



De bepaling van psychofarmaca.

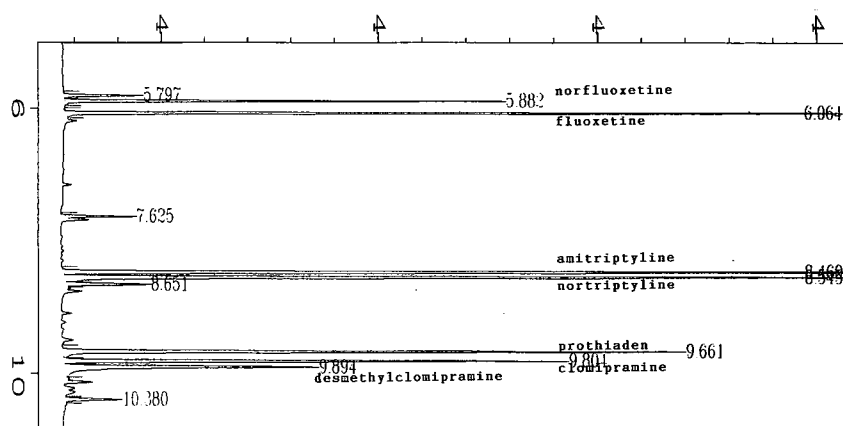
W.A. Wijnhoven
Stichting Ziekenhuis Apotheek en
Laboratorium Venray
Hoenderstraat 95B
5801 CJ Venray.

Inleiding

De stichting Ziekenhuis Apotheek en Laboratorium Venray (stg. ZALV) is een samenwerkingsverband van verschillende instellingen op het gebied van de gezondheidszorg. Hiertoe behoren een algemeen ziekenhuis, diverse GGZ instellingen en enkele verpleeginrichtingen. Het totaal aantal bedden is ongeveer 2800. Het farmaceutisch laboratorium van de stichting voert een grote verscheidenheid aan bloedspiegelbepalingen uit. Speerpunt is de bepaling van psychofarmaca middels gevalideerde analysevoorschriften en de daarbij (door de ziekenhuisapothekers) gegeven adviezen.

Psychofarmaca

Aangezien de therapeutische waarden van de verschillende psychofarmaca ver uit elkaar liggen, moeten ook de bepalingen- en detectiemethoden aangepast worden aan deze waarden. Enkele voorbeelden van psychofarmaca met hun therapeutisch gebied zijn: fenobarbital (groep barbituraten) 25-35 mg/l; trazodon



Figuur 2: GC chromatogram, norfluoxetine, fluoxetine, amitriptyline, nortriptyline, dosulepine (Prothiaden is interne standaard), clomipramine en desmethylclomipramine, allen 100 µg/l in humaan serum.

(groep overige antidepressiva) 500-2500 µg/l; amitriptyline (groep tricyclische antidepressiva) 100-200 µg/l; haloperidol en pimozide (groep butyrofenon-derivaten) 1-20 µg/l.

Fenobarbital

De bepaling van fenobarbital kan geschieden ofwel met een eenvoudige FPIA meting (bijvoorbeeld met behulp van de Abbott TDx) of met een eenvoudige extractie met ether-dichloormethaan (7-4), fosfaatbuffer 0,1 M en een HPLC analyse. De benodigde hoeveelheid serum hierbij is 100 µl.

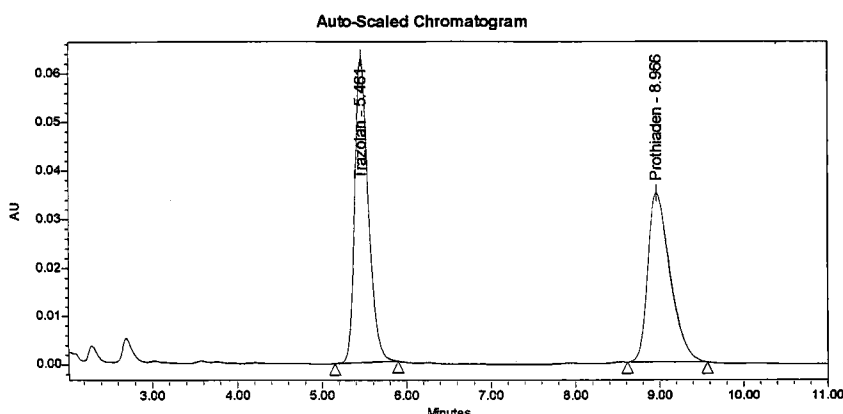
Trazodon

Voor de trazodon bepaling is de minimale hoeveelheid serum 1 ml. De extractie kan enkelvoudig worden uitgevoerd, waarbij heptaan-isoamylalcohol (985-15) en carbonaatbuffer pH 9,5 als extractiemiddel gebruikt worden. De bepaling wordt uitgevoerd met behulp van HPLC (zie figuur 1).

Tricyclische antidepressiva

De bepaling van psychofarmaca uit de groep tricyclische antidepressiva, geschiedt op het farmaceutisch laboratorium voornamelijk met behulp van de gaschromatograaf. De hoeveelheid serum die gebruikt wordt is 1 ml. De extractie is echter een drie-staps extractie (beter bekend als de "Noten-extractie"). Als eerste wordt heptaan-ethylacetat-isoamylalcohol (785-200-15) en carbonaatbuffer pH 9,5 gebruikt, als tweede HCl 0,1 M en als derde stap weer carbonaatbuffer pH 9,5 met toluen-isoamylalcohol (85-15). Middels een temperatuurprogramma worden de meeste tricyclische antidepressiva gescheiden (zie figuur 2).

Van belang is zeer zeker of de aanvrager de eventuele werkzame metabolieten van het geneesmiddel wil weten. In het geval van amitriptyline



Figuur 1: HPLC chromatogram, trazodon (Trazolan) 500 µg/l en dosulepine (Prothiaden is interne standaard) 250 µg/l in humaan serum.

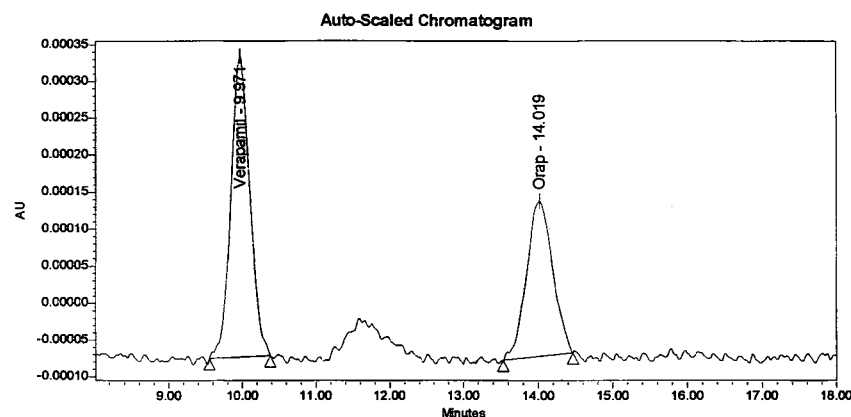
is dit natuurlijk nortriptyline, maar ook de minder bekende, maar daarom niet minder belangrijke, E- en Z-10-hydroxymetabolieten van beide stoffen zijn van belang. De Z-10-hydroxymetaboliet is namelijk cardio-toxisch. Om deze metabolieten optimaal mee te kunnen bepalen, wordt de extractie uitgevoerd bij een hogere pH (namelijk carbonaatbuffer pH 10,5) en de tweede stap wordt uitgevoerd met fosforzuur 0,1 M. Met behulp van de gaschromatograaf zijn al deze stoffen te scheiden.

Haloperidol en pimozide

De voorgaande psychofarmaca hebben hun therapeutisch gebied boven de 50 µg/l. Willen we onder de 50 µg/l meten, dan moeten we de gevoeligheid vergroten. Daarom worden haloperidol en pimozide middels een HPLC-methode met UV-detectie en PDA mogelijkheid bepaald. Haloperidol wordt geëxtraheerd volgens de bovenvermelde "Noten-extractie" (extractiemiddel is echter heptaan-isoamylalcohol: 985-15). Bij pimozide moet de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen. Deze stof hecht zich makkelijk aan glas. Daarom worden de extractiebuizen gespoeld met methanol om de actieve plaatsen in het glas te bezetten. De extractie vindt plaats op dezelfde manier als bij haloperidol, de tweede stap wordt met fosforzuur 0.1 M uitgevoerd (zie figuur 3).

Positieve piek identificatie

Om te komen tot een juiste bloedspiegel, op basis waarvan een correct advies gegeven kan worden, is het van belang om de co-medicatie te weten. Bij de bloedspiegelbepalingen (behalve natuurlijk de FPIA-methoden) wordt de interne standaard methode gebruikt. Een bekende hoeveelheid van een gelijkend psychofarmakon wordt toegevoegd bij standaarden en patiëntenmonster. Met behulp van een PDA- en/of MS-detector (HPLC respectievelijk GC) kan men controleren of de gevonden piek ook het juiste psy-



Figuur 3: HPLC chromatogram, verapamil (interne standaard) 20 µg/l en pimozide (Orap) 10 µg/l in humaan serum.

chofarmakon vertegenwoordigt.

Valkuilen bij de detectie

Onderstaande voorbeelden laten zien dat routine en deskundigheid noodzakelijke eigenschappen zijn voor een farmaceutisch analist om voldoende kritisch de analysesresultaten te kunnen interpreteren en deze op verantwoorde wijze te rapporteren.

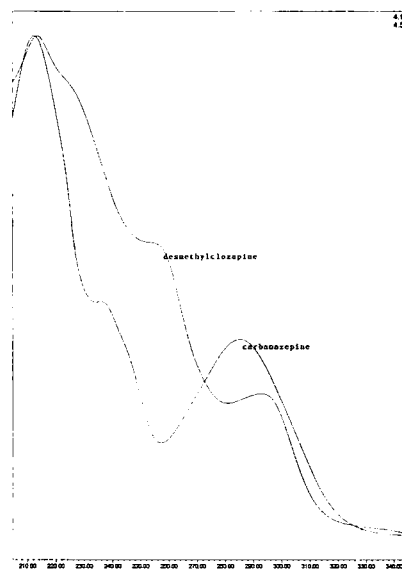
Aanvraag: clozapine spiegel.

Bij de clozapine spiegel wordt tevens meebepaald het therapeutisch actieve desmethyloclozapine. Het therapeutisch gebied voor beide stoffen afzonderlijk is 100-600 µg/l. De uitslag gaf een uitzonderlijk hoge desmethyloclozapine spiegel te zien, die niet verklaard kon worden door de opgegeven dosering. Bij controle met behulp van de PDA bleek dit dan ook geen desmethyloclozapine te zijn, maar carbamazepine (zie figuur 4). De retentietijden vallen normaal gesproken niet samen (4.14 en 4.57 min.); omdat het interval waarbinnen de detector de piek herkend als desmethyloclozapine ook carbamazepine omvat en dit in de gevraagde co-medicatie niet werd vermeld, kan men gemakkelijk op het verkeerde been gezet worden. Naar aanleiding van deze mogelijke storing is de bepaling overgezet van een HPLC-naar een GC-methode, waar de ons bekende geneesmiddelen geen storing veroorzaken.

Aanvraag: Mogelijke intoxicatie met antidepressiva.

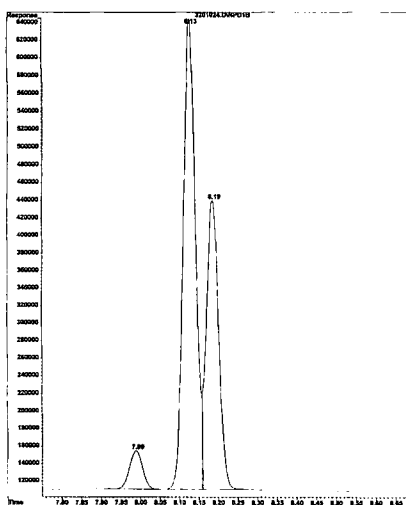
Ter verkrijging van informatie betreffende de intoxicatie, worden standaard een zuur en een basisch extract gemaakt.

Het zure extract gaf met behulp van de gaschromatograaf geen resultaten te zien. Het basisch extract gaf na 8.13 minuut een grote piek en na 8.19 minuut een kleinere piek. Bekend is dat op deze plaatsen drie psychofarmaca (moederstof met metaboliet) terecht kunnen komen en dat deze drie ook niet te scheiden zijn met behulp van een temperatuurprogrammering. De drie psychofarmaca zijn achtereenvolgens imipramine (+ metaboliet desipramine), doxepine (+ metaboliet desmethyldoxepine) en mirtazapine

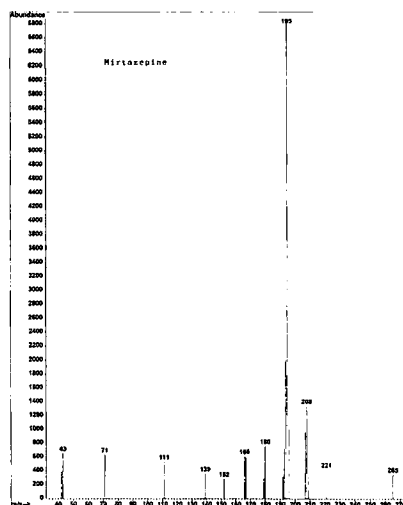


Figuur 4: UV-spectra van desmethyloclozapine en carbamazepine.

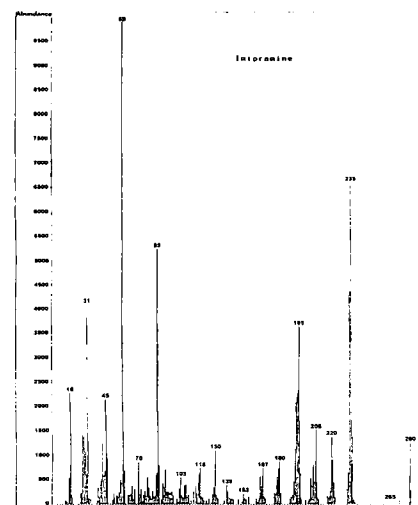




Figuur 5: GC/MS chromatogram, serum storing (Rt 7.99), mirtazapine (Rt 8.13) en desmethyilmirtazapine (Rt 8.19).



Figuur 6: GC/MS-spectrum van mirtazapine.



Figuur 7: GC/MS-spectrum van imipramine.

(+ metaboliet desmethyilmirtazapine). De eerste twee zijn tricyclische antidepressiva, mirtazapine is een tetracyclisch antidepressivum. Omdat de werking van imipramine / doxepine enerzijds en mirtazapine anderzijds veel verschil vertonen, is het belangrijk voor een goed klinisch beleid om te weten om welk psychofarma-

con het nu gaat. Doorslaggevend bij de bepaling dat het hier mirtazapine betrof (sinds 1994 in de handel), is de GC-MS detector geweest (zie figuur 5, 6 en 7).

Routine en deskundigheid zijn voorts noodzakelijk voor het ontwikkelen van nieuwe analyses voor de

psychofarmaca die jaarlijks worden geregistreerd.

De uitdaging om valkuilen te omzeilen en nieuwe ontwikkelingen bij de psychofarmaca op de voet te volgen geven het beroep van farmaceutisch analist zijn charme.