



Farmalab Update

Mei 2022 | Nr. 10 | Klinisch Farmaceutisch en Toxicologisch Laboratorium | Afdeling Apotheek

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

Nieuwe bepalingen

In 2021 zijn de volgende bepalingen ontwikkeld en gevalideerd met LC-MS/MS.

- Monoclonale antilichamen: vedoluzimab, emicizumab, dupilumab, cetuximab, dinutuximab en rituximab
- Anti HIV middelen: integraseremmers bictegravir & dolutegravir en de nieuwe non-nucleoside reverse transcriptase remmer doravirine
- Benzodiazepines: alprazolam, nitrazepam en lorazepam
- Immunosuppressiva:
 - Baricitinib, tofacitinib, prednisolon en sulfasalazine
 - Methotrexaat met LC-MS/MS waarbij extreem laag gemeten kan worden in het kader van therapietrouw onderzoek bij reumatoïde artritis (tot 0.01 nM)

Met de ontwikkeling van vedoluzimab biedt ons laboratorium nu TDM aan voor de drie biologicals (influximab, adalimumab en vedoluzimab) die het meest worden ingezet bij de behandeling van inflammatoire darmziekten en andere auto-immuun ziekten. De volgende stap is dat we deze zomer hopen te starten met het aanbieden van antistof bepalingen tegen deze drie biologicals. Hier wordt op dit moment hard aan gewerkt.



UMC Utrecht

Uitstekende kwaliteit

Ons laboratorium is ISO15189 geaccrediteerd onder M219 (voor de scope zie <https://www.rva.nl/en/alle-geaccrediteerden/m219/>).

Tijdens het meest recente controlebezoek van de Raad voor Accreditatie in 2021 werd geen enkele afwijking (NCB) geconstateerd. Naast het feit dat we trots zijn op deze prestatie geeft dit aan dat de kwaliteit van uw laboratoriumonderzoek bij ons in goede handen is.



Nieuwe teamleider Anna de Graaff

In onze vorige nieuwsbrief hebben wij aandacht besteed aan het afscheid van Vincent Atteveld als teamleider van ons laboratorium. Inmiddels hebben wij een nieuwe teamleider: Anna de Graaff.

Anna heeft Life Sciences gestudeerd aan de Hogeschool Utrecht en heeft vervolgens vanaf 2007 op het HLA laboratorium van het UMC Utrecht gewerkt. Hier werkte zij de laatste jaren als senior analist. Anna heeft veel zin om zich na 13 jaar inhoud meer te gaan ontwikkelen richting management taken. Mocht je Anna willen benaderen dan kun je haar mailen op A.deGraaff@umcutrecht.nl

Nieuwe apparatuur

Naast de 7 bestaande LC MS/MS systemen heeft het Farmalab in samenwerking met het klinisch chemisch lab van het UMC Utrecht eind 2021 drie nieuwe LC-MS/MS systemen aangeschaft. Voorafgaand aan de aanschaf is een uitgebreide Europese aanbestedingsprocedure doorlopen waarin verschillende fabrikanten zorgvuldig met elkaar zijn vergeleken.

De nieuwe apparaten zijn nog robuuster en sensitiever dan de bestaande apparatuur, waardoor het Farmalab nog beter in staat zal zijn om geneesmiddelen in zeer lage concentraties te meten. Deze apparaten zijn daarom inzetbaar op het gebied van patiëntenzorg (screeningsessays, dried blood spot, speekselmetingen), maar ook voor proteomics, de kwantitatieve analyse van eiwitten, en andere onderzoeksdoeleinden.



Doseeradviezen met InsightRX

In het UMC Utrecht wordt veelvuldig gebruik gemaakt van software voor het geven van doseeradviezen voor het chemotherapeuticum busulfan, maar ook voor middelen als gentamicine en vancomycine.

Sinds jaar en dag gebruikten onze apothekers hiervoor het programma MWPharm. Na een markt oriëntatie is ervoor gekozen om over te stappen op InsightRX. Dit is een web-based applicatie, ontwikkeld door een Nederlandse apotheker (Ron Keizer) die inmiddels woonachtig is in San Francisco. InsightRX wordt door veel Amerikaanse ziekenhuisapothekers gebruikt, maar er zijn ook steeds meer Nederlandse ziekenhuizen die met dit programma werken. Het programma is gebruiksvriendelijk, maakt gebruik van gepubliceerde modellen uit de literatuur waarbij de gebruiker kan kiezen welk model hij gebruikt, en het programma is CE gecertificeerd.

Na een validatie traject waarin de modellen van InsightRX werden vergeleken met de modellen van MWPharm, is het UMC Utrecht op 15 november 2021 geswitcht naar InsightRX.

Ter illustratie ziet u hieronder een print screen van een geanonimiseerde patiënt die TDM van busulfan ondergaat.

Al met al denken we met het implementeren van InsightRX een belangrijke stap te hebben gezet naar de toekomst.

The screenshot displays the InsightRX interface, divided into three main sections:

- Dose information:** Shows target guidance (AUC 90 mg·h/L cumulative), a custom dose table, and a reference table for dose adjustments.
- Pharmacokinetic Graph:** A plot of Concentration (ng/mL) vs. Time (Feb 22-25). It shows current (green) and selected (red) concentration curves, with TDM points (black squares) and vertical bars indicating dosing times.
- Drug monitoring table:** A table listing individual doses, start times, intervals, and TDM results.

#	Dose	Interval	Start time	Inf. length	Marker	Since dose	NCA	Comments
1	52.8 mg		22/02/2022 09:25	2.83 hours				
			22/02/2022 12:20		TDM: 5063 ng/mL	2 h 55 m		
			22/02/2022 13:20		TDM: 3804 ng/mL	3 h 55 m		
			22/02/2022 14:20		TDM: 2974 ng/mL	4 h 55 m		
			22/02/2022 15:20		TDM: 2192 ng/mL	5 h 55 m		
2	38 mg	24 h 0 m	23/02/2022 09:25	3 hours				
3	38 mg	24 h 25 m	24/02/2022 09:50	3.08 hours				
			24/02/2022 13:00		TDM: 4160 ng/mL	3 h 10 m		
			24/02/2022 14:15		TDM: 2931 ng/mL	4 h 25 m		
			24/02/2022 15:15		TDM: 2200 ng/mL	5 h 25 m		

Onderzoeker in beeld Julia Möhlmann

Wat doet het lichaam met geneesmiddelen en wat doen geneesmiddelen met het lichaam? Vanaf dag 1 van haar opleiding tot ziekenhuisapotheker wordt Julia al geïntrigeerd door deze vraag. Julia is inmiddels bijna klaar met haar opleiding tot ziekenhuisapotheker en zal zich hierna nog meer op haar promotietraject storten, waarbij ze onderzoek doet naar immuun aandoeningen bij kinderen en volwassenen. Haar onderzoek is een samenwerking tussen de Apotheek van het UMC Utrecht, het Wilhelmina Kinderziekenhuis en het Prinses Maxima Centrum.

Momenteel kijkt Julia naar het gebruik van methotrexaat bij kinderen met juveniele idiopathische artritis, ook wel bekend als jeugdreuma. Vorig jaar zette Julia samen met ontwikkelingsanalisten Evelien ter Weijden en Annelies Egas een methode op voor de kwantificering van de plasmaconcentratie van methotrexaat met

behulp van LC-MS/MS. Deze methode is gevalideerd voor concentraties tot 10 ng/L (0.01 nM). In de toekomst kan deze methode worden ingezet voor het monitoren van de therapietrouw van methotrexaat bij kinderen en eventueel volwassenen, zelfs bij wekelijks gebruik van lage doseringen.

Ook werkt Julia samen met ontwikkelingsanalist Arjen Punt. Met Arjen werkt Julia aan een methode voor het meten van prednisolon concentraties bij kinderen met graft-versus-host-ziekte. Deze ziekte kan ontstaan na een stamceltransplantatie als de afweercellen van de donor de weefsels van de patiënt als vreemd herkennen. Patiënten met deze ziekte worden op dit moment behandeld met hoge doseringen prednisolon, helaas met wisselende resultaten. Hetzelfde geldt voor kinderen met auto-immuunziekten, zoals systemische lupus erythematoses (SLE), de ziekte van Crohn en Colitis Ulcerosa (IBD), waarbij Julia ook onder-



zoek doet naar de prednisolon concentraties.

Hierbij werkt de prednisolon vaak juist heel goed, maar hebben kinderen last van bijwerkingen, zoals gewichtstoename, slaapproblemen en suikerziekte. Door de prednisolon plasmaconcentratie te meten bij deze kinderen wil Julia de dosering op de patiënt afstemmen, zodat bijwerkingen worden verminderd en het effect wordt behouden. Het doel is om de behandeling van diverse immuun aandoeningen, zoals graft-versus-host-ziekte, SLE en IBD uiteindelijk te verbeteren.

Veelgestelde vragen

Welke afnamebuis moet ik voor geneesmiddel-spiegelbepalingen gebruiken?

Dit kunt u terugvinden op onze Farmalab website (<https://www.umcutrecht.nl/nl/farmalab>) 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.

Het gebruik van een gelbuis wordt afgeraden. 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.