

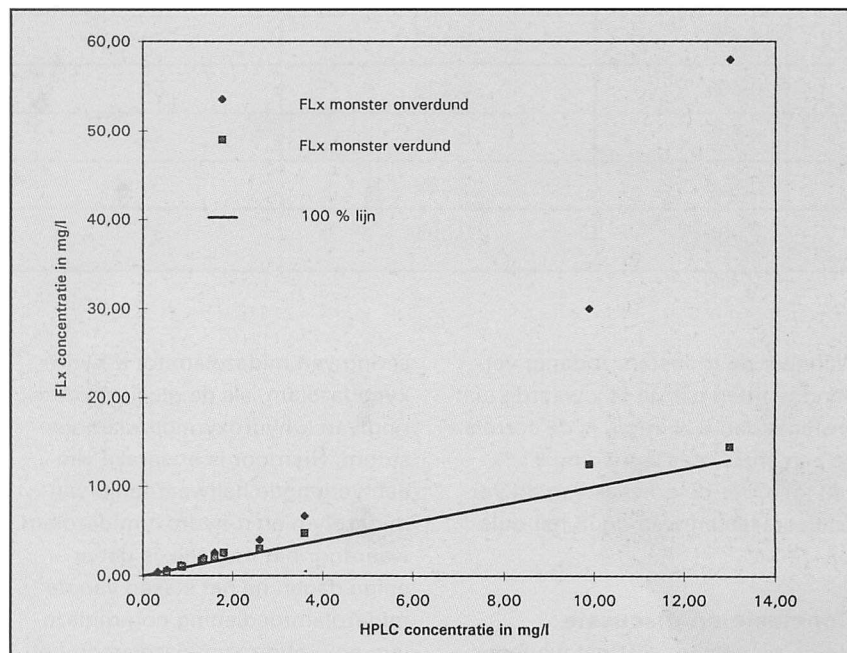
methodieken

ANALYSE VAN α -HYDROXYMIDAZOLAMGLUCURONIDE IN SERUM M.B.V. DE FLx

Richard van Rossen
Henk Trumpie
Apotheek Haagse Ziekenhuizen

In *Extract* nr.2 van 1996 (pagina 9-10) hebben wij de (verbeterde) HPLC-analyse van α -hydroxymidazolamglucuronide beschreven. Deze analyse kan noodzakelijk zijn bij patiënten met nierinsufficiëntie, die behandeld worden met midazolam (zie *Extract* nr.1, 1996, p.9-11).

Hoewel deze analyse in één dag is uit te voeren is dit vanwege de drukte op het laboratorium niet altijd mogelijk. Voor de behandeling van de patiënt is het echter vaak gewenst om dezelfde dag een uitslag te geven. Daarom hebben wij onderzocht of de benzodiazepinen-analyse (in serum) m.b.v. de FLx geschikt is om α -hydroxymidazolamglucuronide te bepalen.



Correlatie tussen de gevonden HPLC- en FLx-waarden van α -hydroxymidazolamglucuronide in serum

Onderzoek

1. Bepaling van de cross reactivity : Blanco kalfserum werd gespiked met resp. midazolam, α -hydroxymidazolam en α -hydroxymidazolamglucuronide. Deze monsters werden geanalyseerd m.b.v. de FLx en de cross-reactiviteiten werden berekend (zie tabel 1 t/m 3).

2. Analyse van patiëntmonsters : Serummonsters van twee verschillende patiënten met bekende concentraties α -hydroxymidazolamglucuronide (bepaald m.b.v. HPLC) werden geanalyseerd m.b.v. de FLx. Met de gevonden cross reactiviteiten werd een schatting gemaakt van de concentratie α -hydroxymidazolamglucuronide. Deze waarden werden gecorreleerd aan de HPLC-waarden (zie grafiek).

Omdat bleek dat bij hoge spiegels α -hydroxymidazolamglucuronide de FLx-waarden sterk afweken van de HPLC-waarden zijn de patiëntmonsters ook verdund (met FLx-buffer) geanalyseerd. Ook deze waarden werden gecorreleerd aan de HPLC-waarden (zie grafiek).

Uit de grafiek blijkt dat er voor hoge spiegels α -hydroxymidazolamglucuronide geen goede correlatie bestaat tussen de HPLC-waarden en de FLx-waarden (spreiding 119 % - >400 %).

Tabel 1 : Cross reactivity van midazolam

Theor.conc.(mg/l)	Gemeten conc. (mg/l)	Cross reactivity (%)
0,055	0,055	100
0,110	0,105	96
0,220	0,165	75
0,435	0,260	60
0,646	0,305	47
0,853	0,329	39
1,056	0,355	34

Tabel 2 : Cross reactivity van α -hydroxymidazolam

Theor.conc. (mg/l)	Gemeten conc. (mg/l)	Cross reactivity (%)
0,052	0,049	95
0,103	0,090	87
0,205	0,143	70
0,405	0,220	54
0,602	0,264	44
0,795	0,289	36
0,985	0,306	31

Wanneer de monsters zodanig verdund worden dat de FLx-waarde niet groter is dan 0,25 mg/l, is de correlatie een stuk beter (spreiding 91 % - 142 %). Over de oorzaak van dit verschijnsel tasten we nog in het duister.

Conclusie en discussie

Uit de resultaten blijkt dat wanneer aan bepaalde voorwaarden wordt voldaan een schatting kan worden gemaakt van de concentratie α -hydroxymidazolamglucuronide in serum m.b.v. de FLx-benzodiazepinenanalyse.

De eerste voorwaarde is dat de FLx-waarde kleiner moet zijn dan 0,25 mg/l. Is dit niet het geval, dan moet het monster verdund worden.

De tweede voorwaarde is dat er absoluut geen andere benzodiazepinen in het serum aanwezig zijn, omdat alle benzodiazepinen in meer of mindere mate cross reactivity vertonen.

Over het algemeen wordt deze bepaling alleen aangevraagd wanneer de patiënt enige dagen na het staken van de midazolamtoediening nog in coma ligt. Er kan dan sprake zijn van cummulatie van α -hydroxymidazolamglucuronide, veroorzaakt door een slechte **nier**functie. Op dat moment is normaliter geen midazolam en α -hydroxymidazolam meer aanwezig.

Een uitzondering hierop zijn patiënten met een slechte **lever**functie. Bij deze patiënten is zowel de metaboli-

sering van midazolam tot α -hydroxymidazolam, als de glucuronidering van α -hydroxymidazolam verstoord. Hierdoor is er sprake van een verlengde halfwaardetijd van midazolam en α -hydroxymidazolam, waardoor het mogelijk is dat er enige dagen na het staken van de midazolamtoediening nog midazolam en α -hydroxymidazolam in het serum aanwezig zijn. De benzodiazepinenanalyse m.b.v. de FLx is dan onbruikbaar. Hetzelfde geldt voor patiënten die andere benzodiazepinen als co-medicatie hebben.

Tabel 3 : Cross reactivity van α -hydroxymidazolamglucuronide

Theor.conc. (mg/l)	Gemeten conc. (mg/l)	Cross reactivity (%)
0,222	0,084	38
0,440	0,138	31
0,654	0,167	26
0,863	0,189	22
1,069	0,209	20
1,66	0,245	15
3,10	0,300	9,7
4,91	0,331	6,7
6,73	0,356	5,3
10,1	0,388	3,8
13,5	0,403	3,0
16,8	0,411	2,4

Uit bovenstaande blijkt dat het essentieel is dat alle gegevens van de patiënt m.b.t. nier- en leverfunctie, medicijngebruik e.d. bekend zijn. Is dat het geval dan is de benzodiazepinenanalyse m.b.v. de FLx zeker bruikbaar, om een eerste schatting te geven van de concentratie α -hydroxymidazolamglucuronide in serum.

De auteurs bedanken John Heyligers van de firma Abbott voor de bijdrage aan dit onderzoek.