



Nieuwsbrief Commissie Analyse en Toxicologie (CAT)

December 2014
Jaargang 8, nummer 2

RUBRIEK NIEUWS

PUOZ Labdag 2014

Op 4 december heeft opnieuw de PUOZ Labdag plaatsgevonden. De inschrijvingen kwamen laat op gang maar de opkomst was weer prima: 40 apothekers en 40 analisten. De PUOZ Labdag wordt 1 keer per 2 jaar georganiseerd door de CAT en is bedoeld voor ziekenhuisapothekers en analisten. Op deze dag worden actuele onderwerpen op zowel het gebied van farmaceutische analyse en klinische analyse behandeld. Tijdens het ochtend programma heeft het UMCG hun ervaringen gedeeld op het gebied van de ISO15189 accreditatie. Oscar Smeets heeft de laatste ontwikkelingen op het gebied van de Europese Farmacopee toegelicht. Een eye opener waren de vele beschikbare kwaliteitsdocumenten op de website van de Europese Farmacopee (www.edqm.eu: quality management guidelines). Het OLVG gaf een presentatie over alle laboratoriumactiviteiten die van belang zijn bij het uitvoeren van VTGM op voorraad. Tot slot werd ook nog een relatief nieuw TDM gebied toegelicht: TDM van TNF-alfaremmers.

Het middagprogramma bestond uit workshops waarin de deelnemers interactief met elkaar aan de slag gingen op de onderwerpen:

Risico analyse
Schoonmaakvalidatie
Non conformities
Toxicologie

De dag werd op ondertussen traditionele wijze afgesloten met de kennisquiz waarna nog een gezellige borrel plaatsvond.

De presentaties zijn geplaatst op het NVZA kennisplein en de website van de NVKFAZ!

Nederlandse Ziekenhuisfarmacie dagen

Op 13 en 14 november hebben de Nederlandse Ziekenhuisfarmacie dagen plaatsgevonden in Rotterdam. De CAT heeft hieraan bijgedragen door de organisatie van een workshop over TDM in de oncologie. Het doel van de workshop was in kaart brengen wat er op dit moment in Nederland gebeurt op dit gebied. Inhoudelijk is aandacht geschonken aan de TDM van de TKI's. De oncologie is een groot gebied waar kansen/mogelijkheden liggen voor de ziekenhuisapothekelaboratoria. Daarnaast is op deze dag de website:

www.tdm-monografie.org gelanceerd!

Werkgroep farmacogenetica

De werkgroep farmacogenetica is recent opgericht en heeft de volgende taakomschrijving opgesteld:

Achtergrond

Het aantal ziekenhuizen waar farmacogenetica bepalingen wordt uitgevoerd neemt toe. Het opstellen van een medicatieadvies bij de uitslag vereist farmacologische en farmaceutische kennis en bevindt zich hiermee bij uitstek binnen het kennisdomein van de

ziekenhuisapotheker. Om deze reden lijkt het de CAT goed aandacht aan de farmacogenetica te besteden en een farmacogenetica werkgroep te starten.

Taakomschrijving

De farmacogenetica werkgroep heeft tot doel de kennis en kunde van de ziekenhuisapotheker op het gebied van de farmacogenetica te bevorderen. Hierbij wordt gedacht aan de volgende taken:

- het opzetten en verzorgen van (na)scholing op het gebied van farmacogenetica voor zowel AIOS ziekenhuisfarmacie als geregistreerde ziekenhuisapothekers en poliklinisch apothekers.
- het opstellen van farmacogenetica monografieën naar analogie van de bestaande TDM monografieën.
- het inventariseren van in Nederland aanwezige kennis en ervaring met klinische toepassing van farmacogenetische bepalingen middels het opstellen van een landkaart farmacogenetica
- het vormen van een platform waar collega's terecht kunnen met vragen en waar kennis en ervaring worden uitgewisseld
- het stimuleren van het actief oppakken van farmacogenetica door de ziekenhuisapotheker, zowel op het gebied van dosisadviesing als analyse
- het stimuleren van de implementatie van specifieke gen-geneesmiddelcombinaties (bv *DPYD*, *TPMT*)
- het vormen van een aanspreekpunt voor de klinisch chemici die actief zijn binnen de farmacogenetica. In veel ziekenhuizen heeft de klinische chemie meer ervaring met moleculair diagnostische technieken en zullen zij de bepaling uitvoeren. Adviesing rondom geneesmiddelgebruik ligt echter meer op het pad van de ziekenhuisapotheker. Stimuleren dat analyse en adviesing goed georganiseerd wordt en op elkaar afgestemd wordt, samenwerking tussen laboratoria.

Leden:

Inge van Berlo-van de Laar, Deventer Ziekenhuis
Maarten Deenen, Catharina Ziekenhuis
Vera Deneer, St Antonius Ziekenhuis
Luc Derijks, Máxima Medisch Centrum
Arne Risselada, Wilhelmina Ziekenhuis
Jesse Swen, Leids Universitair Medisch Centrum

Werkgroep PK/PD

De werkgroep PK/PD heeft als doel:

- Het inventariseren van in Nederland aanwezige kennis en ervaring met PK/PD modellering
- Het vormen van een platform waar AIOS en andere onderzoekers terecht kunnen met PK/PD vraagstukken
- Het uitwisselen van kennis en ervaring

De initiatiefnemers van de werkgroep PK/PD zijn Daan Touw en Dirk-Jan Moes.

Werkgroep Medische gassen

In 2015 zullen de in het verleden door de CAT opgestelde voorbeeld documenten betreffende medische gassen (op het NVZA kennisplein gepubliceerd) door deze werkgroep grondig worden herzien.

Nieuws van de KKG

De 2 jaarlijkse KKG discussie dag zal plaatsvinden op dinsdag 14 april 2015.

De KKGt organiseert alleen ringonderzoek als er een zeker minimaal aantal deelnemers voor een ringonderzoek is. Nu heeft ieder laboratorium wel een aantal bepalingen die slechts enkele keren per jaar worden uitgevoerd. Ook zijn er analyses die door slechts enkele laboratoria worden uitgevoerd.

Een methode om de kwaliteit van uitgevoerd onderzoek te bewaken is het uitwisselen van monsters met andere laboratoria. Hieronder kunnen patientmonsters worden verstaan maar ook interne controlemonsters. De KKGt gaat onderzoeken of het zinvol is dat de KKGt bij het uitwisselen van monsters tussen laboratoria een coördinerende en wellicht ook administrerende rol kan spelen.

TDM monografieën online

Sinds 14 november is de website: www.tdm-monografie.org in de lucht.

U kunt hier op toegankelijke wijze de door de CAT opgestelde TDM monografieën raadplegen.

Over TDM-monografie.org

Therapeutische drug monitoring (TDM) is een expertise van de ziekenhuisfarmacie en klinische farmacologie, zij zijn gespecialiseerd in het meten van geneesmiddelconcentraties in het lichaam en het geven van daarbij behorend doseeradvies. TDM is van meerwaarde bij geneesmiddelen met een aangetoonde relatie tussen effect en of bijwerkingen en concentratie, grote interindividuele variatie en een nauwe therapeutische breedte. Dat laatste wil zeggen bij geneesmiddelen die gemakkelijk over- of ondergedoseerd kunnen worden. TDM is gericht op het verbeteren van de patiëntenzorg door het individueel aanpassen van de dosering van geneesmiddelen waar klinische ervaring of klinische studies hebben aangetoond dat het een verbeterde uitkomst geeft in de algemene of specifieke populaties. Individueel dosisadvies kan worden gebaseerd op a priori farmacogenetische, demografische en klinische informatie en / of op de a posteriori meting van de concentraties van geneesmiddelen (farmacokinetische monitoring) of biologische of surrogaat eindpunt markers effect (farmacodynamische monitoring).

Andere redenen voor het meten van geneesmiddelconcentraties kunnen zijn beoordelen van therapietrouw, geneesmiddel-geneesmiddelinteracties, uitblijven van effect of het optreden van bijwerkingen en bij speciale patiëntgroepen als ouderen, zwangeren en kinderen met afwijkende farmacokinetiek.

Deze site is bedoeld voor (ziekenhuis)apothekers en artsen die informatie wensen over het meten van concentraties van specifieke geneesmiddelen of geneesmiddelgroepen in lichaamsmateriaal.

In elke monografie wordt telkens één middel of groep middelen behandeld waarbij de volgende onderwerpen aan bod komen: inleiding, doseringsrichtlijnen, referentiewaarden, monsterafname, interpretatie resultaten, farmacokinetiek, farmacogenetica, toxiciteit, interacties, farmacokinetische parameters, populatiemodellen, referenties, colofon en revisie.

Oproep!

Indien u behoefte heeft aan bepaalde TDM-monografieën die nog niet beschikbaar zijn via deze site kunt u dit mailen aan: tdm-monografie@nvza.nl

Daarnaast zijn wij voornemens op deze website bepalingenwijzers van verschillende ziekenhuisapothekelaboratoria te vermelden. Dus als u wilt dat anderen via www.tdm-monografie.org uw bepalingenwijzer kunnen vinden en raadplegen geeft dit dan door aan: tdm-monografie@nvza.nl

RUBRIEK ALGEMEEN

Jaarplan CAT 2015

Speerpunten commissie CAT 2015

1. TDM/toxicologie/farmacogenetica:

obv CCKL/ISO 15189 auditrapporten en adhv nieuwe ontwikkelingen op de vakgebieden TDM, toxicologie en farmacogenetica -> ontwikkelen van monografieën en richtlijnen / voorbeelddocumenten voor de ziekenhuisfarmacie

- a. Verder ontwikkelen website TDM monografieën
- b. Opstellen / herzien ca 10 TDM monografieën (inclusief farmacogenetica) (overzicht staat vermeld op website TDM monografieën)
- c. Ondersteunen voortgang ontwikkeling MWPharm

2. Farmaceutische Analyse – samen met cie GMPz:

obv IGZ rapporten en adhv nieuwe ontwikkelingen op het gebied van farmaceutische analyse in bronnen als Ph. Eur, GMP(z) hoofdstukken/annexen, ICH-guidelines, PIC-S Documenten -> ontwikkelen van richtlijnen / voorbeelddocumenten voor de ziekenhuisfarmacie

- a. Herzien GMP-Z H6
- b. Ondersteunen ontwikkelingen op het gebied van aseptische handelingen op voorraad
- c. Specifieke onderwerpen als schoonmaakvalidatie, risicomanagement (lopend vanuit 2014)

3. NVZA kennisplein:

- a. CAT zichtbaarheid
- b. CAT documenten zichtbaarheid

4. Onderwijs:

- a. Aios: meedenken ontwikkeling ELOZ III
- b. Aios: onderwijs verzorgen volgens ELOZ
- c. Geregistreerde ziekenhuisapothekers: onderwijs verzorgen:
 - i. KKGZ discussiedag - olv KKGZ; PUOZ TDM/toxicologie/farmacogenetica
 - ii. Farmaceutische Analyse – samen met cie GMPz

5. Intensiveren samenwerking met commissie GMP-Z

6. Intensiveren samenwerking met NVKFAZ

ELOZ III

De CAT en de commissie GMP-z hebben een belangrijke bijdrage geleverd aan de herziening van ELOZIII. We zijn er in geslaagd de aandacht voor Bereiden en Farmaceutische analyse en klinische analyse, toxicologie en farmacogenetica goed te borgen in de nieuwe opleidingseisen voor ziekenhuisapotheker.

RUBRIEK FARMACEUTISCHE KWALITEITSCONTROLE

Geen nieuws in deze rubriek.

RUBRIEK THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Er zijn 2 nieuwe TDM monografieën opgesteld en er zijn diverse monografieën herzien. Hier volgen de samenvattingen.

Imatinib

Indicatie	Chronische myeloïde leukemie (CML), Gastrointestinale stromale tumoren (GIST)
Materiaal:	Stolbloed, bepaling in plasma
Afname:	Dalspiegel
Bewaarcondities:	-20 °C (30 dagen stabiel)
Transport:	Kamertemperatuur (3 dagen stabiel)
Interpretatie:	Dalspiegel > 1000 ug/l Toxische concentratie: onbekend

Clobazam/Clonazepam

Geldt voor:	doelgroepen: volwassenen, kinderen, neonaten
Indicatiegebied:	<i>Clobazam</i> : adjuvant therapie bij epileptische aanvallen; pathologische angst en spanningstoestanden <i>Clonazepam</i> : verschillende vormen van epilepsie, in het bijzonder absences, tonisch-klonische aanvallen en status epilepticus
Monstermateriaal:	stolbloed, bepaling in serum of plasma
Afnametijdstip:	dalspiegel vlak voor volgende gift
Bewaarcondities:	in de vriezer bij -20 °C
Interpretatie:	Clobazam therapeutisch, 30-400 ug/l toxisch > 3000 ug/l DM clobazam therapeutisch 300-3000 ug/l toxisch > 12000 ug/l Clonazepam therapeutisch 20-70 ug/l toxisch > 100 ug/l

Mirtazapine

Geldt voor:	Volwassen patiënten met depressie
Monster materiaal:	Serum (stolbuis), plasma
Afname tijdstip:	Dalspiegel
Bewaar condities:	-20°C
Interpretatie:	Therapeutische conc: Mirtazapine: 30-80 µg/l Normale ratio N-desmethyilmirtazapine /mirtazapine: 0,2-1,2 Toxische conc: Mirtazapine: onbekend

Tricyclische antidepressiva

Geldt voor:	Volwassen patiënten met depressie, angststoornissen
Monster materiaal:	Serum (stolbuis), plasma
Afname tijdstip:	10-16 uur na laatste inname

Bewaar condities: -20°C. 2-8°C gedurende 24 uur. Na centrifugeren 7 dagen in de koelkast en vriezer. Bewaring gedurende enkele uren bij kamertemperatuur kan invloed hebben op de stabiliteit van de verbinding.

Interpretatie:

Tricyclisch antidepressivum	Referentiewaarden in µg/l	(Potentieel) toxische waarde in µg/l	Normale ratio moederstof/metaboliet
Amitriptyline	> 50 amitriptyline 50-150 nortriptyline 100-300 som E-OH amitriptyline > amitriptyline E-OH nortriptyline > nortriptyline	> 400 som > 40 Z-OH amitriptyline > 40 Z-10-OH-nortriptyline	ami:nor 1:1*
Clomipramine <i>Depressie</i>	> 50 clomipramine > 100 desmethylclomipramine 200-400 som	> 600 som	clomi:desm 1:2-3**
Clomipramine <i>Angstoornis</i>	± 100 clomipramine < 200 desmethylclomipramine		clomi:desm 1:2**
Clomipramine <i>OCD</i>	>200 clomipramine desmethylclomipramine zo laag mogelijk		clomi:desm 1:2**
Dosulepine	50-150 dosulepine 100-200 desmethyldosulepine 100-300 som	> 500 som	dosu:desm 1:2
Doxepine	50-150 doxepine 50-100 desmethyldoxepine 100-250 som	> 400 som	dox:desm 1:1
Imipramine	50-150 imipramine > 75 desipramine 150-300 som	> 500 som	imi:desm 1:1
Nortriptyline	50-150 E-OH nortriptyline > nortriptyline	> 250 nortriptyline > 40 Z-10-OH-nortriptyline	E:Z metaboliet 8:1
Maprotiline Desmethylmaprotiline	150-300 100-400 som	500 750-1000 som	

* verhouding blijft gelijk bij dosisverhoging

** verhouding neemt af bij dosisverhoging

Fenytoïne

Indicatiegebied: patiënten met tonisch-clonische epilepsie, complexe partiële epilepsie of status epilepticus

Monstermateriaal: kleine buis stolbloed; bepaling in serum

Afnametijdstip: 6-24 uur na inname van fenytoïne (dalspiegel)

Bewaarcondities: 2-8°C gedurende 24 uur, bewaring gedurende enkele uren bij kamertemperatuur heeft weinig tot geen invloed op de stabiliteit. Indien het monster niet binnen 24 uur bepaald wordt, is invriezen raadzaam.

Interpretatie:	therapeutische concentratie:	10-20 mg/l (totaal), 0,5-2 mg/l (vrij)
	toxische concentratie:	
	>20 mg/l (totaal)	
	>2 mg/l vrij)	

In behandeling zijn de volgende TDM monografieën:

Gentamicine
 tobramycine
 Ciclosporine
 Infliximab
 Adalimumab
 Quetiapine
 Nilotinib
 Teicoplanine

In 2015 gaat de CAT zich onder andere bezighouden met nieuwe TDM monografieën voor verschillende antibiotica.

RUBRIEK ORGANISATIE EN BELEID

NEN-EN-ISO 15189

De eerste transitie ISO15189 beoordeling van een ziekenhuisapothek laboratorium heeft plaatsgevonden. De ervaringen zijn gepresenteerd op de PUOZ Labdag.

CCKL geaccrediteerde ziekenhuisapothek laboratoria (December 2014)

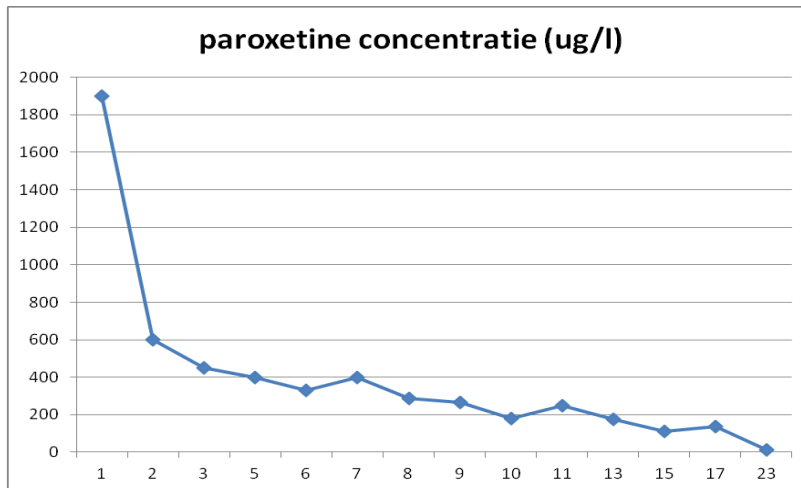
Twee Steden Ziekenhuis, Tilburg
 Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht
 Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar
 Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag
 UMCG, Groningen
 VU Medisch Centrum, Amsterdam
 Isalakinieken Zwolle, Zwolle
 IJsselland Ziekenhuis, Capelle ad IJssel (KCL en apotheek lab)
 Hofpoort Ziekenhuis, Woerden (alle laboratoria)
 Groene Hart Ziekenhuis Gouda (KCL en apotheek lab)
 UMCU, Utrecht
 Albert Schweitzer Ziekenhuis Dordrecht, Dordrecht
 Zorgcombinatie Noorderboog ziekenhuisapothek Meppel-Hoogeveen, Meppel
 Meander Medisch Centrum, Amersfoort
 St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
 Martini Ziekenhuis, Groningen
 Reinier de Graaf groep Delft, Medische laboratoria (incl Farmacie)
 Deventer Ziekenhuis, Klinisch Farmaceutisch en Toxicologisch Laboratorium
 Viecuri Medisch Centrum Noord Limburg Venlo, Klinisch Farmaceutisch Laboratorium
 Erasmus MC UMC Rotterdam, Apotheek Laboratorium

RUBRIEK TOXICOLOGIE

Het 3^e Lage Landen symposium Update Acute intoxicaties: meet the experts zal plaatsvinden op 26 juni 2015 in Gent.

RUBRIEK DE TOX-BOX

Een 55-jarige vrouw werd opgenomen na een auto intoxicatie met paroxetine. Bij opname was zij motorisch onrustig en had spiertrekkingen. Haar temperatuur was 39°C. De dagen erna ging het respiratoir slechter en moest ze geintubeerd en gesedeerd worden. Op dag 22 werd een CK piek gezien tot 20.000 U/l. Dit ging gepaard met de ontwikkeling van nierfalen. De paroxetine concentratie in de tijd is weergegeven in de grafiek.



De behandeling bestond uit actieve kool/laxans bij opname, koelen, sederen, anti-arritmica, CVVH en antibiotica. Van dag 5 tot dag 19 is cyproheptadine (een serotonine antagonist) gegeven.

Gedurende de opname ontstonden steeds nieuwe perioden met hyperthermie (tot 42°C) waarna de temperatuur weer daalde na koelen.

Vanaf dag 30 herstelt de nierfunctie weer en is CVVH gestopt.

De paroxetine spiegel daalt heel langzaam. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn: grotere biologische beschikbaarheid door een afnemend first pass effect bij hogere doseringen, remming van het eigen metabolisme van paroxetine en redistributie. Paroxetine wordt via CYP2D6 afgebroken in niet actieve metabolieten en paroxetine is een zeer sterke CYP2D6 remmer. Mogelijk is de patiënt een CYP2D6 poor metaboliser.

De patiënt is overgeplaatst geweest naar een academisch ziekenhuis maar dit heeft geen nieuwe inzichten / behandeling opgeleverd. De patiënt is reeds 2,5 maand opgenomen op de IC. De beademing is heel moeilijk af te bouwen, er sprake van CIPN (critical illness poly neuropathy) en hyperthermie treedt nog steeds periodiek op.

Een mono-intoxicatie met SSRI's verloopt vaak relatief mild maar zoals bovenstaande casus laat zien kan er ook sprake zijn van een zeer ernstige intoxicatie!

TOT SLOT

De CAT wenst iedereen hele fijne feestdagen en een gezond 2015!



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