

Harmonisatie bij de geneesmiddelen analyse, zin of toch onzin?

D.J. Touw, N. Boone, KKG

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelenanalyse en Toxicologie



*Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek*

Aanleiding

- Om een oordeel uit te kunnen spreken over de kwaliteit van een analyse moet zijn aangetoond dat de testmonsters zich gedragen als patiëntmateriaal
- De KKGTT bereidde zijn serumtests (m.u.v. HIV) in het algemeen met kalfsserum
- Humaan serum is schaars; alleen gebruiken als het MOET

Aanpak

- Methode ontwikkelen waarlangs onderzocht kan worden of de testmonsters zich gedragen als patiëntmateriaal (commuteerbaar zijn)
- Het is onmogelijk om per programma alle geneesmiddelen op deze manier te onderzoeken
- Methode ontwikkelen om de meest kritische stoffen te identificeren

Stap 1

- Identificatie meest kritische stoffen
- Uitgangspunt was dat dit de minst robuuste analyse was
- Systeem van retrospectieve validatie gebruiken om analyse met grootste variatie te selecteren
- Keuze viel op:
 - Tobramycine , carbamazepine en digoxine (minst robuust)
 - Valproïnezuur (meest robuust)

Stap 2 X-ling studie

- Principe volgens Kalibratie 2000
 - Maken van een kalibratielijn waarvan (nagenoeg) zeker is dat deze zich gedraagt als patiëntmateriaal
 - Maken van verschillende monstertype testmateriaal (kandidaat monstertypen)
 - Testen van de kandidaat monstertypen op de kalibratielijn

Kalibratielijn

- Verzamelen van vele patiëntsera met verschillende concentraties geneesmiddelen
- Poolen zodat een kalibratielijn bestaande uit 5 punten ontstaat
- Elk kalibratiemonster uitvullen in X-voud

Kandidaat testmonsters

- Bereiden van 3 concentratieniveaus geneesmiddel in verschillende matrices
 - Humaan serum
 - Kalfsserum
 - Vloeibaar
 - Gevriesdroogd
- Logistiek: alles op droogijs transporteren

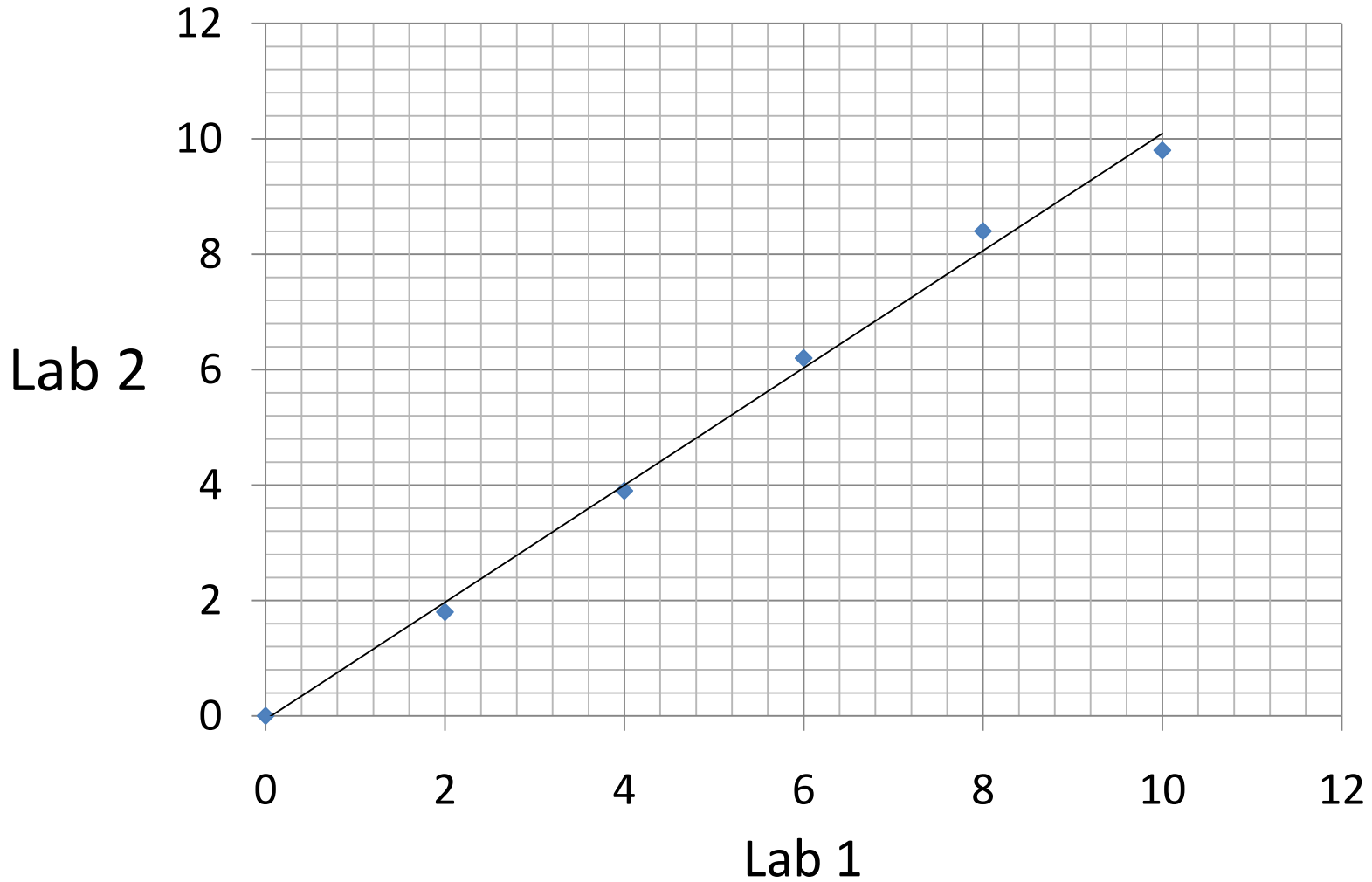
X-ling studie

- X laboratoria kregen de humane kalibratielijns bestaande uit de 5 monsters met opklimmende concentratie geneesmiddel plus een blanco monster (Tobramycine: 2-4-6-8-10 mg/l).
- Tevens kregen zij van de kandidaat testmonsters de drie concentratieniveaus.
- Verzoek om in één analytische run zowel de kalibratielijns als de kandidaat testmonsters te bepalen.

Verwerking resultaten

- Resultaten van kalibratielijn van lab 1 werden uitgezet tegen lab 2
- Idem lab 1 tegen lab 3
- Enz tot lab X
- Idem lab 2 tegen lab 3
- Enz tot lab X
- En als laatste lab X-1 tegen lab X
- B.v.: Tobramycine 7 labs -> 21 combinaties

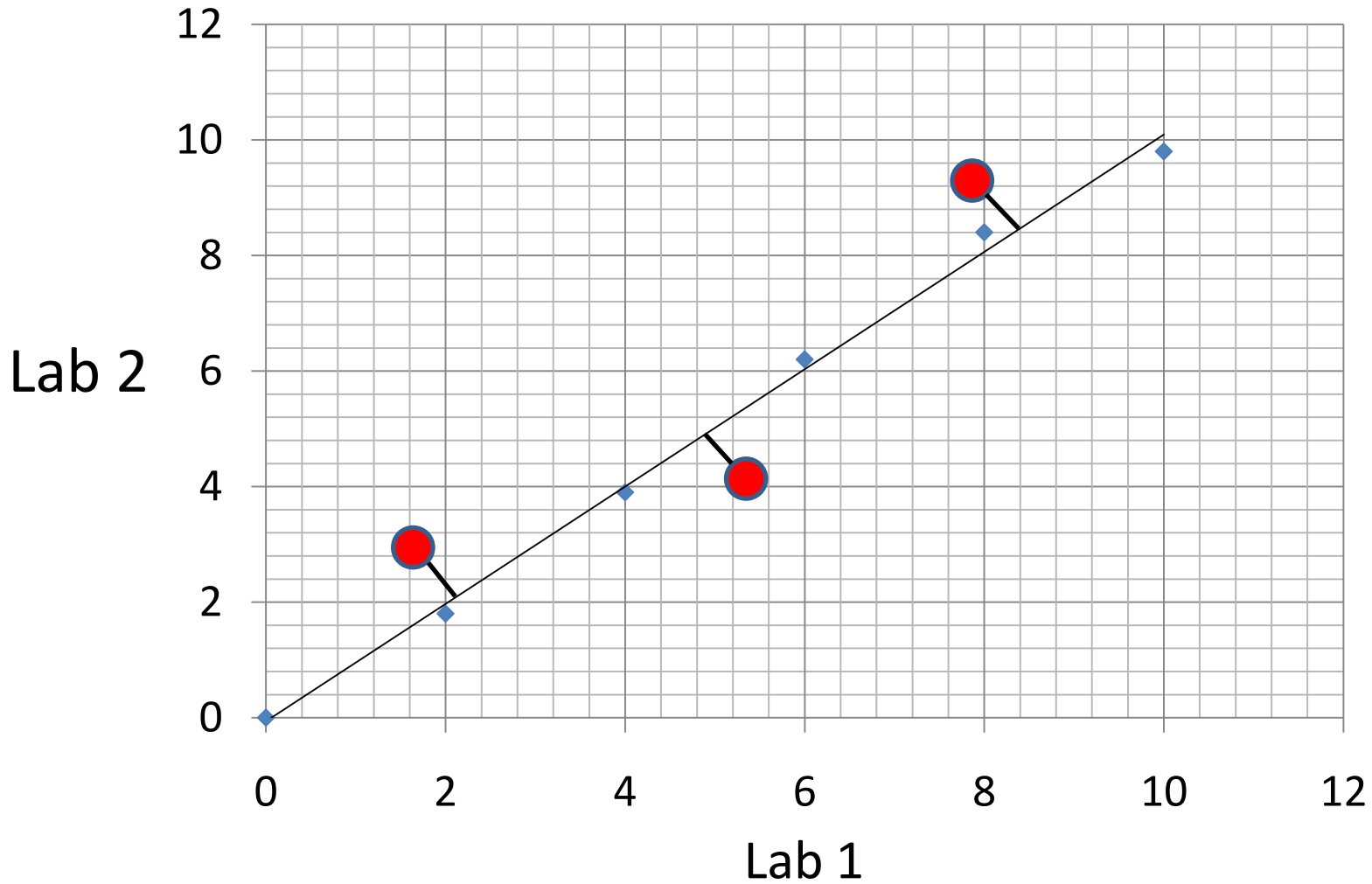
Principe 1



Kandidaat testmonsters

- De resultaten van de kandidaat testmonsters werden afgezet tegen deze kalibratielijnen
- Als maat voor de afwijking werd de loodrechte afstand tot de kalibratielijnen genomen
- Hiervan werden gemiddelde afstand en s.d. bepaald
- Voor elke analyse werd de afstand gedeeld door de s.d.

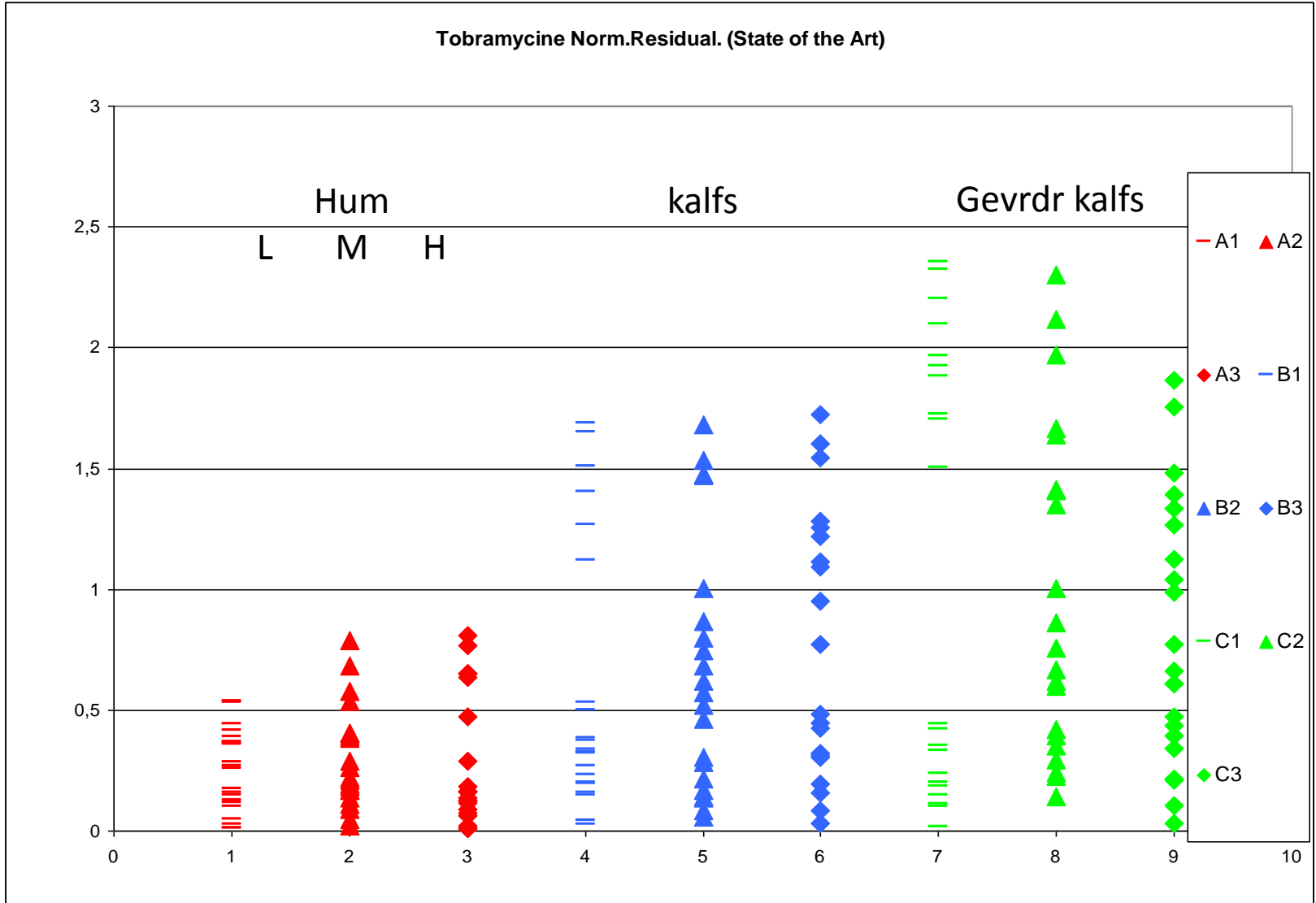
Principe 2



Uitgangspunt

- Het monstertype waarbij alle resultaten binnen 2 s.d. vallen is het monstertype wat zich het best gedraagt als humaan serum

Resultaat tobramycine



Resultaten Tobramycine

- Monstertypen A en B geven voor iedere analysemethode een afwijking van minder dan 2 s.d. (vloeibaar humaan resp vloeibaar kalfsserum).

Resultaten

- Digoxine:
 - alle monstertypen <2 s.d.
- Valproïnezuur:
 - Alle monstertypen <2 s.d.
- Carbamazepine:
 - Lage concentratie >2 s.d.

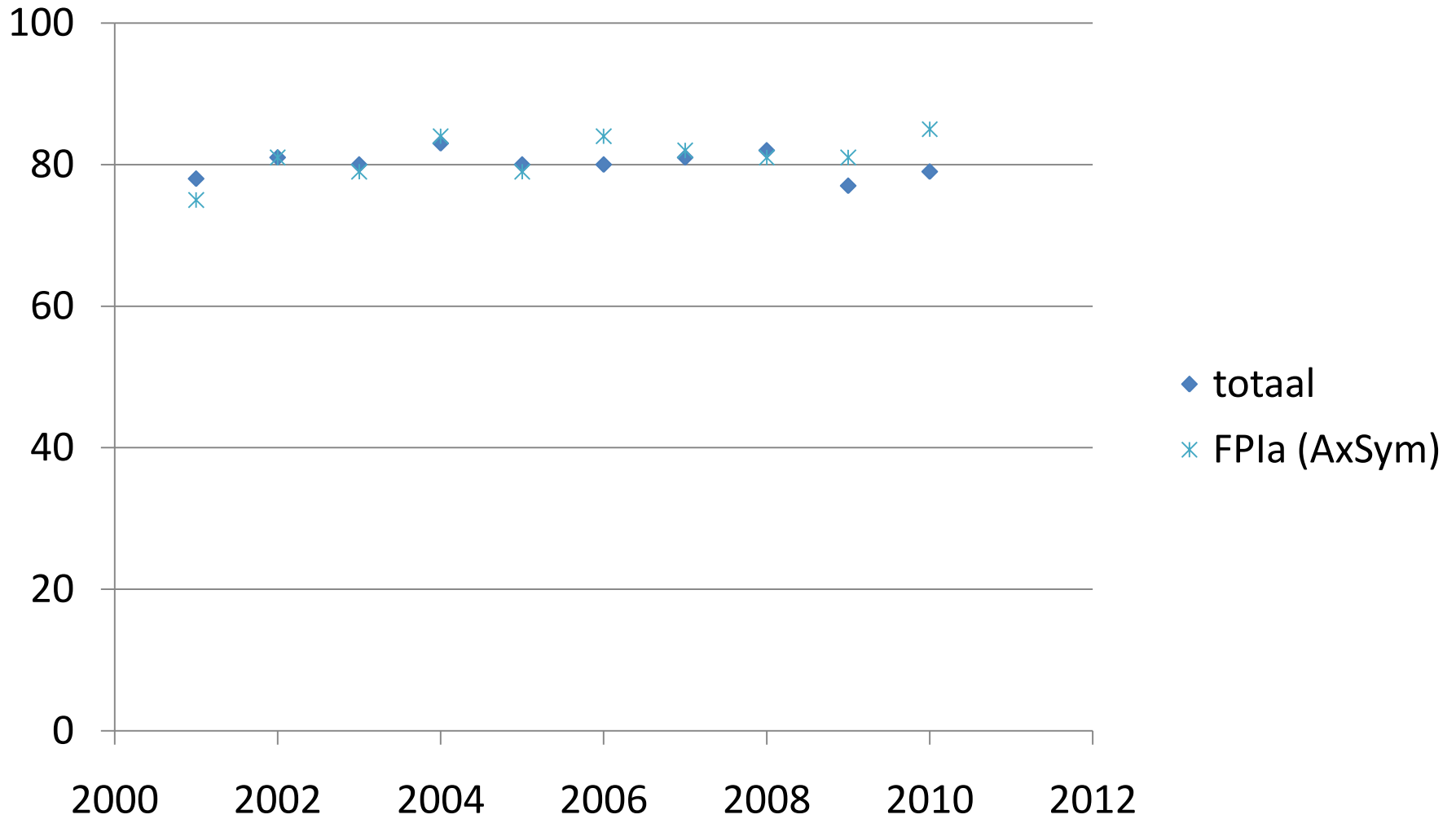
Besluit

- Anti-epileptica en antimicrobiële middelen
 - Sinds 2009 is humaan
 - Tussen test geweest om vloeibaar humaan te vergelijken met gevriesdroogd, geen verschil, om logistieke redenen gekozen voor vriesdrogen
- Cardiaca
 - Blijft kalfs serum

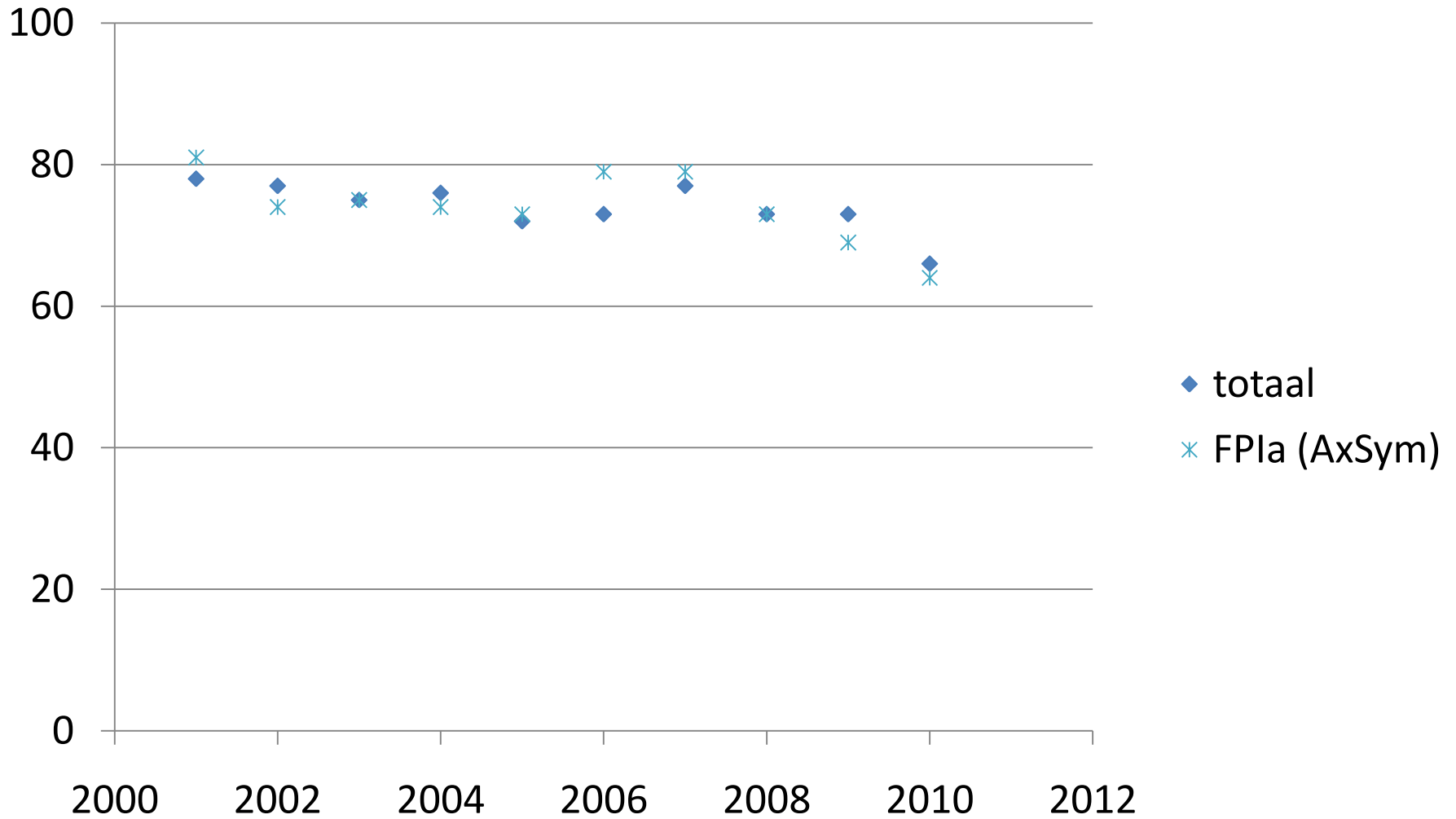
Analyse jaarscores

- Verwachting: gemiddelde jaarscore na invoering humaan serum gelijk of beter.

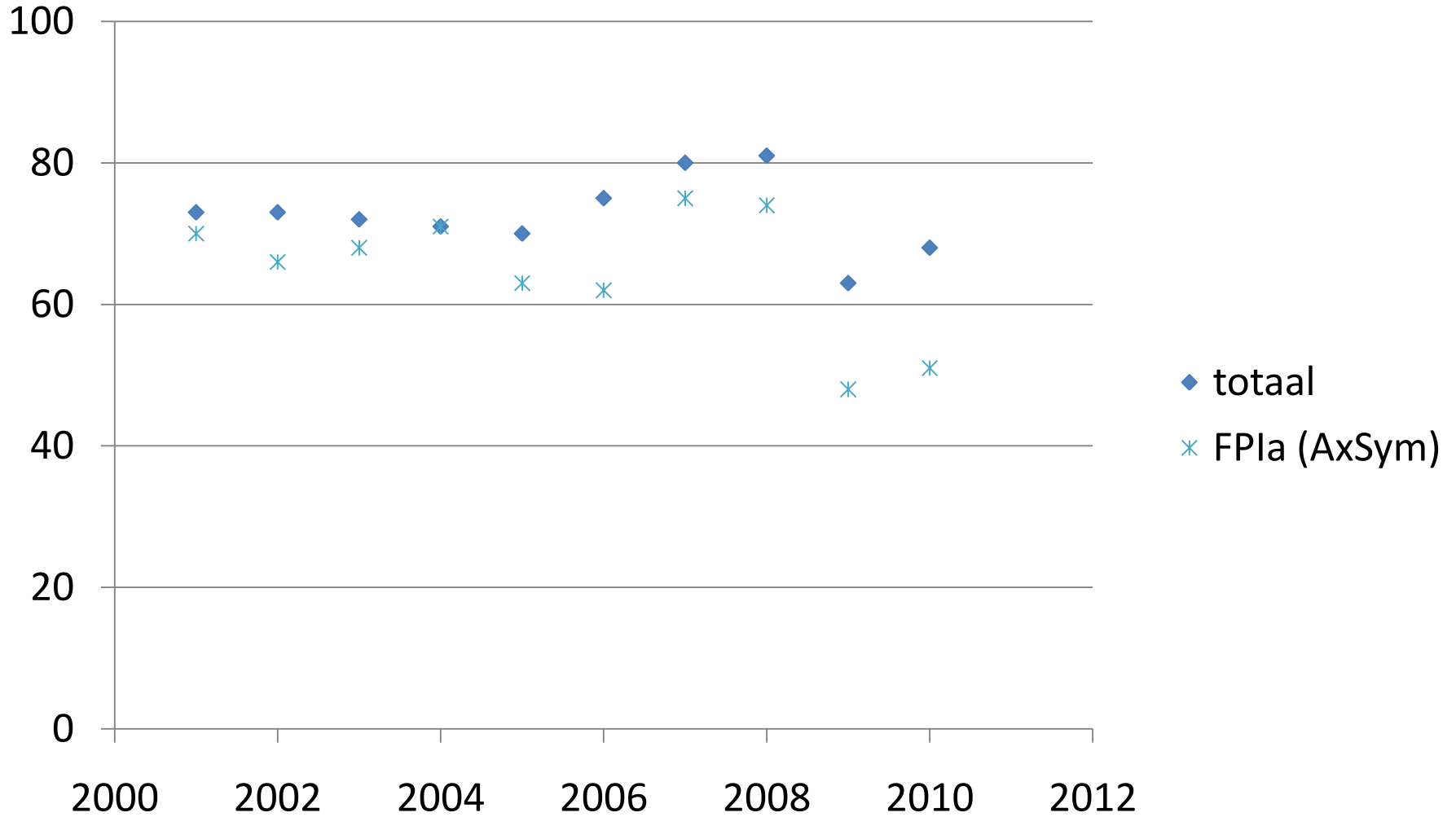
Valproïnezuur



Carbamazepine



Tobramycine



Voorlopige conclusies

- Op grond van de X-ling studie is kalfs-serum voor digoxine het meest geschikte materiaal. Hier verandert dus niets.
- Op grond van de X-ling studie is humaan serum voor carbamazepine en voor tobramycine het meest geschikte materiaal.
- Gemiddelde jaarscore voor valproïnezuur en carbamazepine blijft ongeveer gelijk.

Voorlopige conclusies

- De gemiddelde jaarscore tobramycine is sinds de invoering van humaan serum als matrix sterk gedaald.
- Oorzaken:
 - Wel/niet corrigeren?
 - Kwaliteit assay?
 - Bereiding?
 - Kwaliteit poolserum?

Voorlopige conclusies

- De KKGTT heeft voorlopig besloten het criterium voor tobramycine te verruimen van 20% naar 30%.
- In 2012 (na 3 jaar humane matrix) zal een definitieve evaluatie worden gemaakt.
- Kennelijk andere variabelen die een nog belangrijker rol spelen, X-ling studies wellicht onzin voor de KKGTT?

