



Nieuwsbrief Commissie Analyse en Toxicologie (CAT)

Juni 2013
Jaargang 7, nummer 1

RUBRIEK NIEUWS

PUOZ Therapeutic Drug Monitoring en Toxicologie

Deze cursus wordt door de CAT georganiseerd op 31 oktober 2013. Wilt u weer volledig op de hoogte zijn van de laatste ontwikkelingen op dit onderwerp reserveer dan alvast een plek in uw agenda.

Hieronder het concept programma:

09.30-09.35	Opening
09.35-10.20	Huidige inzichten antibiotica en TDM Eric van Maarseveen
10.20-10.50	MWPharm Cees Neef
10.50-11.20	TDM van antimycotica Jan-Willem Alffenaar
11.20-11.35	Pauze
11.35-12.05	TDM van nibjes Bram Wilhelm
12.05-12.50	Huidige inzichten klassieke anti-epileptica E. Wammes/ Hans-Peter Bootsma
12.50-13.45	Lunch
13.45-14.30	Toxidromen Femke Gresnigt, SEH-arts OLVG
14.30-15.15	Algemeen verhaal intoxicaties, toxicokinetiek incl. antidotalijst Eric Franssen
15.15-15.30	Pauze
15.30-15.50	Paracetamolintoxicaties: algemeen en allergie op acetylcysteïne Gerhard Tijssen
15.50-16.10	Verapamil en Intralipid Marieke Sturkenboom
16.10-16.30	Paddestoelen RIVM
16.30-17.00	Afsluitende quiz Joris vd Heuvel

IATDMCT congres

Het congres vindt dit jaar plaats van 21 september tot en met 26 september in Salt Lake City.

RUBRIEK ALGEMEEN

NfN richtlijn waterbehandeling voor HD en online HDF

De richtlijn is herzien. De definitieve versie kunt u op het kennisplein vinden. De belangrijkste wijzigingen:

- geen CE keurmerk voor waterbehandelingsinstallaties noodzakelijk. Deze vraag is gesteld door certificeringsorganisaties en is voorgelegd aan IGZ. De mening van IGZ was dat een waterbehandelingsinstallatie niet als onderdeel van het dialysesysteem wordt verkocht maar als installatie om water van een bepaalde kwaliteit te leveren.
- risico-analyse: de richtlijn is herschreven uitgaande van een risico benadering. Zo ook is beschreven dat voor het monitoren van afzonderlijke tappunten een systeem van matrixing mag worden toegepast.
- nadere uitleg van de formulering in de Ph Eur dat extra gezuiverd water wordt bereid door een systeem van 2 in serie geschakelde RO's gevolgd door een ultrafilter OF een EDI.
- De tabel met microbiologische en endotoxinen eisen voor HDF-online (Tabel 7) is aangepast aan een conceptversie welke circuleert onder de commissieleden van de Europese Farmacopee. Daarin zijn de eisen voor de endotoxinebepaling verhoogd van < 0,025 IE/ml naar < 0,05 IE/ml. In de vorige versie van deze richtlijn werd voor endotoxinen een norm van 0,03 IE/ml gegeven. Deze waarde ligt echter vlakbij de ondergrens van de meetmogelijkheden en is daardoor niet reproduceerbaar. De NfN commissie heeft er dan ook voor gekozen een norm van 0,05 IE/ml aan te houden, die als concept circuleert voor de Europese Pharmacopee als eis voor "Highly Purified Water".
- De tabel met advies over de monsterfrequentie van microbiologisch onderzoek bij on-line-HDF (tabel 9) is aangepast waarbij de frequentie van de kiemgetal- en endotoxinebepaling van extra gezuiverde dialysevloeistof verlaagd is van 1 x per maand naar 1 x per 3 maanden.

RUBRIEK FARMACEUTISCHE KWALITEITSCONTROLE

Rapport kwalificatie spuiten VTGM op voorraad

Er heeft onderzoek plaatsgevonden naar de kwaliteit van een drietal spuiten (alle van BD) voor VTGM op voorraad. De geteste spuiten voldoen aan de eisen voor primair verpakkingsmateriaal binnen de maximale bewaar en gebruikstermijn zoals beschreven in Z3. Er zal wel nog verder onderzoek verricht gaan worden naar leachables. Het volledig rapport kunt u vinden op het kennisplein.

Werkgroep beoordeling toeleveranciers - agenda tweede helft 2013

In de tweede helft van 2013 worden de volgende bedrijven geaudit door de leden van de werkgroep: Aluglas (augustus), Duchefa (september), Spruythillen (september) en Airliquide (oktober). Ervaringen met deze bedrijven die van waarde kunnen zijn voor de auditteams graag mailen naar o.s.n.m.smeets@knmp.nl, secretaris van de werkgroep.

Werkgroep beoordeling toeleveranciers - Pont Packaging beëindigt deelname

Op 15 april jl. heeft Pont Packaging in een schrijven aan het secretariaat van de werkgroep beoordeling toeleveranciers laten weten dat zij niet langer wil deelnemen aan het systeem van betrouwbare leveranciers van NVZA en KNMP. Pont Packaging heeft mede aangegeven zich niet langer beschikbaar te stellen voor de gezamenlijke audit in dit kader uitgevoerd.

Door Pont Packaging is toegelicht dat dit direct verband houdt met de kosten en de tijd die gemoeid zijn met de deelname aan de audit. De tijd die zij moeten en willen besteden om deelname te rechtvaardigen en de audit voor te bereiden, af te handelen en op te volgen staan volgens het schrijven van Pont Packaging niet in verhouding tot de vraag uit de markt. Ziekenhuisapotheken die verpakkingsmaterialen inkopen bij Pont Packaging moeten met het bovenstaande rekening houden. Overwogen moet worden afhankelijk van wat precies wordt ingekocht bij Pont Packaging, het keuringsregime van de verpakkingsmaterialen aan te passen of uit te wijken naar een andere leverancier.

Gelijkmatigheid van doseereenheden en einde houdbaarheid

Al eerder is bericht in deze nieuwsbrief dat in de Europese Farmacopee per 1 april 2013 van kracht is de monografie Pharmaceutical Preparations. De eisen van de Europese Farmacopee gelden in principe tot einde houdbaarheid van het geneesmiddel. De nieuwe monografie maakt echter een belangrijke uitzondering voor de test op gelijkmatigheid van doseereenheden. Deze test beoordeelt de gehaltespreiding op basis van een acceptance value (AV), waarvan de berekening mede afhangt van het gemiddeld gehalte van het preparaat. Bij een geringe gehaltesdaling (door ontleding) kon een geneesmiddel zo na verloop van tijd buiten specificatie geraken. Voorbeeld

- Analyseresultaten van n=10 van capsules:

98,4%-92,4%-93,4%-100,2%-100,6%-104,3%-102,3%-96,7%-90,3%-90,0%

- Gemiddeld gehalte (n=10): 96,9% (= Xgem)

- Standaarddeviatie is 5,1%

- Na 1 jaar bewaren is de ontleding 2%

- Vrijgifte: $AV = (98,5 - 96,9) + 5,1 \times 2,4 = 13,8$ voldoet

- Einde houdbaarheid: $AV = (98,5 - 94,9) + 5,1 \times 2,4 = 15,8$, voldoet niet

Dit werd in brede kring als onredelijk beschouwd, omdat er tijdens bewaring niets verandert aan de spreiding van de afzonderlijke gehalten. In de nieuwe monografie wordt nu expliciet aangegeven dat indien een eis voor de gelijkmatigheid van doseereenheden van toepassing is, deze eis (mits adequaat onderbouwd) alleen geldt bij vrijgifte van het product. Dit is een belangrijk winstpunt.

RUBRIEK THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Er zijn 3 nieuwe TDM monografieën opgesteld en op het kennisplein geplaatst. Hier volgen de samenvattingen.

Olanzapine

Indicatiegebied: Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar.

Monstermateriaal: Stolbloed, bepaling in serum. Olanzapine is niet erg stabiel in serum vanwege oxidatie. Het monster kan maximaal 2 weken bij 2-8°C bewaard worden. Direct invriezen wordt aanbevolen.

Afnametijdstip:	Niet belangrijk.
Bewaarcondities:	In de vriezer bij - 20°C.
Interpretatie:	Doseren op geleide van klinisch effect.
Ther. conc.:	20-80 µg/l
Toxiciteit:	> 100 µg/l
Letale spiegel:	gemeld vanaf 160 µg/l

Thiopurines

Geldt voor:	patiënten met inflammatoire darmziekten (IBD; ziekte van Crohn, colitis ulcerosa), auto-immuun hepatitis.
Geneesmiddelen:	azathioprine (AZA, Imuran®), mercaptopurine (6-MP, PuriNethol®), tioguanine (6-TG, Lanvis®).
Monstermateriaal:	lithium-heparine buis; bepaling in erythrocyten.
Afnametijdstip:	niet kritisch, dalspiegel wordt meestal aangehouden.
Bewaarcondities:	koelkast (2-8°C; niet vriezen indien het monster niet opgewerkt is). De monsters zijn instabiel: binnen 72 uur insturen (niet op vrijdag of in weekeinde).
Interpretatie	is afhankelijk van de gebruikte analysemethode en geneesmiddel. Zie referentiewaarden in volledige monografie

Amikacine

Indicatiegebied:	Patienten (volwassen, kinderen, neonaten) met ernstige infecties veroorzaakt door voor amikacine gevoelige bacteriën, inclusief Pseudomonas en Mycobacterien, speciaal indien deze resistent zijn tegen andere aminoglycosiden.
Monstermateriaal:	Stolbloed, bepaling in serum
Afnametijdstip:	Methode gebaseerd op 2 spiegels: Spiegels: dalspiegel: afname 30 minuten voor de tweede gift topspiegel: afname 60 minuten na start van een gift toegediend over 30 minuten mediane spiegel: afname 6-14 uur na de eerste gift
Bewaarcondities:	2-8 °C, in de koelkast
Interpretatie:	Voor de referentiewaarden wordt verwezen naar de tabel in de volledige monografie

RUBRIEK ORGANISATIE EN BELEID

ISO15189 versus CCKL

Zie ook de vorige nieuwsbrief van de CAT, december 2012 (staat op kennisplein)

Zie ook de nieuwsbrief van de Raad van Accreditatie, april 2013 (staat op kennisplein)

Het tijdspad voor ISO 15189 accreditatie is als volgt: vanaf 1 januari 2015 zal gestart worden met beoordelingen tegen ISO 15189:2012. Tot 1 juli 2015 is het mogelijk op te gaan voor een initiële CCKL accreditatie. De laatste CCKL accreditatie vindt dan plaats tot 1 juli 2019 (herbeoordeling 4 jaar na initiële CCKL beoordeling).

Op dit moment is gaande de vertaling van de norm naar een Nederlandse versie. De CAT heeft zitting in de Vertaalgroep ISO 15189 en werkt samen met andere laboratoria / beroepsverenigingen mee aan de Nederlandse versie van de ISO 15189.

Ook gaande is momenteel het vaststellen van de scopes en de kwaliteitsinstrumenten voor de beroepsverenigingen. De Raad van Accreditatie heeft de beroepsverenigingen gevraagd hun concept scopes en kwaliteitsinstrumenten op te stellen voor ISO 15189. De CAT heeft deze opgesteld voor de Klinische Farmacie. Deze concept scopes en kwaliteitsinstrumenten liggen op dit moment voor aan de leden van de NVZA voor commentaar. Het is de planning dat deze op de NVZA ledenvergadering van 25 juni worden vastgesteld. Dit betreft vaststelling van concepten. Hierna zullen de concept scopes en kwaliteitsinstrumenten door de Raad van Accreditatie (RvA) worden beoordeeld. Ook de andere laboratoria (Klinische Chemie, Microbiologie, Pathologie etc) werken momenteel aan hun scopes en kwaliteitsinstrumenten. De verwachting is dat er nog een en ander zal veranderen aan de concepten voordat de definitieve versies worden vastgesteld. De scopes voor de Klinische Farmacie omvatten de werkerreinen TDM, toxicologie en farmacogenetica. Bewust is hier het werkveld farmaceutische analyse buiten gehouden. ISO 15189 betreft medische laboratoria, farmaceutische analyse valt daar niet onder en dit voorkomt doublure van visitatie door IGZ. Kwaliteitsinstrumenten geven inzicht in welke instrumenten een beroepsvereniging heeft om kwaliteit te borgen en dienen onder meer om te opteren voor een 1x per 2 jaar visitatie door de Raad van Accreditatie i.p.v. de reguliere jaarlijkse visitatie. Om te kunnen voldoen aan het 2H regime (1x per 2 jaar regime) moet aan een aantal voorwaarden worden voldaan:

- deelname aan professionele bezoeken met aantoonbaar aan de orde stellen van specifieke onderwerpen uit ISO 15189
- bij eerdere beoordelingen een aantoonbaar effectief systeem voor interne audits, management reviews en corrigerende en preventieve maatregelen
- prestaties van inter-laboratorium vergelijkende onderzoeken
- geen terechte klachten over instellingen door RvA ontvangen

Omdat een 2H systeem bedoeld is voor laboratoria die hebben aangetoond aan de voorwaarden te voldoen, kan dit systeem niet direct volgend op een initiële accreditatiebeoordeling worden toegepast. Minimaal dient een eerste herbeoordeling te hebben plaatsgevonden volgend op minimaal één volledige controle (op locatie) na de initiële beoordeling. Algemene stelregel is dat de frequentie kan worden aangepast indien de prestaties van de geaccrediteerde organisatie daar aanleiding toe geven. Goed presteren zal een minder intensief regime mogelijk maken. Daarentegen zal slecht presteren van de organisatie intensivering van het toezicht tot gevolg hebben.

Voor meer informatie zie de nieuwsbrief van de Raad van Accreditatie van april 2013 (staat op het kennisplein) en ook de websites van CCKL, www.cckl.nl en Raad van Accreditatie, www.rva.nl. Ook organiseert de RvA voorlichtingsbijeenkomsten, de volgende data staan daarvoor gepland: dinsdagmiddag 1 oktober, donderdagmiddag 10 oktober en donderdagmiddag 31 oktober.

CCKL geaccrediteerde ziekenhuisapothek laboratoria (juni 2013)

Twee Steden Ziekenhuis, Tilburg
Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht
Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar
Apothek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag
UMCG, Groningen
VU Medisch Centrum, Amsterdam

Isalakinieken Zwolle, Zwolle
IJsselland Ziekenhuis, Capelle ad IJssel (KCL en apotheek lab)
Hofpoort Ziekenhuis, Woerden (alle laboratoria)
Groene Hart Ziekenhuis Gouda (KCL en apotheek lab)
UMCU, Utrecht
Albert Schweitzer Ziekenhuis Dordrecht, Dordrecht
Zorgcombinatie Noorderboog ziekenhuis/apotheek Meppel-Hoogeveen, Meppel
Meander Medisch Centrum, Amersfoort
St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
Martini Ziekenhuis, Groningen

RUBRIEK TOXICOLOGIE

Antidotalijst

De CAT heeft een nieuwe antidotalijst opgesteld gebaseerd op de monografieën van www.toxicologie.org. De antidotalijst is gepubliceerd op het kennisplein.

Hierin wordt advies gegeven welke antidota u zelf op voorraad zou moeten houden en welke antidota centraal op voorraad gehouden zouden moeten worden. Het centraal op voorraad houden kunt u regionaal organiseren.

www.toxicologie.org

Geen nieuws sinds de vorige nieuwsbrief.

RUBRIEK DE TOX-BOX

Om 10 uur 's ochtends wordt een 45 jarige vrouw op de SEH binnen gebracht. Mevr. is vanmorgen door echtgenote gevonden en zou rond 7 uur 70x 10 mg baclofen tabletten hebben ingenomen. Volgens ambulance was mevr. wisselend suf, en heeft af en toe gebraakt. Op de SEH was verdere anamnese niet mogelijk, mevr. was erg onrustig, voornamelijk geagiteerd, plukkerig, oogde angstig maar was ineens ook weer suf. LO: P 80 regulair, RR 220/114, T 35.4 °C, E4M6V4. Beweegt alles, maar schokkerig met armen en benen. ECG niet afwijkend. Voorgeschiedenis: mevr. heeft hypertensie en is bekend met alcoholabusus.

Thuismedicatie: metoprolol retard 100mg 1dd1, clomipramine ret. 75mg 1dd1
diclofenac zn, oxazepam 10mg 1dd1, baclofen 10 mg.

Mevrouw wordt overgeplaatst naar de IC. Op de IC een meer wisselend bewustzijn, zegt geen woorden meer maar begint wat te brabbelen met de mond half open zonder de kaken te bewegen. Draaiend met de ogen. Wisselend onrustig/erg bewegelijk en een verlaagd bewustzijn met een snurkende ademhaling. Omdat de ademhaling bedreigd is, wordt mevr. gesedeerd met propofol en geintubeerd.

Spiegels worden aangevraagd: paracetamol neg.; ethanol neg.; DOA's neg.; clomipramine 28 µg/L, desmethylclomipramine < 20 µg/L. Daarnaast worden baclofen spiegels afgenomen op tijdstip na vermoedelijke inname: 3,3 uur: 8221 µg/L; 4,8 uur: 5693 µg/L 9 uur: 2214 µg/L; 23 uur: 171 µg/L. Referentiewaarde therapeutisch 80-400 (600) ug/L; toxisch 1100 ug/L (bron: UMCU).

Het gaat hier om een mevr. met een baclofen intoxicatie. In de literatuur beschreven symptomen zijn: depressie van het centrale zenuwstelsel (bewustzijnsdaling tot coma) en ademhalingsdepressie. Verder kunnen optreden: slaperigheid, verwardheid, agitatie, hallucinaties, retrograde amnesie, EEG veranderingen, convulsies, spierzwakte en hypotonie, hyporeflexie tot areflexie. Misselijkheid, braken, diarree en speekselvloed zijn

mogelijk. Daarnaast kunnen ook nog na enkele dagen optreden: hypotensie of hypertensie, bradycardie of tachycardie.

Mevrouw is de volgende dag gedetubeerd. Na detubatie was zij helder en adequaat. Mevr. weet weer wat er is gebeurd, maar is nog steeds erg beweeglijk, kan niet goed stil liggen. Mevr. was al enkele dagen van de alcohol af, hoorde stemmen en werd zo bang dat ze daarop de tabletten ingenomen hebben, zag het allemaal niet meer zitten.

Conclusie: Mevrouw met baclofen intoxicatie met bewustzijnsdaling en ademhalingsdepressie waarvoor intubatie noodzakelijk. Mevr. had hypertensie met een normale hartslag (waarschijnlijk onder metoprolol blokkade) en hypothermie. Atyptisch aan deze baclofen intoxicatie was de onrust en erge beweeglijkheid. Baclofen intoxicaties zouden in de toekomst vaker kunnen voorkomen aangezien baclofen steeds vaker in de behandeling van verslavingen wordt gebruikt.

Reacties op deze nieuwsbrief kunnen gericht worden aan Inge van Berlo (laarvdi@dz.nl) of Gerhard Tijssen (t.a.g.tijssen@asz.nl).