



Farmalab Update

Okt 2024 | Nr. 12 | Klinisch Farmaceutisch en Toxicologisch Laboratorium | Afdeling Apotheek

Dit is de twaalfde editie van Farmalab Update, de nieuwsbrief waarmee het Klinisch Farmaceutisch & Toxicologisch Laboratorium van de Apotheek van het UMC Utrecht u informeert over onze nieuwe bepalingen en andere relevante zaken die betrekking hebben op geneesmiddelspiegels. Wij willen u op deze wijze een update geven over de ontwikkelingen op ons laboratorium.

Nieuwe bepalingen

In het afgelopen jaar zijn de volgende bepalingen ontwikkeld en gevalideerd met LC-MS/MS. Deze nieuwe TDM bepalingen zijn beschikbaar!

- Antistoffen tegen infliximab en adalimumab (één methode)
- Antihypertensiva screening (toevoeging componenten)

In ontwikkeling:

- Alcoholen en glycolen (één methode) op de nieuwe gaschromatograaf (per jan 2025)
- Uitgebreide toxicologische screening (per jan 2025)
- Uitbreiding methode orale oncolytica op LC-MS/MS

Tevens hebben we analysemethoden voor verschillende monoklonale antilichamen ontwikkeld voor klinisch onderzoek, zoals dinutuximab (incl antistoffen en vrije concentratie), tralokinumab, dupilumab en mepolizumab. Daarnaast is een methode ontwikkeld om het ALS geneesmiddel riluzol te meten. Indien u interesse heeft in 1 van deze bepalingen neem dan contact met ons op!

Verderop in deze nieuwsbrief zal er uitgebreider worden ingegaan op deze nieuwe bepalingen.



UMC Utrecht

(Opnieuw) uitstekende kwaliteit: Farmalab voldoet aan vernieuwde ISO15189:2022 norm

In juli 2024 heeft het Farmalab een uitgebreid herbeoordelingsbezoek ondergaan van de Raad voor Accreditatie (RvA). Hierop is onze ISO15189-accreditatie opnieuw toegekend, waarmee we voldoen aan de vernieuwde 2022 norm (registratienummer M219).

Voor onze scope zie <https://www.rva.nl/en/alle-geaccrediteerden/m219/>

Gezien het feit het Farmalab bij herhaling goed scoorde bij de jaarlijkse ISO15189 controlebezoeken, en wij de transitie naar de vernieuwde norm goed hebben doorlopen, is door de RvA opnieuw het '2H regime' toegekend. Dit is een verlicht regime waarbij de RvA ons 1 maal per 2 jaar bezoekt in plaats van jaarlijks. Wij zijn blij en trots op deze teamprestatie, die onze constante en langdurige hoge kwaliteit reflecteert!

Nieuw personeel

Sinds kort is er een nieuwe analist gestart in het laboratorium: Anne Smeijer. Anne heeft haar bachelor in de chemie afgerond voordat zij bij ons kwam werken. Ze is erg enthousiast om haar carrière te starten als analist op het KF-TDM laboratorium.

Daarnaast is Tim Bognar per oktober 2023 begonnen als ziekenhuisapotheker op het laboratorium. Tim is 33 jaar oud en heeft de afgelopen zes jaar gewerkt in het UMC Utrecht, waarbij hij de opleiding tot ziekenhuisapotheker succesvol heeft afgerond. Daarnaast is hij zijn promotietraject aan het afronden, waarbij spiegelbepalingen (TDM) een belangrijk onderdeel vormen. Zijn onderzoek richt zich op het optimaliseren van de blootstelling aan busulfan en fludarabine op basis van plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen. Deze middelen worden gebruikt voorafgaand aan een stamceltransplantatie. Het optimaliseren van de blootstelling aan deze geneesmiddelen kan de effectiviteit verhogen en de toxiciteit verminderen. Het Farmalab is al langere tijd betrokken bij dit type onderzoek. Voor deze onderzoeken werken Tim en het Farmalab samen met internationale collega's van verschillende centra in een wereldwijd studieverband. Tim kijkt ernaar uit om, samen met Kim van der Elst (collega laboratorium ziekenhuisapotheker) en de analisten, het Farmalab nog verder uit te bouwen en te blijven vernieuwen. Het plan is om het bepalingenpakket verder uit te breiden, met een focus op de speerpunten proteomics (meten van complexe antistoffen en eiwitten) en TDM van chemotherapie bij stamceltransplantatie. Mocht u vragen hebben over de diensten van het Farmalab, dan is Tim laagdrempelig bereikbaar, per e-mail op t.bognar-2@umcutrecht.nl of telefonisch op 06 25 77 70 70.



Figuur 1. Nieuw personeel op het Farmalab, Anne & Tim.

Nieuwe apparatuur

Naast de bestaande LC-MS/MS systemen heeft het Farmalab in samenwerking met het klinisch chemisch lab van het UMC Utrecht eind 2023 drie nieuwe LC-MS/MS systemen aangeschaft. Deze systemen zijn nog robuuster en sensitiever dan de bestaande apparatuur, waardoor het Farmalab nog beter in staat zal zijn om geneesmiddelen en eiwitten in zeer lage concentraties te meten. Deze systemen zijn daarom inzetbaar op het gebied van patiëntenzorg (o.a. screeningsessays en dried blood spot (DBS)), maar ook voor proteomics, de kwantitatieve analyse van eiwitten, en andere onderzoeksdoeleinden. Omdat een aantal van de LC-MS/MS systemen het einde van hun levensduur nadert, is Farmalab druk bezig met het overzetten en optimaliseren van de methodes op de nieuwe LC-MS/MS systemen. Daarnaast is een nieuwe gaschromatograaf aangeschaft voor het bepalen van alcoholen en glycolen, zoals methanol en ethyleenglycol.



Figuur 2. Nieuwe apparatuur, v.l.n.r. gaschromatograaf & LC-MS/MS.

Toxicologische screening

Vanaf januari 2025 introduceren wij een verbeterde toxicologische screening met behulp van de orbitrap LC-MS/MS-technologie. Met deze geavanceerde methode kunnen wij circa 300 stoffen detecteren die vaak voorkomen bij intoxicaties. Onze uitgebreide bibliotheek bevat daarnaast 2500 componenten, waaronder talrijke nieuwe psychoactieve stoffen (NPS) waarop op aanvraag kan worden gescreend. Met deze nieuwe methode zijn wij in staat fentanyl-achtige stoffen en nitazenen te identificeren (recentelijk protonitazenen), nieuwe en zeer krachtige opioïden die steeds vaker wordt aangetroffen. Daarnaast kunnen wij met deze methode diverse nieuwe psychoactieve stoffen aantonen, zoals designer benzodiazepines (bijv. etizolam), synthetische cathinonen (bijv. 3-MMC), synthetische fenethylaminen (bijv. 4-FMP), en synthetische tryptaminen (bijv. DMT). Bent u geïnteresseerd in het toepassen van deze screening voor complexe toxicologische casuïstiek? Neem gerust contact met ons op voor meer informatie.

Gaschromatograaf

Vanaf 1 januari 2025 is het weer mogelijk om alcoholen en glycolen te meten bij het Farmalab. Onze nieuwe gaschromatograaf stelt ons in staat om ethanol, methanol, aceton, 2-propanol, ethyleenglycol, diethyleenglycol, 1,2-propyleenglycol en 1,3-propyleenglycol met één analysemethode te meten. Het meten van deze stoffen is vooral belangrijk bij toxicologische vraagstellingen, bijvoorbeeld als patiënten koelvloeistof of schoonmaakmiddelen hebben ingenomen. Daarnaast wordt een analysemethode om GHB te meten (in plasma en urine) momenteel ontwikkeld.

Onderzoeker in beeld

Erin Smeijsters heeft afgelopen jaar in het laboratorium van het UMC Utrecht zijn differentiatie TDM en toxicologie voor de opleiding tot ziekenhuisapotheker afgerond. Samen met de analisten van het Farmalab heeft Erin zich onder meer gericht op de validatie en implementatie van eiwitanalyses, zogeheten proteomics. Na het afronden van de opleiding is Erin nu nog twee jaar bezig met zijn promotieonderzoek.



Auto-immuun ziekten

Het onderzoek van Erin richt zich op de farmacologische behandelingen van auto-immuunziekten zoals inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn), eczeem en reumatoïde artritis. De nadruk ligt op de relatie tussen de blootstelling aan immunosuppressieve medicatie en de effectiviteit en toxiciteit daarvan. Dit wordt onderzocht door het meten van bloedspiegels voor filgotinib, upadacitinib en monoklonale antilichamen zoals infliximab, adalimumab, tralokinumab en dupilumab.

Anti-drug antibodies

Een risico van de behandeling met monoclonale antilichamen is immunogeniciteit: een immuunrespons waarbij het lichaam antistoffen vormt tegen het medicijn. Deze zogenaamde anti-drug antibodies (ADA's) kunnen de therapie beïnvloeden. Erin onderzoekt het effect van ADA's op de afbraak (klaring) van deze geneesmiddelen en de relatie tussen ADA-concentraties, effectiviteit en toxiciteit. Sommige ADA's versnellen de klaring zonder de werkzaamheid te verminderen, terwijl andere het werkzame deel van de monoclonale antilichamen volledig blokkeren.

Ontwikkeling en toepassing van nieuwe analysemethoden

Voor veel van de genoemde geneesmiddelen en ADA's bestonden er tot voor kort geen analysemethoden. Samen met de analisten van het Farmalab zijn deze methodes ontwikkeld en gevalideerd, of ze bevinden zich momenteel in de ontwikkelingsfase. Daarbij wordt nu onderzocht hoe de ontwikkelde technieken verder kunnen worden toegepast in nieuwe geavanceerde behandelingen, zoals fluorescentie-geleide chirurgie. Het is vaak moeilijk om tumorweefsel tijdens operaties te onderscheiden van gezond weefsel. Door dinutuximab te labelen met een fluorescerende stof, een monoclonaal antilichaam dat specifiek bindt aan het tumorweefsel van neuroblastoom, licht de tumor op tijdens de operatie. Dit verbetert de zichtbaarheid voor de chirurg, waardoor tumorweefsel mogelijk gemakkelijker en met minder complicaties kan worden verwijderd. Door de concentraties van gelabeld dinutuximab te meten, kan de ideale hoeveelheid van deze stof worden vastgesteld. Daarnaast onderzoeken we of de vorming van antilichamen tegen het fluorescerend gelabelde dinutuximab toeneemt, om te kijken of het toevoegen van het label invloed heeft op de immunogeniciteit.

Nieuwe centrale bepalingenwijzer

Alle bepalingen die worden uitgevoerd in het UMC Utrecht zijn sinds kort te raadplegen via één centrale Bepalingenwijzer. Hier zijn alle bepalingen op één plek op een eenvoudige manier te vinden. De Farmalab monografieën zijn vanaf nu te vinden via deze centrale bepalingenwijzer. De centrale bepalingenwijzer is een samenwerking tussen alle diagnostische laboratoria in het UMC Utrecht.

De bepalingenwijzer is te raadplegen via <http://www.umcutrecht.nl/bepalingenwijzer>. Tip: sla deze op onder uw favorieten! De Farmalab website blijft beschikbaar met de algemene informatie over ons laboratorium en een link naar de bepalingenwijzer.

Nieuwe bepaling: antistoffen tegen infliximab & adalimumab in één meetmethode

Biologicals, of monoclonale antistoffen, worden steeds meer toegepast voor verschillende ziektebeelden. Immunogeniciteit tegen biologicals kan resulteren in een immuunrespons waardoor antistoffen tegen biologicals worden gevormd. Deze antistofvorming kan zorgen voor een verminderde effectiviteit en een toename in bijwerkingen (bijvoorbeeld infuusreacties). Er zijn steeds meer aanwijzingen dat TDM van biologicals, waarbij indien nodig tevens de antistoffen worden gemeten, kan bijdragen aan een optimale inzet van biologicals.

Op het Farmalab meten wij al vele jaren plasmaconcentraties van diverse biologicals met LC-MS/MS, zoals adalimumab, emicizumab, infliximab en vedolizumab. Bij verdenking op een verminderde effectiviteit van een van deze middelen of bij een lage plasmaconcentratie van het geneesmiddel kan het zinvol zijn om ook de antistoffen te bepalen. Naast antistoffen tegen infliximab, kunnen wij sinds kort ook antistoffen tegen adalimumab meten met één gevalideerde LC-MS/MS methode.

Hierdoor kunnen wij de infliximab/adalimumab spiegel + eventuele antistof concentratie rapporteren. Op dinsdag werken wij infliximab & adalimumab spiegels op, welke wij op woensdag rapporteren. Bij een infliximab of adalimumab spiegel < 1 mg/L wordt standaard de antistof meting gestart, waarna de resultaten binnen twee weken bekend zijn.

Veelgestelde vragen

Welke afnamebuis moet ik voor geneesmiddel-spiegelbepalingen gebruiken?

Dit kunt u terugvinden op onze bepalingenwijzer (<http://www.umcutrecht.nl/bepalingenwijzer>) als u klikt op de door u gewenste bepaling. Voor verreweg de meeste bepalingen geldt dat het bloed in een EDTA-buis moet worden afgenomen. Gelbuizen worden door ons niet geaccepteerd. De meeste geneesmiddelen die bepaald worden zijn lipofiel, d.w.z. dat ze grote affiniteit hebben voor vette stoffen. De gel die in de buis zit trekt deze stoffen aan waardoor de geneesmiddelspiegel lager uit kan komen dan deze in werkelijkheid is.

Waar kan ik zien op welke dagen een bepaalde analyse wordt uitgevoerd?

Ook deze informatie kunt u terugvinden op onze Farmalab website (<https://www.umcutrecht.nl/nl/farmalab>) als u klikt op de door u gewenste bepaling. Achter het kopje 'Bepalingsfrequentie' kunt u terugvinden hoe vaak de bepaling wordt uitgevoerd en hoe laat het materiaal op het laboratorium aanwezig dient te zijn.

Wat zijn de tarieven in 2025?

Wij zullen de meeste tarieven voor komend jaar herijken. Heeft u vragen? Dan kunt u deze per e-mail sturen naar: farmalab@umcutrecht.nl