



# EXTRACT

JAARGANG 2015

**20** VAN APOTHEEKLABORATORIUM NAAR  
FARMACEUTISCH TOXICOLOGISCH LABORATORIUM

**5** EEN ERNSTIGE INTOXICATIE MET GHB (GBL)

**7** MEDISCHE GASSEN

**23** VERIFICATIE IMMUNO ASSAYS

**26** WAT ANALISTEN MOETEN WETEN...

**10** MICROBIOLOGISCHE MONITORING

**18** ONDERHOUD MECHANISCHE PIPETTEN

# Woord van de redactie

Hij is er weer, een spiksplinternieuw Extract. We gaan met onze tijd mee vinden het een goed plan om deze digitaal uit te brengen. Geheel in een nieuw jasje door het UMC Utrecht uitgegeven.

De inhoud komt van het Farma Tox Lab Ziekenhuis Rijnstate en neemt jullie mee naar het begin van het apotheeklaboratorium. De transitie wordt duidelijk door Bert Rietdijk weergegeven. Voor de ouderen onder ons kan je wegdromen over hoe het vroeger ging. De jongeren onder ons kunnen zich verbazen dat de technieken die toen gebruikt werd ook goede resultaten opleverde.

Matthijs van Luin beschrijft daarna een uitzonderlijke intoxicatie met GHB (GBL).

De medische gassen van het ziekenhuis wordt ook onder de loep genomen. Door Herman Janssen.

Een verificatie Immuno Assays tbv TDM met de Siemens Dimension EXL is duidelijk beschreven door Karin de Jong en Matthijs van Luin.

Margot houdt ons op de hoogte van de wijzigingen in de CAO en wat er verder nog meer speelt in het vakbondsgebeuren.

Vervolgens nemen we jullie mee naar Microbiologische monitoring van Thea van den Berg-Jansen om daarna af te sluiten met een artikel over mechanische pipetten van Margot.

Maar eerst geef ik het woord aan Liesbeth de Wolf die namens het bestuur een belangrijke oproep doet.

Ik wens jullie veel leesplezier op je vakantieadres in de trein op je werkplek of lekker thuis. Vergeet ook niet om regelmatig de website van NVKFAZ te raadplegen want er staat veel te gebeuren dit jaar: ons lustrum en o.a. het IATDMCT congres in Rotterdam. Je vindt alle informatie op onze website.

Volgende editie wordt verzorgd door het UMC Utrecht.

**Vincent Attevelt**

UMC Utrecht

V.A.C.M.Attevelt@umcutrecht.nl

## Het Bestuur:

**Liesbeth de Wolf**, VU Medisch Centrum, Amsterdam, Voorzitter  
**René Wisselo**, St. Franciscusgasthuis, Rotterdam, Penningmeester  
**Christa Westra**, Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag, Secretaris  
**Vincent Attevelt**, Universitair Medisch Centrum, Utrecht, Bestuurslid  
**Henri Robben**, Isala, Zwolle, Bestuurslid

## Analyse- en KAM commissie

**Erik Olyslager**, Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn, Commissielid  
**Henk de Vos**, Isala, Zwolle, Notulist  
**Bart van der Nagel**, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, Commissielid  
**Christa Westra**, Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag, Bestuurslid

## Activiteitencommissie

**Jeroen den Burger**, O.L.V. Gasthuis, Amsterdam, Voorzitter  
**Cyrien Linders**, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven, Secretaris  
**Annelies Egas**, Universitair Medisch Centrum, Utrecht, Commissielid  
**Jeroen Welzen**, Academisch Ziekenhuis, Maastricht, Commissielid  
**Vincent Attevelt**, Universitair Medisch Centrum, Utrecht, Bestuurslid

## Opleidingencommissie

**Arno Sinjewel**, VU Medisch Centrum, Amsterdam, Voorzitter  
**René Wisselo**, St. Franciscusgasthuis, Rotterdam, Afgevaardigde Bestuur  
**Corrie Haring**, Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag, Coördinatie introductie cursus, Voorzitter begeleidingscommissie  
**Bart Ruiter**, NFI, Den Haag, Commissielid  
**Ben Snel**, Ziekenhuis Rivierland, Tiel, Secretaris

## Websitecommissie

Website : [nvkfaz.nl](http://nvkfaz.nl)

**Hiltjo Kuiper**, Universitair Medisch Centrum, Groningen, Voorzitter  
**Henri Robben**, Isala, Zwolle, Afgevaardigde bestuur  
**Paul Verduin**, Meander Medisch Centrum, Amersfoort, Commissielid  
**Cyrien Linders**, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven, Commissielid  
**Paul Zijlstra**, VU Medisch Centrum, Amsterdam, Commissielid  
**Bart Ruiter**, NFI, Den Haag, Commissielid

## Adviseurs

### Opleidingen

Dr. E.J.F. Franssen; ziekenhuisapotheker, verbonden aan het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis te Amsterdam.

### Farmacokinetie

Prof. Dr. D.J. Touw, PharmD, PhD,  
Hospital Pharmacist - Clinical Pharmacologist/Toxicologist ERT,  
verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Groningen.

### Toxicologie

Prof. Dr. D.R.A. Uges; ziekenhuisapotheker,  
klinisch-forensisch toxicoloog.

### Kwaliteitscontrole

Kwaliteitscontrole Drs. O.S.N.M. Smeets;  
Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp)  
te Den Haag.

### Veiligheid en arbeidsomstandigheden

vacant



# Woord van Bestuur

**Als voorzitter van de vereniging heb ik de eer om een stukje in het vernieuwde Extract te schrijven. Een mooie gelegenheid, en plek, om alle leden te bereiken. Deze kans wil ik graag benutten om de vele activiteiten van de vereniging te benoemen. En ook om alle actieve leden te bedanken voor hun inzet.**

Zoals wellicht bekend, heeft de NVKFAZ bijna 250 leden. Dit aantal is het overgrote gedeelte van alle analisten die werkzaam zijn in een ziekenhuisapotheek (of in een vergelijkbare functie). Mooi om te zien dat zoveel analisten lid zijn van hun beroepsvereniging. Helaas zijn niet alle leden even zichtbaar. Dat is jammer, juist omdat er zoveel leuks te doen is. Door de verschillende commissies worden er meerdere activiteiten georganiseerd die de moeite waard zijn. Themamiddagen, gebruikersdagen, cursussen, Puoz labdag, lustrums ect. Ze staan allemaal op onze website [www.nvkfaz.nl](http://www.nvkfaz.nl).

Dit jaar bestaat onze vereniging 25 jaar! Een goede reden om een prachtig lustrum te vieren. De voorbereidingen hiervan zijn al in 2014 gestart. En op 13 november 2015 is de grote dag. Traditioneel wordt de locatie pas laat bekend gemaakt. Het is zeker dat vrijdag 13 november dit jaar een geluksdag wordt. Hou deze datum vrij!

Wisten jullie dat sommige leden in de commissies al sinds het begin van de vereniging actief zijn? Ik heb hier een dubbel gevoel over. Aan de ene kant heb ik superveel bewondering voor hun tomeloze inzet. Aan de andere kant snap ik niet dat deze leden niet al eerder opgevolgd zijn door andere leden. Als ik het ledenaantal van bijna 250 analisten zie, dan moeten daar toch meer mensen bij zitten die ook een paar keer per jaar mee willen denken met bijvoorbeeld een commissie. Laten we met

elkaar ervoor zorgen dat onze prachtige vereniging levend blijft. Hiervoor hebben we ook jullie nodig. Het leuke is dat er grote diversiteit is aan onderwerpen en taken waarin je kunt bijdragen. Voor ieder wat wils. Ik denk dat jij je vast wel kunt vinden in 1 van onderstaande omschrijvingen van plekken waar we jou nodig hebben.

**Activiteitencommissie:** zichtbare activiteiten, origineel, organiserend.

**Analysecommissie:** vakinhoudelijk, vertaalslag van de praktijk naar de leden in gebruikersdagen, delen van kennis.

**Opleidingscommissie:** organiseren en bewaken van vakinhoudelijke cursussen. Meedenken aan de herstructurering van de opleidingen.

**VR:** klankbord van en voor nieuwe ideeën. Schakel tussen de leden uit de regio's en het bestuur en de commissies. Uit de regio's Zuid en Zuid-Holland missen we nog 1 lid.

**Websitecommissie:** optimaliseren en onderhouden van de website en andere social media.

**Bestuur:** besturen van de vereniging. In 2016 hebben we een vacature penningmeester. Deze kan per direct ingewerkt worden.

Al 25 jaar wordt deze vereniging levend gehouden door en voor analisten. Alle personen die hieraan hebben meegeholpen wil ik enorm bedanken. Jullie kunnen trots terug kijken op alle mooie activiteiten en prestaties die jullie aan de vereniging hebben geleverd! Chapeau!

In het volgend Extract hoop ik te melden wat de nieuwe ideeën en activiteiten van jullie nieuwe aanmeldingen zijn. Stel ons niet teleur. Bedankt!

**Liesbeth de Wolf**

PS. Aanmelden en extra informatie opvragen kan via [secretariaat@nvkfaz.nl](mailto:secretariaat@nvkfaz.nl)

# INHOUDSOPGAVE

|                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| HET BESTUUR                                                                  | 02 |
| WOORD VAN DE REDACTIE                                                        | 02 |
| WOORD VAN BESTUUR                                                            | 03 |
| COLOFON                                                                      | 04 |
| EEN ERNSTIGE INTOXICATIE MET GHB (GBL)                                       | 06 |
| MEDISCHE GASSEN                                                              | 08 |
| MICROBIOLOGISCHE MONITORING                                                  | 11 |
| ONDERHOUD MECHANISCHE PIPETTEN                                               | 19 |
| VAN APOTHEEKLABORATORIUM NAAR FARMACEUTISCH<br>EN TOXICOLOGISCH LABORATORIUM | 21 |
| VERIFICATIE IMMUNO ASSAYS T.B.V. TDM MET DE SIEMENS<br>DIMENSION EXL         | 24 |
| WAT ANALISTEN MOETEN WETEN ...OVER DE LEVENSLLOOP                            | 27 |

## Colofon

- **Redactie Extract:** Vincent Attevelt UMC Utrecht, V.A.C.M.Attevelt@umcutrecht.nl ■ **Multimedia UMC Utrecht,** MultimediaVorm@umcutrecht.nl
- **Vormgeving:** Multimedia UMC Utrecht, MultimediaVorm@umcutrecht.nl
- **Advertenties:** Abbot: [www.abbottdiagnostics.nl](http://www.abbottdiagnostics.nl), Charles River: [www.criver.com](http://www.criver.com)





# A PASSION FOR INNOVATION

## Your products. Our passion.

For decades, our customers have trusted Charles River to listen and respond to the unique manufacturing challenges of bringing drugs to market safely and efficiently. The result is our extensive offering of microbial risk management solutions designed to fulfill the unmet demands of the industry. With innovations like our Endosafe® endotoxin testing, rapid bioburden detection, and Accugenix® microbial identifications, we continue to offer vanguard technologies that help ensure your facility's state of control. **Learn more about our micro QC solutions at [www.criver.com/emd](http://www.criver.com/emd).**



A PASSION FOR INNOVATION | [www.criver.com](http://www.criver.com)



Microbial Bioburden Detection



Microbial Identification and Strain Typing



Rapid Endotoxin Testing

# Een ernstige intoxicatie met GHB (GBL)

Matthijs van Luin

Ziekenhuisapotheker FarmaToxLab Ziekenhuis Rijnstate

**Gamma hydroxy boterzuur (GHB) geeft depressie van het centrale zenuwstelsel en werd vanwege zijn sedatieve eigenschappen in de jaren '60 gebruikt als anestheticum. Inmiddels wordt GHB niet meer gebruikt in de anesthesie. Er zijn betere en veiliger alternatieven.**

Sinds de jaren '90 wordt GHB wel steeds meer toegepast in het illegale circuit. In lage dosering geeft het middel euforie en lichte ontremming. GHB heeft echter ook grote nadelen. Niet voor niets staat GHB bekend als 'rape drug': een lage dosis (10-20 mg/kg) is al genoeg om korte termijn geheugenverlies te induceren [1]. Daarnaast is GHB sterk verslavend. Steeds vaker wordt ons ziekenhuis geconfronteerd met patiënten die ieder uur GHB moeten drinken en sterk psychotisch worden als zij geen GHB kunnen krijgen. Dat GHB ook in een andere vorm kan worden toegediend laat onderstaande casus zien.

## Casus

Patiënt A is een 29 jarige man die op een dinsdagochtend wordt opgenomen rond 10 uur. Hij had die ochtend vroeg zijn vriendin gebeld dat het niet goed met hem ging. Toen hij later niet meer opnam belde zij de politie. De politie trof patiënt A comateus aan; op het aanrecht stond een fles gamma butyro-lacton (GBL). Bij aankomst op de Spoed Eisende Hulp was de man in een diep coma. Vanwege ademhalingsdepressie werd de man opgenomen op de Intensive Care en beademd. Om 10.45 uur werd bloed afgenomen voor een GHB bepaling op onze gaschromatograaf. De GHB concentratie bleek zeer hoog: 880 mg/L (zie tabel 1). Er was geen ethanol aantoonbaar. Gedurende de dag bleef de patiënt volledig comateus en 's avonds werd GHB nogmaals bepaald. De concentratie GHB bleek nu zelfs nog hoger te liggen: 1200 mg/L. Uiteindelijk bleef de patiënt gedurende 24 uur na inname comateus en was kunstmatige beademing gedurende 24 uur nodig. Pas de volgende ochtend ontwaakte patiënt A en was detubatie van de beademingsapparatuur mogelijk. Lichamelijk herstelde de patiënt volledig van de intoxicatie.

## Beschouwing

Bovenstaande casus is een bijzondere vanwege een tweetal aspecten.

- Het feit dat GBL is ingenomen en niet GHB
- De lange duur van het coma

## GBL

Gamma butyro-lacton is een lacton verbinding (zie figuur 1) die in het lichaam door het enzym lactonase wordt omgezet in GHB. Dit gebeurt zowel in het plasma als in de lever. GBL is gewoon legaal verkrijgbaar in Nederland. Een korte zoektocht via Google leert dat GBL wordt gepropageerd als reinigingsproduct voor het verwijderen van inktvlekken en vetvlekken. Ook zou GBL kunnen worden gebruikt als gootsteen ontstopper, velgen reiniger, ontvetter en roest verwijderaar. GBL en GHB zijn beide vloeistoffen; op het oog niet te onderscheiden. GBL zou echter etsend kunnen werken op o.a. de slokdarm. Met GBL is dus op 2 manieren GHB in te nemen: door GBL op te drinken (omzetting in GHB in het lichaam) of door GBL met natronloog in GHB (omzetting in GHB buiten het lichaam) om te zetten en vervolgens GHB op te drinken. In bovenstaande casus had de patiënt GBL in grote hoeveelheid gedronken. Dit blijkt wel uit de zeer hoge spiegels van GHB die werden gevonden.

## De lange duur van het coma

GBL wordt in het lichaam snel omgezet in GHB. GHB heeft een zeer korte eliminatie halfwaardetijd: 20 tot 30 minuten [1]. Gezien de korte halfwaardetijd ontwaken de meeste patiënten binnen 2 tot 6 uur na inname [2]. Dit was bij deze patiënt echter niet het geval. De vraag is hoe dit kan.

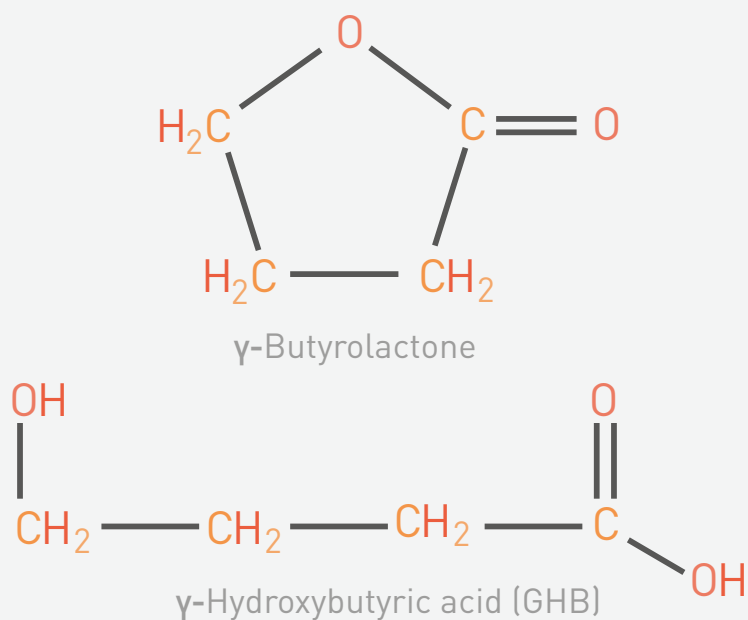
Ten eerste was er hier waarschijnlijk sprake van inname van een zeer grote hoeveelheid GBL. De vraag is of de omzetting van GBL naar GHB verzadigbaar is bij inname van grote hoeveelheden GBL. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor het feit dat de GHB concentratie in patiënt A gedurende de dag niet afnam, maar toenam. Hierover heb ik in de literatuur geen gegevens kunnen vinden.

Ten tweede is van GHB bekend dat het metabolisme verzadigbaar is bij hogere concentraties [3]. Dit zou kunnen betekenen dat de halfwaardetijd van GHB toeneemt bij zeer hoge concentraties GHB, zoals in deze patiënt. Ook dit kan mogelijk de lange duur van het coma in deze patiënt verklaren.

Concluderend kunnen we stellen dat deze bijzondere casus laat zien dat GHB intoxicaties ook een langduriger verloop kunnen hebben bij zeer hoge GHB plasma concentraties. Het bepalen van de GHB spiegels was in dit geval erg nuttig en heeft bijgedragen aan de behandeling van deze patiënt.

| Plasma concentratie (in mg/L) | Klinisch effect                           |
|-------------------------------|-------------------------------------------|
| 25-75                         | Euforie, verhoogd libido                  |
| 50-150                        | Slaap                                     |
| 150-250                       | Coma, reagerend op pijnprikkels           |
| →250                          | Diep coma, niet reagerend op pijnprikkels |

Tabel 1: plasmaconcentraties en bijbehorende klinische effecten van GHB



Figuur 1: Structuurformule GBL en GHB

#### Literatuur

1. Snead OC, Gibson KM,  $\gamma$ -Hydroxybutyric Acid. N Engl J Med 2005; 352:26 2721-2731.
2. Monografie GHB, geraadpleegd op 25 oktober 2013 via [www.toxicologie.org](http://www.toxicologie.org)
3. Palatini P, Tedeschi L, Frison G,. Dose-dependent absorpti on and elimination of gamma-hy-droxybu-tyric acid in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1993; 45:353-356.



# MEDISCHE GASSEN

Herman Janssen

Senior analist FarmaToxLab

**De medische gassen die gebruikt worden in het ziekenhuis worden door de Inspectie voor de Gezondheids Zorg gezien als geneesmiddel, daarom is de ziekenhuisapotheker verantwoordelijk voor de kwaliteitsborging binnen het ziekenhuis. Hieronder vallen de volgende items: handhaving van de wetgeving, opstellen en handhaven beheersplan, documentenbeheer, controle van de kwaliteit medische gassen op contaminatie, behandeling van klachten, non-conformities en recalls.**

## **Beheersplan:**

Binnen ons ziekenhuis is een commissie opgericht die samen met alle betrokkenen vorm geeft aan de verantwoordelijkheid t.a.v. de kwaliteit van de medische gassen, het leidingnetwerk en alle andere componenten van de gasinstallaties. In deze commissie heeft zitting, de ziekenhuisapotheker FarmaToxLab, hoofd Algemene Techniek, hoofd Engineering, hoofd Centraal Magazijn en een medewerker afdeling Inkoop. Zij moeten er voor zorgen dat veilig gebruik van medische gassen gewaarborgd is door de procedures rond medische gassen in te bedden in een kwaliteitssysteem.

## **Leidingnet medische gassen:**

Het leidingnet binnen het ziekenhuis wordt beheert door afdeling Algemene Techniek en Engineering, Als er uitbreiding van het leidingnet of aanpassingen plaats moeten vinden zal dit middels tekeningen en andere kwaliteitsdocumenten in overleg gaan met de ziekenhuisapotheker. De installateur van het medische gasleidingnet zal met de NEN-EN-ISO 7396-1 moeten kunnen aantonen dat het leidingnet aan de essentiële eisen voldoet voor officiële oplevering plaats vindt. Daarna zal het laboratorium van de apotheek middels de farmacopee een kwaliteitsmeting doen om de zuiverheid van de medische gassen te toetsen.

## **Opslag van gassen:**

De gassen kunnen opgeslagen zijn als bulkgassen, cilindergassen en in systemen waarbij zelf bv medische perslucht wordt aangemaakt.

## **Zuurstof in bulk:**

Het gas dat in bulk wordt aangeleverd is vloeibare zuurstof. Wanneer een bulkwagen arriveert, wordt een medewerker van het Centraal Magazijn opgeroepen, deze gaat aan de hand van een checklist controleren of het overladen van het gas volgens de gestelde regels plaats vindt. Wanneer hier niet aan voldaan

wordt, mag er niet gelost worden. Hij doet een voorlopige vrijgifte door ondertekening van de checklist. Daarna wordt de checklist en het analysecertificaat naar het laboratorium van de apotheek gebracht waarna binnen 24 uur de ziekenhuisapotheker FarmaToxLab de formele vrijgifte gedaan moet hebben.

## **Cilindergassen:**

De cilindergassen worden opgeslagen in de gassenbergingen, dit zijn verschillende ruimten afhankelijk van het soort gas en de grootte van de cilinder. Deze ruimten voldoen aan alle wettelijke eisen. Wanneer een levering plaats vindt, wordt een medewerker van het Centraal Magazijn opgeroepen, deze houdt toezicht op het lossen en laden van de volle en lege cilinders. Nadat dit alles gereed is wordt de vrachtbon gecomplementeerd (vermelding aantal vol geleverd en leeg retour) door de chauffeur van de leverancier. De medewerker van het Centraal Magazijn neemt de vrachtbon en de eventuele analysecertificaten in ontvangst en verwerkt deze binnen het ziekenhuissysteem. Alle cilindergassen zijn geanalyseerd en vrijgegeven door de QP van de leverancier. Er is daarom geen lokale vrijgifte voor medische cilindergassen binnen ons ziekenhuis. De distributie binnen het ziekenhuis gebeurt door zowel het Centraal Magazijn als de afdeling Algemene techniek, afhankelijk voor welke toepassing het gebruikt wordt dit in verband met het aansluiten van een cilinder.

## **Medische perslucht:**

Met dit systeem bestaande uit, compressoren en gasconditioneringseenheden, wordt continu medische perslucht bereid. De medische perslucht wordt gebruikt op de verpleegafdelingen voor beademing en voor het bedienen van pneumatische apparatuur op bv operatiekamers. Per kwartaal wordt door het laboratorium een controle op de medische perslucht uitgevoerd, dit gebeurt zo dicht mogelijk bij de bron. Aangezien ons ziekenhuis uit 3 locaties bestaat, en op alle locaties medische perslucht wordt gefabriceerd, vindt op elke locatie een controle plaats.

## **Controles:**

### **Reguliere controles:**

Binnen het ziekenhuis vinden er reguliere controles plaats, deze worden verzorgd door het laboratorium van de apotheek. Hiertoe wordt elk kwartaal de medische perslucht op de 3 locaties van ons ziekenhuis gecontroleerd. Dit gebeurt in overleg met een medewerker van Algemene Techniek. Ieder jaar wordt op elke locatie het leidingnetwerk



gecontroleerd, hiervoor wordt op verschillende punten op alle verdiepingen van het gebouw farmacopee metingen uitgevoerd op zuurstof en perslucht.

#### **Niet reguliere controles:**

Deze vinden plaats wanneer er uitbreiding of aanpassing zijn gedaan aan het leidingnet. De installateur zal eerst een officiële vrijgifte doen. De vrijgifte bestaat o.a. uit het controleren en testen van de afnamepunten of het juiste gas uit het afnamepunt komt en of de juiste koppeling is aangebracht. Voor zuurstof wordt ook nog een percentagemeting gedaan. Als alles door de installateur vrijgegeven is, zal het apotheek laboratorium ingeschakeld worden om een farmacopee meting te gaan uitvoeren. Hiervoor wordt mbv. Drägerbuisjes de bepaling van de chemische zuiverheid uitgevoerd. Wanneer deze meting voldoet aan de gestelde eis zoals vermeld op het analyseprotocol zal de ziekenhuisapotheker het leidingnet vrijgeven.



#### **Analyse:**

De farmacopee meting bestaande uit chemische zuiverheid wordt uitgevoerd met een Dräger multitest unit medische gassen.

#### **Meetprincipe:**

De meetbuisjes zijn gevuld met een reagens (kristallen) welke reageren met een specifieke verontreiniging in het gas. Indien men voor een bepaalde tijd gas door het meetbuisje stuurt dan zal bij aanwezigheid van desbetreffende specifieke verontreiniging het reagens verkleuren. De meetbuisjes zijn voorzien van een schaalverdeling. Door de lengte van de verkleuring reagens te bepalen kan men op het meetbuisje m.b.v. de schaalverdeling aflezen het gehalte aan verontreiniging in het gas.

Voor het meten van de olie verontreiniging in de perslucht wordt gebruikt gemaakt van de zgn Impactor i.p.v. de glazen testbuisjes. Deze Impactor is nl. in staat om synthetische oliën te meten, dit in tegenstelling tot de glazen testbuisjes die alleen maar natuurlijke oliën kunnen detecteren. De Impactor wordt in een adapter geplaatst om op die manier wel in de meetinrichting geplaatst te kunnen worden. (Linker meetpunt)

#### **De werkwijze is als volgt:**

Plaats op de meetinrichting het lagedrukreduceer, koppel de betreffende slang aan. Sluit dit aan op het afname punt zorg ervoor dat er niet meer dan 3 bar door het apparaat stroomt. Laat dit 5 minuten spoelen om de eventuele verontreinigingen te verwijderen.

Plaats de benodigde Drägerbuisjes, afhankelijk van het te controleren gas. Laat dit 5 minuten doorstromen. Wanneer de meting aangeeft dat de toegestane grenswaarden worden overschreden de meting herhalen, vooraf het afnamepunt nogmaals 5 minuten spoelen.

Lees de waarde af op het Drägerbuisje en vermeld deze op het analyseprotocol. Op de Drägerbuisjes staan verschillende schaalverdelingen afhankelijk van de doorlooptijd van het gas, wij hebben gekozen voor 5 minuten omdat in de praktijk blijkt dat dit voldoende is om een juiste meting te doen.

|                         | Medische perslucht                                  | Zuurstof                | Medische kooldioxide      |
|-------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| <b>Waterdamp</b>        | $\leq 67 \text{ ppmV}$<br>$\leq 870 \text{ ppmV}^*$ | $\leq 67 \text{ ppmV}$  | $\leq 67 \text{ ppmV}$    |
| <b>Koolmonoxide</b>     | $\leq 5 \text{ ppmV}$                               | $\leq 5 \text{ ppmV}$   | $\leq 5 \text{ ppmV}$     |
| <b>Kooldioxide</b>      | $\leq 500 \text{ ppmV}$                             | $\leq 300 \text{ ppmV}$ |                           |
| <b>Nitreuze gassen</b>  | $\leq 2 \text{ ppmV}$                               |                         | $\leq 2 \text{ ppmV}$     |
| <b>Zwavel dioxide</b>   | $\leq 1 \text{ ppmV}$                               |                         | $\leq 2 \text{ ppmV}$     |
| <b>Olie</b>             | $\leq 0,1 \text{ mg/m}^3$                           |                         | $\leq 0,1 \text{ mg/m}^3$ |
| <b>Waterstofsulfide</b> |                                                     |                         | $\leq 1 \text{ ppmV}$     |

\* Opmerking in Europese Farmacopee ed.8 monografie Medicinal Air 01/2009.

De grenswaarde mag verhoogd worden naar 870 ppmV onder de voorwaarden:

- Productie van medische perslucht door het ziekenhuis
- Werkdruk in gasdistributiesysteem is niet hoger dan 10 bar en temperatuur niet lager dan 5 °C.
- Alleen bij goedkeuring door ziekenhuisapotheker



#### Tot slot:

Het meten van medische gassen is een toevoeging aan het analysepakket. Met het meten van de medische gassen kom je plaatsen van het ziekenhuis waar je anders nooit komt. Onze laatste meting was op de nieuwe hybride operatiekamer van ons ziekenhuis.

# MICROBIOLOGISCHE MONITORING

Thea van den Berg - Jansen  
Klinisch farmaceutisch analist

De bescherming van een product wordt onder andere bepaald door de microbiologische eisen die gelden voor de achtergrond in aseptische ruimten. Afhankelijk van de complexiteit van de aseptische handeling en de houdbaarheid van het eindproduct worden de verschillende aseptische ruimten in verschillende klassen verdeeld.

Wij hebben de volgende indelingen:

| Groot Steriel      | ISO | GMP |
|--------------------|-----|-----|
| Sluis niet-steriel | 9   | -   |
| Sluis steriel      | 7   | C   |
| Groot steriel      | 7   | C   |
| Goederen sluis     | 8   | D   |
| Oplosruimte        | 8   | D   |
| Goederen sluis     | 9   | -   |
| Ampulleerruimte    | 7   | C   |

| Cytostatica                     | ISO | GMP |
|---------------------------------|-----|-----|
| 1 <sup>e</sup> Sluis cytosatica | 9   | -   |
| 2 <sup>e</sup> Sluis cytotatica | 8   | D   |
| Cytostaticaruimte               | 8   | D   |
| Goederen sluis                  | 9   | -   |
| LAF-kasten                      | 5   | A   |

| Aseptisch                       | ISO | GMP |
|---------------------------------|-----|-----|
| 1 <sup>e</sup> Sluis cytosatica | 9   | -   |
| 2 <sup>e</sup> Sluis cytotatica | 7   | C   |
| Aseptischeruimte                | 7   | C   |
| Goederen sluis                  | 8   | D   |
| LAF-kasten                      | 5   | A   |

| Nucleair/PET                  | ISO | GMP |
|-------------------------------|-----|-----|
| 1 <sup>e</sup> Sluis nucleair | 9   | -   |
| 2 <sup>e</sup> Sluis nucleair | 8   | D   |
| B-lab(hotlab)                 | 8   | D   |
| Goederen sluis                | 9   | -   |
| Zuurkast                      | -   | -   |
| LAF-kasten                    | 5   | A   |
| Sluis PET-ruimte              | 8   | D   |
| PET-ruimte                    | 8   | D   |
| Goederensluizen               | 9   | -   |
| LAF-kast                      | 5   | A   |

## WAT DOET HET FARAMATOXLAB (FTL)

Het FTL meet de microbiologie van de lucht en het aantal aanwezige deeltjes op een oppervlak. De metingen vinden plaats in de achtergrondruimte, de Laf-kasten, de personensluizen en de goederensluizen. In de tabel hieronder staat waar en hoe vaak wij deze metingen uitvoeren.

| ACHTERGRONDRIJMTTE | Aseptisch bereidingen | Cytostatica bereidingen | Bereidingen radiofarmacie | Productie groot steriel |
|--------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Lucht              | 1 x maand             | 1 x maand               | 1 x maand                 | nvt                     |
| Oppervlak          | 1 x maand             | 1 x maand               | 1 x maand                 | nvt                     |
| LAFKASTEN          | Aseptisch bereidingen | Cytostatica bereidingen | Bereidingen radiofarmacie | Productie groot steriel |
| Lucht              | 1 x maand             | 1 x maand               | 1 x maand                 | nvt                     |
| Oppervlak          | 1 x maand             | 1 x maand               | 1 x maand                 | nvt                     |
| PERSONEN SLUIZEN   | Aseptisch bereidingen | Cytostatica bereidingen | Bereidingen radiofarmacie | Productie groot steriel |
| Lucht              | 1 x maand             | 1 x maand               | 1 x maand                 | 1 x maand               |
| Oppervlak          | 1 x maand             | 1 x maand               | 1 x maand                 | 1 x maand               |
| GOEDERENSLUIZEN    | Aseptisch bereidingen | Cytostatica bereidingen | Bereidingen radiofarmacie | Productie groot steriel |
| Oppervlak          | 1 x maand             | 1 x maand               | 1 x maand                 | 1 x maand               |



De meetpunten die bemonsterd moeten worden in een te monitoren werkruimte worden aangegeven op een geplastificeerde plattegrond. De namen, die voor de betreffende ruimten gelden staan vermeld op het formulier waarop de resultaten worden vastgelegd.

Het FTL zorgt voor de maandelijkse uitvoering van de microbiologische monitoring van de ruimten en het plaatsen van de platen in de broedstoof (30 °C). Deze platen worden na 7 dagen afgelezen, hierbij wordt het aantal gevormde kolonievormende eenheden (KVE) per plaat geteld.

De gevonden resultaten worden door het FTL ingevoerd in Excel. Daarna wordt er een verslag geschreven. Dit verslag en de uitdraai van Excel worden beoordeeld door de verantwoordelijke apotheker van de ruimte, de FTL apotheker en het afdelingshoofd. Bij afwijkingen bepaald de verantwoordelijke apotheker, in overleg, de eventuele nodige acties die dienen te worden ondernomen. Elk jaar wordt er ook een jaarrapportage van elke ruimte geschreven door de medewerker van het kwaliteitsbureau waarin eventueel aanbevelingen ter verbetering worden gedaan. In overleg met de verantwoordelijke apothekers van de verschillende ruimten, de FTL-apotheker en het afdelingshoofd wordt het ruimtemonitoringsbeleid voor het daarop volgende jaar vastgelegd. Daarnaast zorgt het FTL ook nog voor de beoordeling van de sedimentatieplaten, vingertiplaten, de contactafdrukken en bouillonsimulaties, die tijdens het bereiden van producten in de cytostatica, aseptische en nucleaire ruimten (aseptisch handelen) door de productiemedewerkers werden afgenomen en in de stoof werden gezet. Deze resultaten worden afgelezen en genoteerd in het programma Microbio van knmp. De medewerker van het kwaliteitsbureau draagt zorg voor de maandrapportage naar de verantwoordelijke apotheker van de ruimte, de FTL apotheker en het afdelingshoofd. Bij afwijkingen bepaald de verantwoordelijke apotheker, in overleg, de eventuele nodige acties die dienen te worden ondernomen.

#### **LUCHTMONITORING DOOR FTL:**

Hierbij is het doel dat de microbiologie van de lucht in de achtergrondruimte, personensluizen, goederensluizen en/of LAF-kasten worden gemeten tijdens het werk of in rust.

Ook worden het aantal deeltjes van de lucht in de achtergrondruimte, personen sluisen en/of LAF-kasten gemeten tijdens het werk of in rust.

#### **Meting microbiologie van de lucht:**

- ▶ Door luchtaanzuiging over een voedingsbodem. Dit gebeurt met de MAS-100.
- ▶ Door het plaatsen van sedimentatieplaten op kritische punten tijdens het meten.
- ▶ 1 x per kwartaal worden de eventuele MAS-100 besmette platen (m.u.v. de platen van de sluisen) opgestuurd naar de Medische Microbiologie voor determinatie van de huisflora.

#### **De MAS-100:**

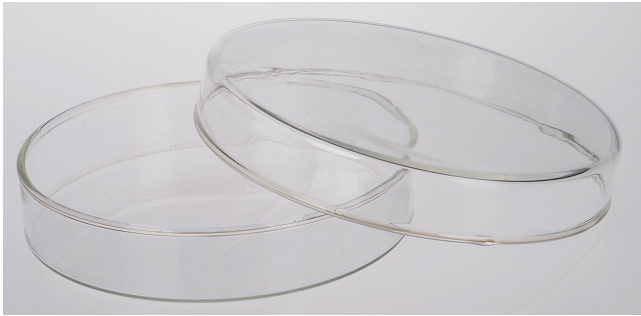
Met dit apparaat is de microbiologische luchtzuiverheid van een ruimte te bepalen. Dit gebeurt door met een constante snelheid (100 L/min) een vastgestelde hoeveelheid lucht aan te zuigen. Deze lucht wordt via een geperforeerde plaat langs de oppervlakte van een van een TSA plaat (Tryptic Soya Agar plaat, Ø 90mm) geleid op een van te voren bepaalde meetpositie. Deze plaat wordt bebroed in een broedstoof, temperatuur 30 °C. (bewaking via IKS-systeem) Na 7 dagen het aantal kolonievormende eenheden (KVE) per plaat geteld. De gevonden waarden worden gecorrigeerd met behulp van een conversietabel. De gecorrigeerde waarden worden ingevuld in op het formulier luchtmonitoring MAS-100. Deze waarden worden vervolgens ingevoerd in Excel in een trendoverzicht.



#### **De sedimentatieplaten:**

Hiervoor worden TSA platen gebruikt. Deze platen worden opgezet op van te voren vastgestelde meetpositie tot maximum van 4 uur. De tijden dat de platen hebben open gestaan wordt op het formulier vermeld. Na sluiting van de platen worden deze bebroed in een broedstoof (30°C). Na 7 dagen wordt het aantal KVE per plaat geteld en ingevuld op het bijbehorende formulier. De gevonden waarden worden in Excel ingevoerd in een trendoverzicht.





#### Meting van het aantal deeltjes in de lucht:

- Door de APC-deeltjes teller op van te voren vastgestelde plaatsen in de ruimte.
- Door het Xiltrix programma.

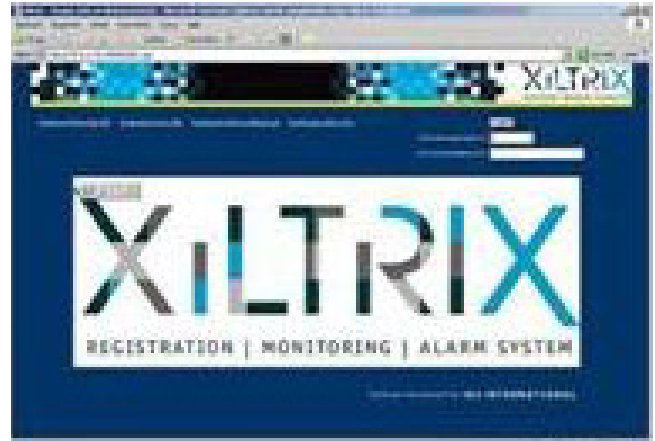
#### APC-deeltjes teller:

Met de APC-deeltjes teller kan men kwantitatief de hoeveelheid deeltjes in de lucht meten. Het is mogelijk tegelijkertijd zes verschillende grootten te meten, in de range 0.3-25  $\mu\text{m}$  (0.3, 0.5, 0.7, 1.0, 2.5, 5.0  $\mu\text{m}$ ). De meting geschiedt met behulp van een laser. In de eigenlijke deeltjesteller wordt door een laserdioden licht uitgezonden. Dit licht wordt met behulp van een serie lenzen gericht op een deeltjesgevoelige zone. Wanneer een deeltje in deze zone komt, zal het licht verstrooid worden. Het strooiligte valt, na verzameld te zijn, door een tweede set lenzen, op een fotodetector. De amplitude van het elektrische signaal, geproduceerd door de fotodetector, is afhankelijk van de grootte van het deeltje in de deeltjesgevoelige zone. De pomp zuigt de lucht aan door de iso-kinetische monsterbuis en voert deze, via de temperatuur- en de vochtigheidssensor, met een snelheid van 0.1 kubieke voet per minuut (2,83 liter per minuut) de deeltjesgevoelige zone in. Op een van te voren vastgestelde meetpositie wordt 3 keer een cyclus van 3 minuten gemeten. Na het meten wordt het apparaat uitgelezen en de gegevens geprint. De gegevens worden ingevoerd in Excel in het programma "data sheets deeltjes telling", om zo het gemiddelde aantal deeltjes per punt te berekenen. Deze gemiddelde waarden worden weer in Excel ingevoerd in een trendoverzicht.



#### Xiltrix:

Xiltrix is een systeem die helpt bij het monitoren, bewaken en registreren van door gebruiker ingestelde limieten voor het aantal in een geclassificeerde



ruimte. Het systeem bewaakt, registreert en meet fysische grootheden (zoals bijvoorbeeld temperatuur en druk) door in de ruimte sensoren te plaatsen. Deze sensoren worden door besturingssoftware maximaal één keer per minuut gescand. De informatie van de sensoren wordt vervolgens gedigitaliseerd. De software vergelijkt de waarden met de ingestelde alarmlimieten. Bij onder- of overschrijding wordt na de ingestelde tijd de alarmering in werking gesteld. Het scanproces gaat continu door, zolang het systeem in werking is. Xiltrix telt continu het aantal deeltjes (in bedrijf) in de LAF-kasten, die staan in de Cytostatica- en Aseptische ruimte. Per kwartaal wordt er door de ziekenhuisapotheek FarmaToxLab een analyse gemaakt van de gealarmeerde kanaalnummers middels het logboek. Tweemaal per dag worden de gegevens weggeschreven naar de memory stick van de Linux-PC.

#### OPPERVLAKTEMONITORING DOOR FTL:

Hierbij worden de horizontale oppervlakten in geclassificeerde ruimten microbiologisch gemonitord.

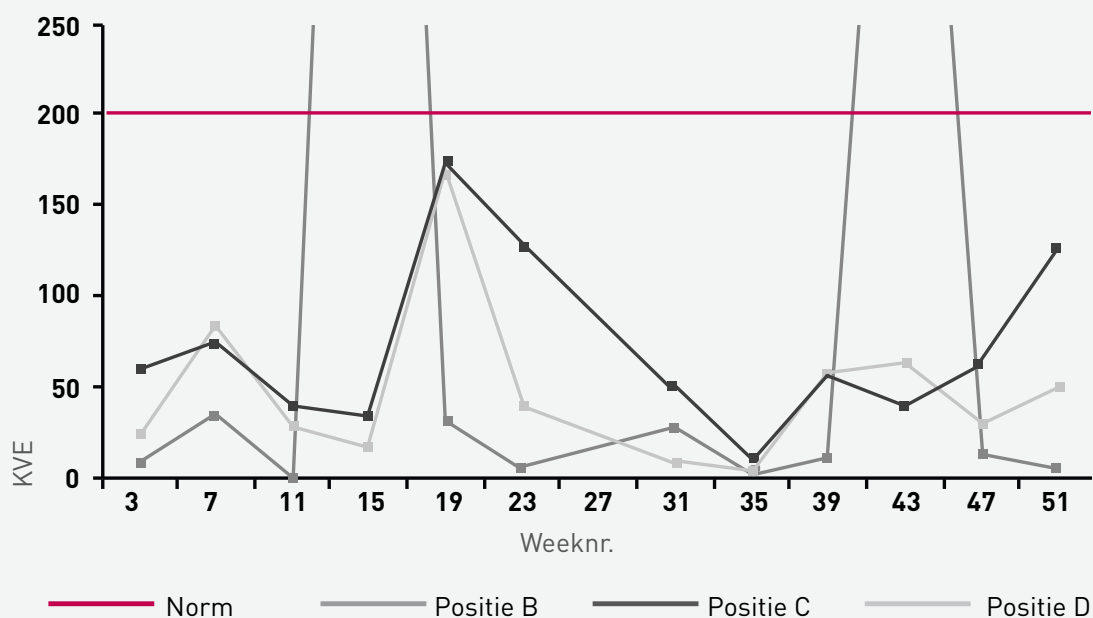
- De microbiologische monitoring van horizontale oppervlakten:
- Door het maken van contactafdrukken m.b.v. Rodac-plaatjes

#### De contact afdrukken:

De contactafdrukken worden gemaakt met behulp van RODAC (Replicate Organism Detection and Counting), een TSA plaat voor het maken van een contact afdruk, met  $\varnothing$  55 mm. Een RODAC-plaat worden d.m.v. een afwikkende beweging 10 sec. in contact gebracht met het een van te voren vastgesteld oppervlak. Daarna wordt de deksel op het plaatje teruggeplaatst. Het bemonsterde oppervlak wordt vervolgens gereinigd met een alcohol doekje. Alle RODAC-platen worden vervolgens bebroeid in een broedstoof (30°C). Na 7 dagen wordt het aantal KVE per plaat geteld en ingevuld op het bijbehorende formulier. De gevonden waarden worden in Excel ingevoerd in een trendoverzicht.

## Voorbeeld 1 De MAS-100

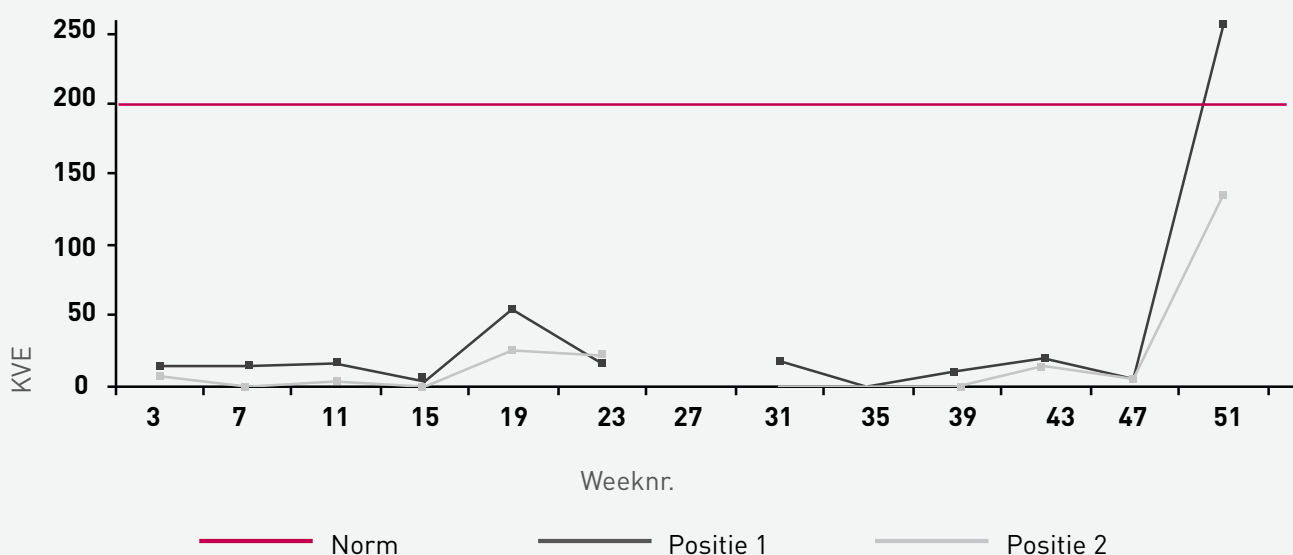
### Trendanalyse Luchtmonitoring per meetpositie Cytostaticaruimte PO-104 2012



| Trendanalyse Luchtmonitoring 2012 Cytostaticaruimte PO-104 |         |     |    |      |
|------------------------------------------------------------|---------|-----|----|------|
| Weeknr.                                                    | Positie |     |    | Norm |
|                                                            | B       | C   | D  |      |
| 3                                                          | 8       | 60  | 24 | 200  |
| 7                                                          | 34      | 74  |    | 200  |
| 11                                                         | 0       | 38  |    | 200  |
| 15                                                         | 922     | 34  |    | 200  |
| 19                                                         | 32      | 174 |    | 200  |
| 23                                                         | 2       | 126 |    | 200  |
| 27                                                         |         |     |    | 200  |
| 31                                                         | 28      | 50  | 8  | 200  |
| 35                                                         | 4       | 10  | 4  | 200  |
| 39                                                         | 10      | 56  | 58 | 200  |
| 43                                                         | 596     | 38  | 62 | 200  |
| 47                                                         | 12      | 64  | 30 | 200  |
| 51                                                         | 4       | 126 | 50 | 200  |

## Voorbeeld 2 De sedimentatieplaten

### Trendanalyse Sedimentatieplaten per meetpositie Cytostaticaruimte PO-104 2012

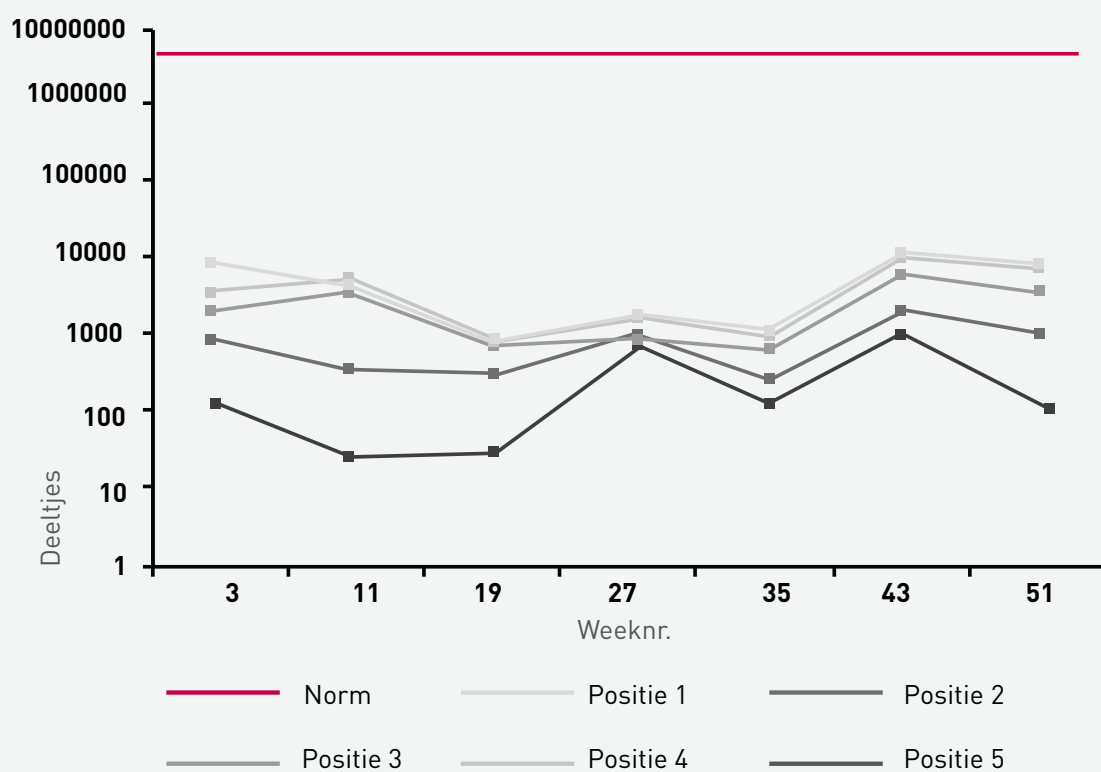


| Trendanalyse Sedimentatieplaat 2012<br>Cytostaticaruimte PO-104 |         |    |      |
|-----------------------------------------------------------------|---------|----|------|
| Weeknr.                                                         | Positie |    | Norm |
|                                                                 | 1       | 2  |      |
| 3                                                               | 7       | 4  | 100  |
| 7                                                               | 7       | 1  | 100  |
| 11                                                              | 8       | 2  | 100  |
| 15                                                              | 2       | 1  | 100  |
| 19                                                              | 27      | 13 | 100  |
| 23                                                              | 8       | 11 | 100  |
| 27                                                              |         |    | 100  |
| 31                                                              | 9       | 0  | 100  |
| 35                                                              | 0       | 0  | 100  |
| 39                                                              | 5       | 1  | 100  |
| 43                                                              | 10      | 7  | 100  |
| 47                                                              | 3       | 3  | 100  |
| 51                                                              | 128     | 68 | 100  |



### Voorbeeld 3 Deeltjestelling

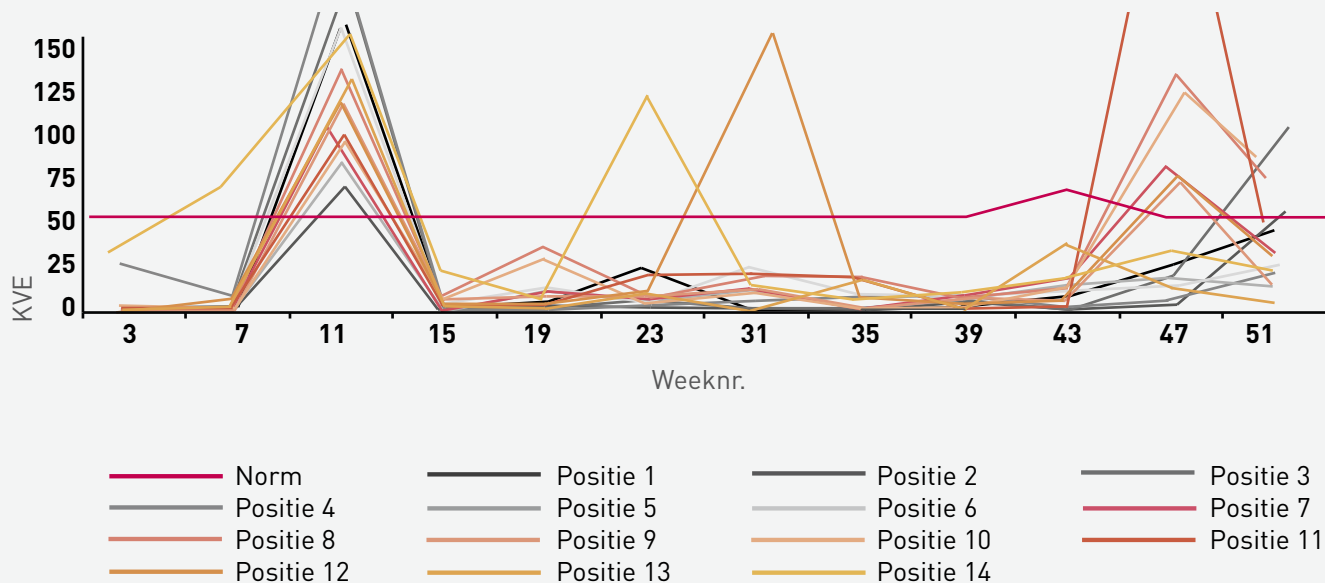
Trendanalyse deeltjesstelling 0,5 µm per meetpositie  
Cytostatica ruimte PO-104 2012



| Deeltjes 0,5 µm - "in-rust-meting" (gemiddeld) per meetpositie |         |        |        |         |       |         |
|----------------------------------------------------------------|---------|--------|--------|---------|-------|---------|
| Weeknr.                                                        | Positie |        |        |         |       | Norm    |
|                                                                | 1       | 2      | 3      | 4       | 5     |         |
| 3                                                              | 7668,0  | 801,7  | 1971,3 | 3380,7  | 122,0 | 3520000 |
| 11                                                             | 3553,7  | 380,7  | 4152,3 | 4268,7  | 32,3  | 3520000 |
| 19                                                             | 1167,0  | 258,7  | 649,3  | 1047,3  | 32,7  | 3520000 |
| 27                                                             | 1717,3  | 589,7  | 1018,7 | 1906,0  | 583,0 | 3520000 |
| 35                                                             | 868,3   | 289,0  | 476,7  | 959,7   | 110,7 | 3520000 |
| 43                                                             | 11331,3 | 2064,0 | 4261,7 | 10299,3 | 954,3 | 3520000 |
| 51                                                             | 6747,0  | 963,3  | 2556,3 | 6400,0  | 127,7 | 3520000 |

## Voorbeeld 4 RODAC-platen

### Trendanalyse RODAC-platen per meetpositie Cytostatica ruimte PO-103 en PO-104 2012



| Deeltjes 0,5 $\mu\text{m}$ - "in-rust-meting" (gemiddeld) per meetpositie |         |    |     |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |
|---------------------------------------------------------------------------|---------|----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| Weeknr.                                                                   | Positie |    |     |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |     | Norm |
|                                                                           | 1       | 2  | 3   | 4   | 5  | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  | 11  | 12  | 13  | 14  |      |
| 3                                                                         | 3       | 2  | 1   | 28  | 2  | 1   | 0   | 1   | 0   | 4   | 3   | 0   | 1   | 33  | 50   |
| 7                                                                         | 4       | 1  | 1   | 7   | 1  | 1   | 2   | 1   | 1   | 2   | 3   | 8   | 3   | 70  | 50   |
| 11                                                                        | 154     | 71 | 160 | 168 | 81 | 152 | 104 | 132 | 118 | 92  | 96  | 118 | 126 | 150 | 50   |
| 15                                                                        | 5       | 2  | 2   | 2   | 0  | 6   | 0   | 9   | 6   | 10  | 7   | 5   | 3   | 25  | 50   |
| 19                                                                        | 10      | 5  | 3   | 2   | 13 | 17  | 14  | 37  | 8   | 29  | 7   | 4   | 2   | 11  | 50   |
| 23                                                                        | 26      | 3  | 8   | 5   | 7  | 8   | 7   | 8   | 9   | 8   | 22  | 14  | 13  | 120 | 50   |
| 31                                                                        | 4       | 1  | 2   | 6   | 16 | 27  | 17  | 22  | 17  | 11  | 23  | 150 | 0   | 18  | 50   |
| 35                                                                        | 2       | 0  | 3   | 9   | 3  | 11  | 2   | 20  | 2   | 2   | 20  | 10  | 21  | 11  | 50   |
| 39                                                                        | 5       | 8  | 6   | 7   | 6  | 10  | 11  | 8   | 8   | 4   | 2   | 4   | 1   | 15  | 50   |
| 43                                                                        | 13      | 3  | 1   | 4   | 18 | 14  | 20  | 16  | 6   | 17  | 6   | 6   | 40  | 20  | 50   |
| 47                                                                        | 27      | 7  | 20  | 8   | 20 | 16  | 82  | 130 | 72  | 120 | 240 | 75  | 16  | 34  | 50   |
| 51                                                                        | 42      | 56 | 102 | 23  | 14 | 28  | 34  | 74  | 17  | 85  | 49  | 31  | 9   | 25  | 50   |

## MOGELIJKE ACTIES N.A.V. RUIMTEMONITORING FTL

Mogelijke acties kunnen zijn:

Opnieuw de metingen uitvoeren om te kijken of er het een éénmalige afwijking was of niet.

Vragen op er ander schoonmaakpersoneel is en/of eventueel opnieuw instrueren in op welke manier de ruimte moet worden schoongemaakt.

Personen die de ruimte betreden weer een opfris cursus geven over hoe men zich moet gedragen in een cleanroom en benadrukken dat ze de omkleedprocedure moeten volgen.

De kleding die je in de cleanroom draagt aanpassen, bijvoorbeeld dat je steeds schone sokken aantrekt en niet je eigen sokken aanhoudt.

Geen overschoenen dragen maar elke dag nieuwe klompen pakken.

Nakijken of de filters van de luchtinvoer nog oké zijn.

Benadrukken, dat een ieder die de cleanroom verlaat het pak, de sokken en de klompen aan het einde van de dag in de grijze bakken doet. Deze sokken, pakken en klompen worden één keer per week gereinigd door een extern bedrijf.

Controleren of de LAF-Kasten goed werken.

Controleren of de druk in de verschillende ruimten juist is (via Xiltrixprogramma).

Opsturen van de gevonden kolonies naar de Medische Microbiologie ter determinatie.

# Onderhoud mechanische pipetten

Door **Margot Bakker**

## Algemeen

Afhankelijk van de frequentie van gebruik van de pipetten moeten deze gekalibreerd worden. Dit kan je uitbesteden of eventueel zelf doen. Toenemende bewustwording over kwaliteitswaarborging in laboratoria leidt tot een groeiende vraag naar onderhoud en kalibratie van pipetten. Dit brengt vaak vragen met zich mee omdat duidelijke richtlijnen ontbreken. Kwaliteitsverantwoordelijke moet hiervoor zelf procedures opstellen, maar op basis waarvan? Het is correct dat je zelf procedures moet opstellen, en de basis is in principe de EN-ISO-8655.

Wij hebben ervoor gekozen om dit zelf te doen vanwege het feit dat wij de pipetten zeer frequent gebruiken en ook omdat aan uitbesteden een prijskaartje hangt. Doordat wij de pipetten zeer frequent gebruiken controleren we deze 1x per kwartaal. Bij minder gebruik kan je ook kiezen voor 1x per half jaar of zelfs een jaar. Het is een voordeel dat je de pipetten niet lang kwijt bent, want je hoeft deze niet op te sturen. Daarnaast kun je bij het vermoeden dat een pipet afwijkt direct zelf actie ondernemen. Je bent niet afhankelijk van een extern instituut.

Bij meer strengere normen is het wijsheid om de kalibratie uit te besteden vooral als de enige internationale normen ISO8655 gehanteerd moet worden. Let er bij het uitbesteden op om een door de Raad van Accreditatie geaccrediteerd kalibratielaboratorium in te schakelen. Je krijgt dan ook voor die pipet een RvA-kalibratie certificaat. Elk ander rapport heeft betrekkelijk weinig waarde omdat deze gegevens niet gecontroleerd worden door een onafhankelijke instantie. Het meetrapport dat wij zelf maken heeft wel zeker waarde, maar alleen voor onszelf en niet voor derden. Vandaar

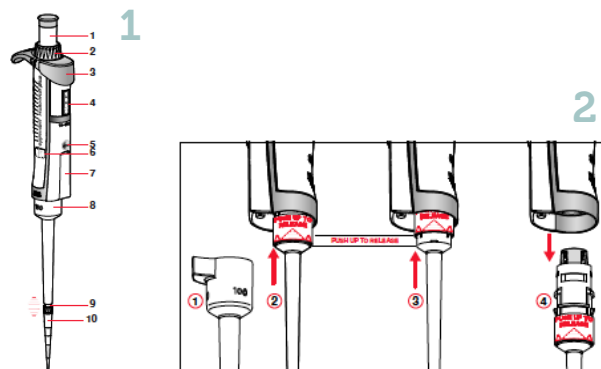
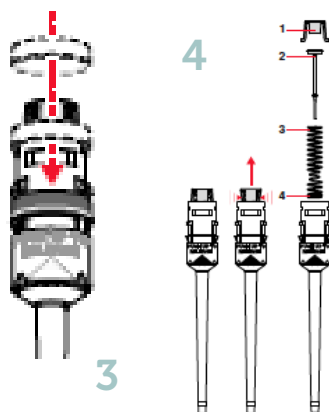


dat wij deze werkzaamheden ook niet voor derden (gaan) aanbieden. Omdat wij volgens de EN-ISO-8655 de metingen uitvoeren voldoen onze pipetten ook aan deze norm. Onze programmatuur, procedure en werkinstructie moet opgenomen zijn in een kwaliteitssysteem zodat controle door externe instanties mogelijk is. Ook is het mogelijk om RvA-kalibratie op locatie af te geven. De omstandigheden waarin de metingen plaatsvinden, moeten echter wel voldoen aan de omstandigheden zoals ze in RvA goedgekeurde procedures zijn omschreven. Een bijkomend voordeel is dat bij uitbesteden bij een geaccrediteerd kalibratielab is dat er geen extra kalibratiecertificaten van de gebruikte meetmiddelen, zoals balansen en thermometers nodig zijn. Voor een dergelijk lab betekent dit dat de kalibratie van alle gebruikte meetmiddelen gecontroleerd wordt door de RvA en dit garandeert de herleidbaarheid van de meetresultaten naar internationale standaarden. Ook wij moeten vastleggen hoe we de meetmiddelen in gebruik nemen. Fabrikesspecificaties zijn merk- en modelgebonden. Deze waarden geven aan waartoe de pipet in staat is bij goed gebruik in de juiste omstandigheden met de originele pipet-tips. Doe je het zelf ga dan niet uit van de fabrikesspecificaties, want die zijn vaak erg krap en derhalve niet geschikt voor een juiste kalibratie. De enig juiste kalibratie waarde is die uit de EN-ISO-8655. Soms kunnen fabrikesspecificaties scherper zijn gesteld dan de EN-ISO-8655 (echter nooit minder scherp!). Het is correct om niet op deze specificaties af te gaan. Soms zou het zo kunnen zijn dat je voor een specifieke pipet zelf een specificatie opstelt, deze moet echter ook voldoen aan de EN-ISO-8655. Wij hebben dit niet. Als je dit zelf doet dan moet dit natuurlijk wel aan bepaalde voorwaarden voldoen. Zo hebben wij het software programma PICASA van de fa. Eppendorf aangeschaft en tevens de bijbehorende balans accessoires.



## Het kalibreren van een pipet.

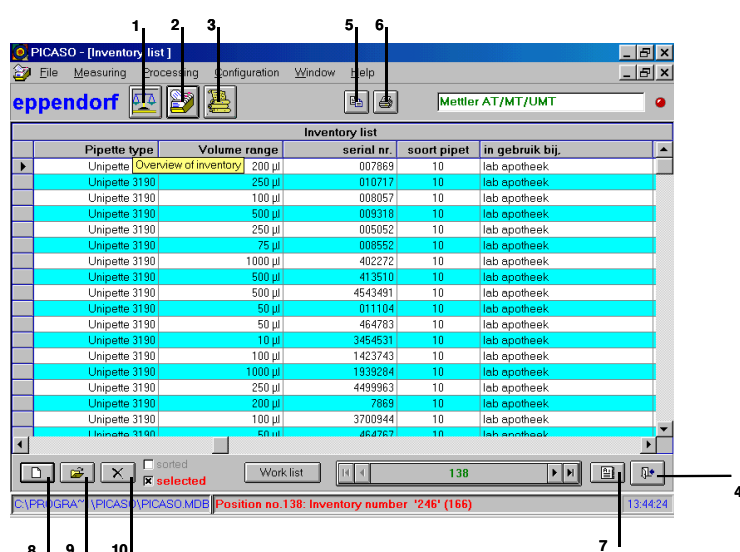
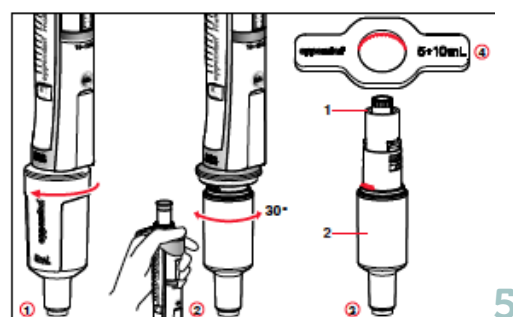
We voeren eerst een onderhoud uit voor zover mogelijk d.w.z. dat we indien mogelijk de pipet uit elkaar halen en alle losse onderdelen reinigen en smeren. We gebruiken daarbij de operating manual van de firma. Aangezien we door de tijd heen op dit moment 3 verschillende soorten pipetten hebben van 1 en dezelfde Firma.



Voorafgaand aan de kalibratie moet de temperatuur van de omgeving waarin je meet en de barometerstand aangepast worden in het software programma Omdat dit van wezenlijk belang is voor de te meten waarden. In de lijst van pipetten van onze afdeling pak je de te kalibreren pipet uit.

Na het activeren van het kalibratie window is het mogelijk om 10 wegingen te doen en wordt automatisch berekend of de pipet voldoet aan de eisen volgens de EN-ISO-8655 Norm.

De wegingen worden uitgevoerd met demi water wat al enig tijd in de omgeving staat dus niet koud uit de kraan vanwege de temperatuur. We wegen 10x een volume af waarbij de balans zich na iedere meting op nul stelt. Je kunt de gegevens opslaan op schijf en wij printen ook een rapport uit dat een paraaf van de analist en een 2e analist krijgt alvorens het opgeborgen wordt.



Protocol no.: 1.282

## Measuring report

Test acc. to User setting

|                      |                |               |                 |
|----------------------|----------------|---------------|-----------------|
| Pipette manufacturer | : Eppendorf    | Pipette type  | : Research 3111 |
| Volume range         | : 10 - 100 µl  | Inventory no. | : 68            |
| Serial no.           | : 2807257      |               |                 |
| In use at            | : lab apotheek |               |                 |
| Plan no.             | : 489          |               |                 |

Evaluation criteria for further work : Testplan of the manufacturer

|                  |            |             |            |                    |       |       |       |
|------------------|------------|-------------|------------|--------------------|-------|-------|-------|
| Meas. ser.       | : 1        | Meas volume | : 10,00 µl | No of meas. values | : 10  |       |       |
| 10,22            | 10,20      | 10,17       | 10,07      | 10,17              | 10,17 | 10,17 | 10,22 |
| 10,17            | 10,19      |             |            |                    |       |       |       |
| Mean value       | : 10,18 µl | Lim. val.   |            | Status             |       |       |       |
| Inaccuracy (d)   | : 1,78 %   | ±           | 3,00 %     | OK                 |       |       |       |
| Imprecision (CV) | : 0,42 %   | ≤           | 1,00 %     | OK                 |       |       |       |

|                  |            |             |            |                    |       |       |       |
|------------------|------------|-------------|------------|--------------------|-------|-------|-------|
| Meas. ser.       | : 2        | Meas volume | : 50,00 µl | No of meas. values | : 10  |       |       |
| 50,08            | 50,04      | 50,04       | 50,12      | 50,03              | 50,08 | 50,03 | 50,04 |
| 50,06            | 50,03      |             |            |                    |       |       |       |
| Mean value       | : 50,06 µl | Lim. val.   |            | Status             |       |       |       |
| Inaccuracy (d)   | : 0,11 %   | ±           | 1,00 %     | OK                 |       |       |       |
| Imprecision (CV) | : 0,06 %   | ≤           | 0,30 %     | OK                 |       |       |       |

|                  |            |             |             |                    |        |       |       |
|------------------|------------|-------------|-------------|--------------------|--------|-------|-------|
| Meas. ser.       | : 3        | Meas volume | : 100,00 µl | No of meas. values | : 14   |       |       |
| 99,74            | 99,66      | 99,45       | 99,95       | 99,70              | 99,74  | 99,70 | 99,93 |
| (100,27)         | (100,00)   | (100,27)    | (100,24)    | 100,05             | 100,07 |       |       |
| Mean value       | : 99,80 µl | Lim. val.   |             | Status             |        |       |       |
| Inaccuracy (d)   | : -0,20 %  | ±           | 0,80 %      | OK                 |        |       |       |
| Imprecision (CV) | : 0,20 %   | ≤           | 0,20 %      | OK                 |        |       |       |

Remark :

|                 |                                  |                  |                |                 |  |
|-----------------|----------------------------------|------------------|----------------|-----------------|--|
| Temperature     | : 21,00 °C                       | Air pressure     | : 1.009,00 hPa | distilled water |  |
| Density         | : 0,9990000 mg/ml                | Correction value | Z              | 1,0031000 µl/mg |  |
| Calibrated with | : Mettler SAG (Online measuring) |                  |                |                 |  |
| Calibrated by   | : Brigit at 9-10-2012 12:09:13   |                  |                |                 |  |
| Date printed    | : 9-10-2012                      | Signature        | :              |                 |  |

Key: (.) deleted values Page: 1 Ver: 2.3/090802

Rapport lay out.

# Van Apotheeklaboratorium... ...naar Farmaceutisch en Toxicologisch Laboratorium

Bert Rietdijk

afdelingshoofd Farmaceutisch en Toxicologisch Laboratorium

In den beginne was er een apotheeklaboratorium..., een laboratorium waar de analisten (of waren het apothekersassistenten met een voortgezette opleiding?) analyses deden op grondstoffen en geneesmiddelen die door de (ziekenhuis) apotheek zelf bereid waren.

Het waren vaak kleurreacties om de identiteit van een grondstof vast te stellen. De grondstof werd dan opgelost in een kleine hoeveelheid oplosmiddel (meestel demiwater) en daaraan werden dan enkele druppels of enkele milliliters van een bepaald reagens toegevoegd en dit moest dan een specifieke kleurreacties geven. Hiermee was de identiteit van een bepaalde grondstof (deels) vastgesteld. Een bekende reactie was zilverspiegelreactie van de grondstof sorbitol. Als je dat netjes deed dan kon je onderin een reageerbuis een hele mooie zilverspiegel aanbrengen. Op "open-dagen" was dit voor de bezoekende kinderen altijd heel bijzondere (al)chemie!

Naast deze identiteitsreacties waren er natuurlijk ook de zuiverheidbepalingen. Hiervoor werd (en wordt) het smeltpunt van een stof bepaald. Dit kan met de bekende smeltpuntapparaten gebeuren, maar vroeger werden daar ook smeltbanken (afb.1) voor gebruikt. Deze waren vooral handig als er mengsmeltpunten bepaald moesten worden. Het vereiste wat handigheid om de stoffen netjes over het bankje te schuiven, maar de afleesbaarheid was erg betrouwbaar. En natuurlijk deden we ook veel met de DLC-techniek (DLC = DunneLaagChromatografie, afb.2). Een chromatografietechniek waarbij een dunne absorberende laag chromatografie materiaal op een glasplaat (later ook op foliën) was aangebracht.

Op de absorberende laag werd op enige afstand van de onderzijde een potloodlijntje getrokken (zonder de laag te beschadigen!) en op regelmatige afstand werd een aantal microliters oplossing (monster of referentie) aangebracht. Daarna werd de glasplaat dan verticaal in een ontwikkelbak gezet, waarin een klein laagje loopvloeistof was aangebracht. De loopvloeistof werd door de absorberende laag opgenomen en de aangebrachte (te onderzoeken) stoffen werden door de loopvloeistof meegenomen en in de lengte richting verdeelt over de glasplaat (afb.3). Uit de loopafstand van de te onderzoeken stof en de loopafstand van de loopvloeistof (= front) kon je dan een Rf-factor berekenen en deze was dan weer te vergelijken met een literatuurwaarde (denk maar even terug aan het naslagwerk van Egon Stahl, afb.4).

Uiteraard werden van heel veel stoffen ook nog het gehalte bepaald. Dit gebeurde meestal met een titratie (al dan niet met een (half-)automatische-buret). Het eindpunt van de titratie werd altijd visueel waargenomen. Potentiometrische titraties waren voor een gewoon apotheeklaboratorium toen nog niet weggelegd. Bekendheid met het gebruik van de verschillende indicatoroplossingen, waar ligt het omslagpunt en wat is de kleurverandering in het omslagpunt, was dan ook vereist. Uiteraard was UV-spectrofotometrie ook

een waardevolle techniek en werden er dan ook wel spectrofotometrische analyses uitgevoerd. Vaak werd hiervoor een ijklijn opgezet waarop dan het te meten monster werd afgelezen. Bij de kleinere laboratoria werd voor deze "dure" apparatuur vaak gebruik gemaakt van de spectrofotometer die bij de "grote buur" het KCL aanwezig was. Een belangrijke ondersteuning voor deze analyses waren de LNA-analysekaarten die door het LNA werden uitgegeven. Op deze kaarten werd duidelijk aangegeven wat er van elke grondstof onderzocht moest worden en wat de resultaten zouden moeten zijn. Deze kaarten die als A5-formaat uitstekend in een kaartenbak paste, werden vaak van een vervolgkaart voorzien waarop de resultaten van de uitgevoerde testen vermeld konden worden. En dit was in die tijd een erg handig systeem (afb.5).

Voor de bereide producten in de ziekenhuisapotheek had het apotheeklaboratorium uiteraard ook een belangrijke rol. Het apotheeklaboratorium keurde de producten die door de apothekersassistenten bereid waren. Het waren natuurlijk de bekende producten die we nu ook nog keuren, t.w. dranken, capsules, zetpillen, poeders, tabletten, zalven, crèmes, injectie-oplossingen, infusen, spoelvloeistoffen, e.d..

Een veelheid aan producten waar het apotheeklaboratorium een

adequate analysemethode voor moest overleggen.

Dit was (en is) soms niet eenvoudig. Zalven en crèmes waren altijd al lastige producten, maar met DLC was hier qua identiteit nog wel wat mee te doen. Ook was een titratie in een of ander oplosmiddel met de juiste indicator soms een oplossing (reproduceerbaarheid ?!). Voor de waterige oplossingen was het vaak geen probleem om een goede analysemethode op te zetten. Het waren over het algemeen redelijk eenvoudige recepten waaruit de oplossingen bestonden en dat maakte het opstellen van een analysemethode niet zo moeilijk.

Wel werd er aandacht geschonken een de identiteit van de samenstellende grondstoffen, de zuiverheid het eindproduct en natuurlijk het gehalte. In een later stadium kwamen daar ook de testen qua gewichtsspreiding en volumespreiding nog bij. Uiteraard vormde de steriele producten (infusen, spoelvloeistoffen en injecties) een aparte groep bereidingen. Hierbij moest ook iets gezegd worden over de steriliteit van de producten. Als apotheeklaboratorium waren we daar natuurlijk niet in gespecialiseerd. Vaak werden hiervoor dan ook monsters ingestuurd naar de collegae van het microbiologische laboratorium. Ook de microbiologische indicatoren die met het autoclaveerproces gesteriliseerd werden, werden door de collegae van het microbiologische laboratorium geanalyseerd. Waar het apotheeklaboratorium zich weer wel in specialiseerde was de endotoxinentest (vaak ook, foutief, aangeduid als pyrogeentest), hierover is al eerder in dit blad geschreven (2002,3; 2002,4 en 2003,1). Dit is een test waarin de apotheeklaboratoria nog steeds gespecialiseerd zijn, al zijn de uitvoeringen inmiddels wel sterk verbeterd en veranderd.

Midden jaren tachtig van de vorige eeuw kwamen de geautomatiseerde systemen op en kwam ook de (duurdere) analyseapparatuur binnen het bereik van de apotheeklaboratoria. Hierbij moet je dan denken aan GLC-apparatuur, toen nog met gepakte kolommen van glas of RVS, de HPLC-apparatuur, bestaande uit allemaal

losse onderdelen die je als analist zelf (eenvoudig) kon koppelen, de analysekolom was vaak een Waters  $\mu$ Bondapak van 30 cm lengte (!!). Uiteraard waren computers toen nog ver weg en werd het chromatogram op een recorder uitgeschreven en werd er gewerkt met retentietijden en piekhoogte en piekoppervlakten. Later kwamen de integratoren op de markt, deze konden de chromatogrammen interpreteren en een berekening uitvoeren op de aangegeven pieken. Wat was dat een verbetering!

Ook was er een start met een nieuwe analysetechniek. De immuno-assays! De firma Abbott was met de TDx (afb.6) een van de eerste die een volledig farmaceutisch pakket op de markt bracht. Al snel volgde andere firma's met vergelijkbare technieken, maar andere apparaten (o.a. EMIT en fluorescentietechnieken) hebben lange tijd het pakket van Abbott niet kunnen evenaren. Door de vereenvoudigde techniek en de vele parameters die op de TDx gemeten konden worden heeft Abbott al heel snel een stevige basis gelegd voor een jarenlange hegemonie binnen de apotheeklaboratoria. Deze ontwikkelingen leidde ertoe dat de apotheeklaboratoria zich ook op een ander terrein gingen specialiseren. Het terrein van de lichaamsvreemde stoffen!

Voor veel geneesmiddelen die in bloed aangetoond zouden moeten worden werden al snel diverse voorschriften uitgewisseld. Voor zowel de HPLC, de GLC maar ook voor de immuno-assays. Het woord validatie was toen nog niet uitgevonden. Als het bij de collega werkte dan moest het bij jou ook kunnen werken!

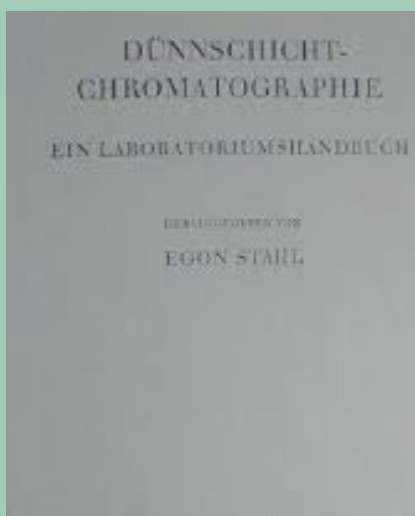
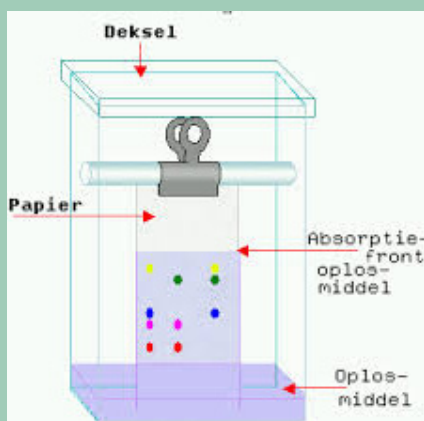
Wat nog wel een probleem vormde was de toxicologie. Dit werd eigenlijk nog steeds met DLC en kleurreacties gedaan. Je was als analist haast nooit verkouden, want de DLC-test op barbituraten vereiste dat je deze platen besproeide met ammonia 25% en daarna beoordeelde, dus dat was meestal even goed snuiven voordat je de beoordeling deed (!!). Ook werden er diverse agressieve reagentia toegepast om de DLC-platen te kleuren, dat was dan altijd wel oppassen (ook met het drogen met de föhn!).

Wie kent nog de bruine-ring-reactie? En wie weet nog waar de Conway-Lips-schaaltjes voor gebruikt werden (afb.7)? Dat waren nog eens andere chemische tijden in de toxicologie! In de jaren negentig van de vorige eeuw deed het STIP-programma zijn intrede ... een revolutie in de toxicologie!

We konden in één run meer dan 400 verschillende farmaceutische stoffen detecteren, dat was wel iets anders dan de DLC-platen beoordelen! Het STIP-programma heeft zich inmiddels ontwikkeld tot een systeem waarin zo'n 900 stoffen aantoonbaar zijn en wordt nog dagelijks in veel laboratoria gebruikt.

Vanaf midden jaren negentig van de vorige eeuw deed de GMP(z) zijn intrede in de ziekenhuisfarmacie. Dit heeft tot gevolg gehad dat veel ziekenhuisapotheken hun productie hebben aangepast aan deze nieuwe GMP(z) eisen. De productie van geneesmiddelen is drastisch afgenomen of zelfs geheel gestaakt. Dit betekende dat de rol van het apotheeklaboratorium ook een andere moest worden.

De chemische analyses waarmee we dit relaas begonnen werden steeds verder op de achtergrond gedrongen en de bloedspiegelanalyses werden steeds belangrijker (en meer). Vandaar dat de naam van het laboratorium enige aanpassing behoeftte en de naam dan ook vaak aangepast werd in de trand van Farmaceutisch en Toxicologisch Laboratorium. In deze naam werden de verschillende aspecten van het laboratorium meer tot zijn recht gebracht. Een en ander nam echter niet weg dat de neergang van de chemische analyses, ondanks de vele apparatuur die inmiddels in het laboratorium was binnengebracht, niet meer te stoppen was. De automatische buretten, de geleidbaarheidsmeter, de osmometer, de polarimeter en dergelijke kwamen steeds vaker zonder werk te zitten, omdat er weinig tot niets meer in voorraad werd geproduceerd in de ziekenhuisapotheek. Voor de controle van de grondstoffen voor de individuele productie volstaat over het algemeen een infraroodspectrofotometer, waarbij de leverancier dan wel een gecertificeerd analysecertificaat moet overleggen.



Naast het wegvallen van werkzaamheden kwamen er ook nieuwe werkzaamheden bij. Het controleren van de werkruimten in de ziekenhuisapotheek op deeltjes en micro-organismen. Het controleren en meten van de medische gassen in het ziekenhuis. De watercontrole van zowel de ziekenhuisapotheek als ook van de dialyseafdeling(en) wordt ook door veel laboratoria zelf uitgevoerd.

Uiteraard hebben ook de geautomatiseerde systemen zich in de afgelopen jaren verder ontwikkeld. Niet alleen spreken we tegenwoordig niet meer van HPLC maar van UHPLC (of iets vergelijkbaars), waarbij we aangeven dat we meer en sneller kunnen analyseren. Ook wordt er gebruik gemaakt van LC-MS/MS systemen in verschillende laboratoria, al is dit nog lang niet gemeengoed in alle laboratoria en betwijfel ik ook of dat het wel zal worden.

Uiteraard hebben ook de immuno-assay-systemen zich verder ontwikkeld tot grotere geautomatiseerde systemen, die gekoppeld aan het ZIS, geheel autonoom zouden kunnen werken. Het is dat de analist er toch altijd nog een buisje met materiaal in moet zetten (dit in tegenstelling tot onze **“grote buur”** het KCL waar dit vaak ook al geautomatiseerd is). En bij sommige ziekenhuizen zijn de geautomatiseerde immuno-assays dan ook ondergebracht bij het KCL, want die systemen kunnen die **“paar”** bloedspiegelanalyses van de apotheek er ook wel bij doen. Soms is dit een jammerlijke ontwikkeling, maar niet meer terug te draaien.

Met al deze apparatuur heeft ook het kwaliteitsaspect opgeld gedaan in de laboratoria. Validatie is inmiddels geen onbekend begrip meer en als we het over kwaliteit hebben weet over het algemeen ook iedereen wel

wat we daarmee bedoelen (binnen het laboratorium). De ISO-15189, de opvolger van de CCKL-Praktijkrichtlijn, is dan ook geen onbekend begrip meer binnen onze beroepsgroep en bepaalt in hoge mate hoe wij nu werken!

Terugkijkend over de afgelopen decennia kunnen we stellen dat de functie van het apotheeklaboratorium inderdaad verandert is in een farmaceutisch en toxicologisch laboratorium. Een laboratorium waar meer gebeurt dan alleen het keuren van grondstoffen en eindproducten van de eigen (ziekenhuis)apotheek. Tegenwoordig zijn kwaliteitsbewaking, monitoring van diverse zaken, TDM en toxicologie de drijvers van het laboratorium. Dit veranderde laboratorium vraagt een (ver)ander(d)e analist dan die van pakweg veertig jaar geleden. Maar met de diversiteit van werkzaamheden blijft het een uitermate interessant vakgebied!



# Verificatie Immuno Assays t.b.v. TDM met de Siemens Dimension EXL

Karin de Jong, klinisch farmaceutisch analist  
Matthijs van Luin, Ziekenhuisapotheker FarmaToxLab

## SAMENVATTING

In het onderzoek dat wordt besproken in dit artikel, worden de ervaringen weergegeven van de implementatie van een nieuwe Immuno Assay methode t.b.v. TDM. Dit is gedaan middels een verificatie van de in gebruik zijnde immuno assays. In het totale onderzoek werden 16 geneesmiddelen en 7 DOA's onderzocht, in dit artikel worden alleen de geneesmiddelen besproken en dan met name de digoxine. Geconcludeerd kan worden dat de precisie voor de klinische praktijk voor al deze 16 geneesmiddelen acceptabel is.

## INLEIDING

Op het FarmaToxLab werden tot op heden bioanalyses ten behoeve van Therapeutic Drug Monitoring (TDM) en Toxicologie met een Fluorescentie Polariserende Immuno Assay analyzer (AxSYM®, firma Abbott) uitgevoerd. Doordat de firma Abbott verschillende testkits uit het assortiment heeft gehaald werd het noodzakelijk om een andere analyzer ter vervanging aan te schaffen.

Nu, in 2013, is deze analyzer vervangen door de Dimension EXL van Siemens, welke gebruik maakt van de Enzyme Multiplied Immuno Assay Technique (EMIT) techniek.

## VRAAGSTELLING

Om de nieuwe methode op het FarmaToxLab te kunnen implementeren moest er een studie uitgevoerd worden om te verifiëren dat deze methode vergelijkbare resultaten levert tov van de oude methode.

## METHODE

Volgens de ISO 15189 Richtlijn hoofdstuk 5.5.1.2 geldt het volgende: gevalideerde analysemethoden die zonder modificatie worden gebruikt moeten worden geverifieerd voordat het laboratorium dergelijke analysemethoden inzet voor de routine patiëntenzorg [1]. Voor de immuno assays die door Siemens worden geleverd gaat hoofdstuk 5.5.1.2 op; daarom is voor deze immuno assays een verificatie uitgevoerd. Ook voor commerciële kits met CE markering van andere leveranciers van gevalideerde immuno assays geldt dat verificatie volstaat [2].

Voor het verifiëren van analyses geldt het EP15 protocol [3]. De volgende methode aspecten worden in EP 15 benoemd:

- Precisie, met als voornaamste uitkomstparameters:
- Herhaalbaarheid (in de EP protocollen: 'Repeatability')
- Within laboratory precision
- Juistheid door middel van correlatie onderzoek met de oude methode

### Precisie:

Het EP 15 protocol beschrijft voor precisie een beperkte uitvoering van slechts 5 dagen. Omdat wij er binnen het FarmaToxLab voor hebben gekozen om de interne kwaliteitscontrole middels 2SD (alert) en 3SD (alarm) methodiek uit te voeren, waren meer QC data nodig. Derhalve is de precisie uitgebreider onderzocht, middels de EP5 systematiek [4].

Op basis van de data verkregen uit de EP 5 procedure werden vervolgens in EP Evaluator een gemiddelde en standaard deviatie berekend. Op basis hiervan werden de eisen aan de kwaliteitscontroles gedurende reguliere patiëntenzorg vastgesteld.

Om de precisie vast te stellen zijn er gedurende 20 dagen tenminste 2 QC levels, 2x per dag, in duplo gedraaid. Uit deze data werden de 2SD (Alert) en 3SD (alarm) grenzen vastgesteld voor de Dimension EXL 200 in onze laboratoriumsetting.

De totale toegestane fout, of Total Allowable Error (TAE), is een combinatie van de Random Error en de Bias (systematische fout). Deze is naar schatting gelijk aan de Bias + 2\* VC (variatiecoëfficiënt). Om in te schatten hoe groot deze TAE mag zijn, wordt in de Klinische Chemie vaak gebruik gemaakt van de biologische variantie [2]. Voor lichaamsvreemde stoffen is deze benadering niet mogelijk.

Daarom is gezocht naar alternatieve benaderingen om eisen te stellen aan de uitkomst van het precisie onderzoek. Uiteindelijk is ervoor gekozen om de verkregen data te beoordelen aan de hand van 3 eisen.

# 1.

Wordt de variatiecoëfficiënt (VC) gehaald die de leverancier van het reagens heeft genoemd in de bijsluiter van het betreffende reagens? Zo ja, dan is de verificatie voor het reagens akkoord.

**Toelichting:** De VC genoemd in de bijsluiter is veelal erg klein. Indien deze VC niet wordt gehaald wordt dit besproken met de leverancier en wordt overgegaan naar stap 2.

# 2.

Indien niet aan de VC uit de bijsluiter wordt voldaan: voldoet de gehaalde VC dan aan de VC van externe kwaliteitscontroles? Deze is berekend door de VC te nemen tussen laboratoria die met de EMIT methode dezelfde lichaamsvreemde stoffen hebben gemeten. Hiervoor werden gegevens gebruikt van externe kwaliteitscontrole, uitgevoerd door de KKGt.

**Toelichting:** de resultaten van laboratoria die EMIT in 2012 gebruikten als analysetechniek zijn op een rij gezet. De verschillende uitkomsten per bepaling van die verschillende laboratoria leveren een variatiecoëfficiënt (VC) die door de KKGt gerapporteerd wordt. Deze VC is een goede maat voor de reproduceerbaarheid van een bepaling. De herhaalbaarheid en within laboratory precision zullen aan deze variatiecoëfficiënt moeten kunnen voldoen.

# 3.

Indien de eis uit 2 niet wordt gehaald geldt nog een uiterste (FDA) eis. De VC van een bepaling mag maximaal 15% zijn [5].

In Tabel 1 zijn de VC's afgeleid van de KKGt en de VC's genoemd in de bijsluiter van Siemens opgesomd voor digoxine.

Op 8 augustus is tijdens het validatie experiment het lotnr gewijzigd van de reagentia om de variatie in de praktijk na te bootsen.

## Juistheid:

De vergelijking van test- en referentie methode ( $y = a x + b$ ) wordt beoordeeld op:

- de correlatie coëfficiënt,  $R^2 \geq 0,95$
- richtingscoëfficiënt "a" mag niet significant van 1 verschillen
- intercept "b" mag niet significant van 0 verschillen

Indien er wel verschillen optraden werd door de Ziekenhuisapotheker FarmaToxLab en de Ziekenhuisapotheker QA beoordeeld of deze verschillen klinisch relevant waren. Indien dat het geval was zouden de betrokken aanvragers op de hoogte gesteld worden van de wijziging in analysemethode.

Voor de verificatie van de juistheid zijn 20 monsters van patiënten vergeleken per geneesmiddelbepaling.

De referentie bepaling werd uitgevoerd op een Axsym van Abbot. De metingen werden uitgevoerd uit veneus afgenomen bloed (stolbuis) of, in geval van DOA's, urine porties. Indien een bepaling niet (meer) mogelijk was op de Axsym werden de gevonden uitslagen vergeleken met de uitslagen van een referentielaboratorium.

Als controle materiaal werden controles van de firma BIORAD gebruikt. Als monstermateriaal werd gebruik gemaakt van patiëntenmateriaal, verkregen conform de normale procedure voor bloedaanvragen en bloedafname of, in geval van DOA's urine porties, verkregen conform de normale procedure.

## RESULTATEN

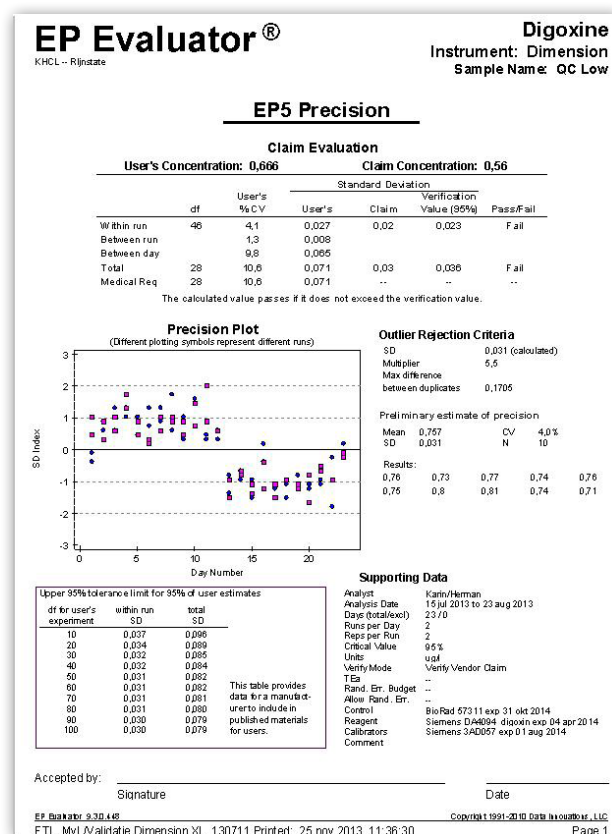
Als voorbeeld laten wij de resultaten zien van de digoxine bepaling.

## Precisie

| Geneesmiddel of Drug | Concentratie Biorad controle (mean + range Biorad) | KKGt 2012 Variatiecoëfficiënt (in %) |
|----------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Digoxine             |                                                    |                                      |
| QC low (µg/L)        | 0.7 (0.6-0.9)                                      | 12                                   |
| QC Medium (µg/L)     | 1.8 (1.4-2.1)                                      | 8.0                                  |
| QC High (µg/L)       | 2.9 (2.3-3.4)                                      | Geen gegevens                        |

\*Controles van Biorad bedoeld voor Siemens VIVA (ook EMIT)

Tabel 1: Variatiecoëfficiënten uit bijsluiter en afgeleid uit data KKGt



Afbeelding 1. EP Evaluator Rapportage EP5 Precisie

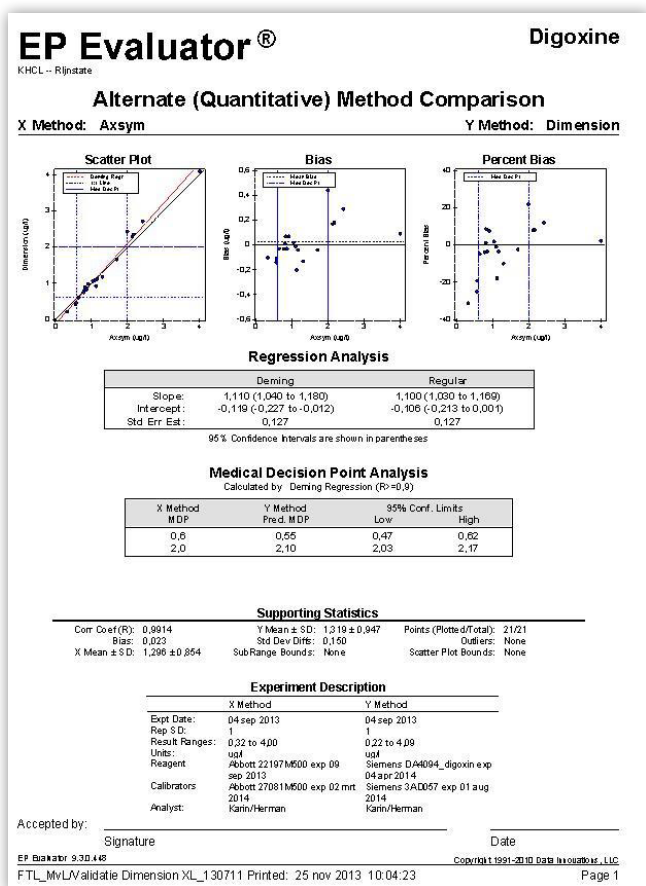
| Digoxine       |                                                |
|----------------|------------------------------------------------|
| QCL (0.6 mg/L) | VC voldoet niet aan [1], wel aan [2]           |
| QCM (1.6 mg/L) | VC voldoet niet aan [1], wel aan [2]           |
| QCH (3.1 mg/L) | VC voldoet niet aan [1], [2], maar wel aan [3] |

Tabel 2: opmerkingen bij verslag EP evaluator

Voor digoxine kan worden geconcludeerd dat de variatiecoëfficiënt voor alle QC waarden voldoet aan de FDA eis van 15%. Voor QC low en QC Medium geldt dat ook aan de eis afgeleid uit KKGt data wordt voldaan. Voor geen enkele QC waarde werd het resultaat gehaald dat in de bijsluiters van de kit van Siemens werd genoemd.

### Juistheid

Voor digoxine waren 21 patiëntensamples beschikbaar. Bij de interpretatie van de resultaten werd primair naar de Passing-Bablok analyse gekeken, omdat deze niet wordt verstoord door eventuele uitbijters.



Afbeelding 2 EP Evaluator Rapportage, methode vergelijking

Voor digoxine gold dat slope en intercept statistisch significant verschilden tussen AxSYM en Dimension. De correlatiecoëfficiënt voldeed [0,99].

Bij nadere inspectie van de data bleek dat binnen het therapeutisch gebied geen verschillen optraden tussen AxSYM en Dimension. Met name in het hoge

('toxische') gebied gaf de Dimension iets hogere resultaten. De ziekenhuisapotheker FarmaToxLab en de Ziekenhuisapotheker QA hebben deze verschillen echter beoordeeld als niet klinisch relevant.

### CONCLUSIE

De precisie resultaten voldeden voor alle geneesmiddelen aan de FDA eis. Voor zes van de 16 geneesmiddelen gold dat de resultaten tevens voldeden aan de KKGt eis. Voor drie van de 16 geneesmiddelen gold dat tevens werd voldaan aan de eis uit de bijsluiters van Siemens. Hierbij dient te worden opgemerkt dat tijdens de validatie van lotnr is gewijzigd, wat extra variatie introduceerde. De precisie was voor de klinische praktijk voor al deze 16 geneesmiddelen acceptabel.

Wij danken mevr. V. van Benthem en dhr. T. Versijde van de firma Siemens voor het begeleiden van het hierboven beschreven onderzoek.

### LITERATUUR

1. Nederlandse norm NEN-EN-ISO 15189 (en) Medical laboratories - Requirements for quality and competence (ISO 15189:2012, IDT)
2. QAducation, cursusklaar ISO 15189: methode validatie in de klinische chemie: theorie en praktijk; november 2012
3. CLSI EP15 User Verification of Precision and Trueness; Approved Guideline- Second Edition.
4. CLSI EP5 Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline- Second Edition.
5. Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation, geraadpleegd op 11 juli 2013 via <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070107.pdf>

# Wat analisten moeten weten...

## over de levensloop.

Vakbond Margot Bakker

De invoering van het vitaliteitsparen per 1 januari 2013 gaat niet door. Het overgangsrecht levensloop wordt aangepast en opname uit de levensloopregeling wordt bestedingsvrij gemaakt. Daarnaast kun je eenmalig het volledig levenslooptegode in 2013 opnemen. Door de 80% regeling heb je dan een belastingvoordeel van 20%. Oftewel 20% van het gespaarde tegode (tot 1 januari 2012) wordt volledig netto uitbetaald. De overgangsregeling voor levensloop sparen stopt op 1 januari 2022. Als je niet kiest voor de eenmalige uitbetaling, kun je nog doorsparen tot 31 december 2021. Het saldo dat je op die datum hebt, wordt dan voor 100% belast.

Let op dat je bij uitbetaling van je levensloopsaldo niet meer belasting gaat betalen. Dit kan namelijk als de hoogte van je inkomen en spaarsaldo in een andere belastingschijf valt. Je kunt dit vermijden door de opnames uit de levensloop gespreid over de jaren op te nemen, uiteraard zijn de opnames wel belast. De spreiding kun je dan doen t/m 2021.

Fiscaal is er ook altijd nog de optie om gebruik te maken van middeling. Dat is een regeling waarbij de inkomsten uit box 1 gelijkmatig worden verdeeld over 3 kalenderjaren achter elkaar. Je moet de belastingdienst wel om middeling van de inkomens vragen. De meest actuele informatie over de belastingschijven vind je op [www.belastingdienst.nl](http://www.belastingdienst.nl). Abvakabo is het niet eens met het besluit van het kabinet Rutte II om het vitaliteitssparen niet in te voeren en de levensloopregeling geheel af te schaffen. De politiek schendt hiermee afspraken van enkele jaren geleden. De financiële toekomstverwachtingen van heel veel mensen wordt hiermee behoorlijk aangetast. Wij vinden het desondanks heel belangrijk om iedereen op de hoogte te stellen van de plannen van het kabinet.

**Margot**

Bron; Abvakabo ledenblad.

Verder wil ik nog even kwijt dat onze huidige CAO de Ziekenhuis CAO loopt tot 1 maart 2016. Namens onze beroepsvereniging vertegenwoordig ik jullie in de FNV Branche Zorg en Welzijn. Mochten jullie vinden dat de cao op een aantal punten aangepast dient te worden mail deze opmerkingen met onderbouwing dan naar mij [mbakker@drijnstate.nl](mailto:mbakker@drijnstate.nl). Ik verzamel de gegevens en zal ze onder de aandacht brengen van Elise Merlijn die namens de Abvakabo onderhandeld over de cao met de NVZ. In de FNV Branche Zorg en Welzijn zitten ongeveer 22 vertegenwoordigers van de diverse NVZ ziekenhuizen die diverse beroepen vertegenwoordigen en van daaruit ook hun input geven. Ik zit dicht bij het vuur maak er gebruik van !

Onderstaand het meest recente prikbordbericht over de huidige stand van zaken over de CAO onderhandelingen namens de gezamenlijke bonden

Bijna een jaar na het verlopen van de vorige cao ziekenhuizen is een principeakkoord bereikt. Na tal van onderhandelingsronden, acties van ziekenhuismedewerkers door heel Nederland en een ultimatum, is er een principeakkoord. Loon, eenmalige uitkeringen en het ontvangen van onregelmatigheidstoeslag (ORT) tijdens vakantie zorgen voor behoud van koopkracht voor alle 190.000 ziekenhuismedewerkers.

Onze (kader)leden, die vanuit de branche Ziekenhuizen ons adviseren over de cao, zijn tevreden over de gemaakte afspraken. Het akkoord is vastgelegd en inmiddels hebben jullie dan ook de salarisverhoging mogen ontvangen.

### WAT GING ER VOORAF?

De werkgevers (verenigd in de NVZ) wilden voornamelijk verslechtingen in de cao. Hun eindbod kon het daglicht niet verdragen. Toen zijn actieve leden door heel Nederland in beweging gekomen en acties gaan voeren in de ziekenhuizen; flyeracties, een rekentoets, buttons, een filmpje, informatiebijeenkomsten, speeddate sessies etc. De combinatie van het ultimatum dat de vakbonden hebben gesteld én actieve medewerkers die in de startblokken stonden om de acties op te schalen, zorgden uiteindelijk voor zoveel druk dat de NVZ niet alleen weer aan de overlegtafel wilde maar ook moest. Daar is dit principeakkoord uit voortgekomen.



## WAT STAAT IN HET AKKOORD?

De werkgevers zijn ons op de meeste van onze eisen tegemoet gekomen en verdere verslechtingen die werkgevers wilden zijn verworpen. In het kort de afspraken op een rijtje:

### LOON

- Op 1 januari 2015 een structurele verhoging met **1,5%**
- In juli 2015 vindt een eenmalige uitkering plaats van **0,5%** met een bodem van € 400, als compensatie voor het ontbreken van een loonsverhoging in 2014
- Op 1 januari 2016 een structurele verhoging met **1,5%**
- In 2016 vindt een eenmalige uitkering plaats van **0,5%** met een bodem van € 125,-
- Afhankelijk van je salaris loopt de verhoging voor mensen met een laag inkomen meer op dan voor mensen met een hoger salaris. Dat komt door het bedrag in euro's voor de eenmalige uitkering. De loonsverhoging kan oplopen tot **5%**. Daarnaast geldt dat, wanneer je in onregelmatige dienst werkt, er bij deze cao een extraatje geldt. Afhankelijk van je gemiddelde ORT, krijg je over je vakantie uren (144) een verhoging van ongeveer **1%** tot **1,5%** extra.

## VERSLECHTERINGEN VAN TAFEL

Dit betekent dat de overige verslechtingen van tafel zijn. Zoals het verhogen van het werken in nachtdiensten van 57 naar 59 jaar, het optrekken van diensten met een lengte van 12 uur, het afschaffen werkgeversbijdrage van de IZZ-bijdrage voor de aanvullende verzekering (kosten die kunnen oplopen tot 28 euro per maand voor de medewerker) en het verplichten van een bijdrage van PLB-uren voor scholing en ontwikkeling (let op, dat mag alleen op vrijwillige basis).

### TOT SLOT DANK!

De acties voor een goede cao hebben effect gehad. Hartelijk dank aan de regionale actiecomités die de ziekenhuizen in zijn gegaan. Ook aan alle medewerkers die ons hebben gesteund in de strijd.





# ARCHITECT METHOTREXATE

Now available  
on ARCHITECT  
i-systems!

This new assay will allow further consolidation of methotrexate testing with random access on the ARCHITECT iSystem with STAT protocol capability.

CHOOSE TRANSFORMATION

**Abbott**