - Cocaïne
  - Amfetamines
  - Psychofarmaca?
  
  - Afkappunten voor alcoholgebruik?
  
  
  - Apotheek laboratorium Erasmus MC: analyse
- 

## Hartelijk dank aan:



### Analisten (in spe)

- Shirley Verschoor
  - Laura Stuyver
  - Sabina Zabirowa
  - Kindergeneeskunde
    - Barbara Sibbles
  - BoumanGGZ
    - Ab Aaldriks
  - Verloskunde
    - Tom Schneider
  - Sophia Kraamhotel
    - Annemieke van der Ede
- 