

## Titel

Voorschrift: Lab analyse, Bloedspiegelbepaling, Tox-screening

## Doel

Het doel van dit voorschrift is het correct uitvoeren van de Tox-screening in bloed en adviseren over klinische acties aan de hand van de uitslag van de analyse.

Procedure: Uitvoeren therapeutisch drug monitoring (TDM) en toxicologie

Voorschrift: Lab, uitvoeren therapeutisch drug monitoring (TDM) en toxicologie

Toxicologierichtlijn, algemene aandachtspunten

## Verantwoordelijkheden

Functie:	Verantwoordelijk voor:
Analist	Uitvoering van bloedspiegelbepaling
Ziekenhuisapotheker	Valideren en eventueel doorbellen van uitslagen
Coördinerend analist + Verantwoordelijk apotheker laboratorium	Interpretatie kwaliteitscontroles

## Toepassing

Dit voorschrift is van toepassing op de bloedspiegelbepaling Tox-screening op het laboratorium ZANOB apotheek JBZ, 's-Hertogenbosch.

Dit voorschrift geldt voor de analisten die bevoegd zijn om de bloedspiegelbepaling Tox-screening uit te voeren, en verder voor de verantwoordelijke apotheker laboratorium. Excel file: Kwalificering analisten

## Onderwerp

Dit werkvoorschrift beschrijft de screening van geneesmiddelen in bloed m.b.v. Solid Phase extractie, HPLC met diode array detectie en het "STIPsearch" programma.

Voor een volledige toxscreening wordt de STIP-screening aangevuld met de volgende bloedspiegelbepalingen:

- Voorschrift: Lab analyse, Bloedspiegelbepaling, Paracetamol,
- Voorschrift: Lab analyse, Bloedspiegelbepaling, Vluchtige stoffen
- Voorschrift: Lab analyse, Bloedspiegel/Urinebepaling, Gammahydroxyboterzuur
- Voorschrift: Lab analyse, Bloedspiegelbepaling, Lithium
- Voorschrift: Lab analyse, Bloedspiegelbepaling, Digoxine

## Meetprincipe

De achtergronden van de Systematische, Toxicologische Identificatie Procedure worden beschreven in STIP-handleiding.

De geneesmiddelen worden m.b.v. SPE uit serum in 3 fases opgevangen. (resp. A0, A1 en A2)

De A0 fractie wordt rechtstreeks geïnjecteerd.

De A1 en A2 fractie worden eerst ingedampd, de residu's worden opgelost in loopvloeistof en daarna geïnjecteerd.

M.b.v. HPLC-DAD worden data betreffende retentietijd en UV-spectrum (200-360 nm) van de geneesmiddelen opgenomen.

De met de diode array detector opgenomen data worden verwerkt door het STIP-Search programma.

De identiteit van een geneesmiddel wordt door STIP-Search bepaald door de retentietijd en spectrum van een onbekende component te matchen met retentietijden en spectra van alle geneesmiddelen uit de Bijlage: Lab analyse, STIP-Database.

De (semi)kwantiteit van een geneesmiddel wordt door STIP-Search bepaald door integratie van spectrum-oppervlakte. De oppervlakte onder het spectrum van het gevonden geneesmiddel wordt vergeleken met de oppervlakte onder het spectrum van hetzelfde geneesmiddel uit de bibliotheek.

Met behulp van STIP-Search worden behalve de identiteit en de (semi)kwantiteit van een geneesmiddel ook farmaceutische eigenschappen zoals metabolisering, therapeutische en toxische waarden, halfwaardetijd en eventuele bijzonderheden weergegeven.

## Veiligheids- en milieuaspecten

afgevoerd.

## Reagentia en hulpstoffen

### Reagentia

- Formulier: Lab reagentia, Loopvloeistof STIP
- Formulier: Lab reagentia, Interne Standaard Trimipramine in buffer pH 3.00 (100 ug/l)
- Formulier: Lab reagentia, SPE A1-reagens
- Formulier: Lab reagentia, SPE A2-reagens
- Formulier: Lab reagentia, SPE Buffer pH 3.00
- Acetonitril, Baker, art. 9017
- Dichloormethaan, Merck, art. 1.06044.1000
- Formulier: Lab reagentia, Natriumhydroxide-oplossing 2N
- Formulier: Lab reagentia, Zoutzuuroplossing 2N

### Standaard

- N.v.t.

### Controle

- Formulier: Lab reagentia, Interne Standaard Trimipramine in buffer pH 3.00 (100 ug/l)

## Apparatuur en hulpmiddelen

### Apparatuur

- Voorschrift: Lab apparaat, Vloeistofchromatograaf (nr. LAB-002)
- Voorschrift: Lab apparaat, Speedisk SPE unit (nr.LAB029)

### Hulpmiddelen

- Lichrosper 100RP-18 endcapped (5um) cartridge kolom, Merck
- PolarPlus Octadecyl (C18) Speeddisk Column, 10 um, J.T. Baker

## Analysemonster

### Monstername

De monstername en voorbehandeling van monsters wordt in principe door externe afdelingen of organisaties verricht.

**Materiaalsoorten:** (gel)stolbuis

**Storende factoren:** nvt

**Monstervolume:** minstens 1 ml

### Behandeling in het laboratorium

Indien de voorbehandeling nog niet door de externe afdeling of organisatie is verricht:

Centrifugeer het materiaal 5 minuten bij 3200 rcf.

**Houdbaarheid materiaal:** 3 weken in koelkast

Geen bijzonderheden bekend.

## Benodigheden

- Formulier: Lab werklĳst, Tox-screening

## Werkwijze

### Instellen apparatuur

- Voorschrift: Lab apparaat, Vloeistofchromatograaf (nr. LAB-002)
- Flow: 0,6 ml/min.
- Methode: 2-STIP

### Vorbewerking

#### ► De analist

- onderwerpt 1000 ul serum aan SPE extractie Voorschrift: Lab apparaat, Speedisk SPE unit (nr.LAB-029)
- gebruikt trimipramine 100 ug/l als interne standaard Formulier: Lab reagentia, Interne Standaard Trimipramine in buffer pH 3.00 (100 ug/l)
- vangt A0 fractie separaat op (niet indampen)  
in deze fractie wordt salicylzuur gevonden indien aanwezig in serum
- vangt A1 en A2 fractie separaat op en dampst in onder luchtstroom bij 40°C
- lost residu A1 en A2 separaat op in 100 ul loopvloeistof

### Alternatieve verbewerking

Indien het door de aard van het aangeboden materiaal (bijvoorbeeld maaginhoud of "lijkenbloed") niet mogelijk is SPE toe te passen (dicht slibben van filter SPE-kolom) dan wordt als alternatief in overleg met coördinerend analist of labapotheker Liquid-Liquid extractie toegepast.

De werkwijze voor het maken van een basisch en een zuur extract is dan als volgt:

#### ► De analist

- pipeteert 2 x 1000 ul serum in afzonderlijke buizen
- voegt 1 ml acetonitril toe aan beide buizen
- mengt beide buizen 10 seconden op vortex
- voegt 6 ml dichloormethaan toe aan beide buizen
- voegt aan 1e buis 100 ul Natriumhydroxide-oplossing 2N toe (basisch extract)
- voegt aan 2e buis 100 ul Zoutzuuroplossing 2N toe (zuur extract)
- mengt door afgedichte reageerbuizen 10x te zwenken
- centrifugeert beide buizen bij 3200 rcf
- verwijdert eiwitlaag bij beide buizen
- brengt dichloormethaan van beide buizen over in 2 schone buizen
- dampst dichloormethaan van beide buizen in onder luchtstroom bij 40°C
- lost residu basisch en zuur extract separaat op in 100 ul loopvloeistof

### Analyse / kalibratie / controle

#### ► De analist

- injecteert 2x25 ul op volgorde van Formulier: Lab werklĳst, Tox-screening
- start analyse
- controleert na afloop analyse of system suitability test voldoet  
indien system suitability test niet voldoet overleg met coördinerend analist
- bewerkt na afloop analyse A2 fractie de opgenomen data van trimipramine (I.ST.) m.b.v. STIP-Search en noteert waarden in Excel file: Controle Tox-screening  
indien waarden buiten gestelde grenzen vallen in overleg met coördinerend analist Procedure: O.O.S opstarten
- bewerkt de opgenomen data van de A0, A1 en A2 fractie m.b.v. STIP-Search
- voert aanvullende bepalingen uit volgens werklĳst Toxscreening

retentietijden: volgens Bijlage: Lab analyse, STIP Database

- Trimipramine (l.St.): 8.28 min.

**Storing comedicatie:**

N.v.t.

**Voorbeeld chromatogram:**

N.v.t.

## Detectiegrens van de methode

	ondergrens (ug/l) Afhankelijk van r.t. en spectrum.	lineair tot aufs
Geneesmiddel	ca. 25	0.8

! Bij overschrijding maximale waarde geeft STIP-Search waarschuwing. Extract doorverdunnen met loopvloeistof en nogmaals injecteren. De aldus gevonden concentratie- indicatie vermenigvuldigen met de verdunningsfactor.

**Errorcode's**

Voorschrift: Lab apparaat, Vloeistofchromatograaf (nr. LAB-002)

**Storingsafhandeling**

Alle storingen dienen te worden vermeld in het logboek en te worden gemeld aan de coördinerend analist.

**Verwerking en rapportage van de resultaten****Registratie**▶ **De analist**

- noteert gevonden waarden Controle serum in Excel file: Controle Tox-screening
- noteert gevonden waarden patiënten sera op aanvraagformulier of uitdraai aanvraagrapport uit Molis Voorschrift: Lab analyse, Molis gebruik
- voert gevonden waarden patiënten sera in in MOLIS
- valideert gevonden waarden patiënten sera in MOLIS
- plaatst ingevuld aanvraagformulier of uitdraai aanvraagrapport uit MOLIS in bakje "bloedspiegels"
- ! uitvoerend analist meldt bijzondere bevindingen aan de ziekenhuisapotheker

▶ **De ziekenhuisapotheker**

- neemt aanvraagformulier uit bakje "bloedspiegels", voorziet de uitslagen van commentaar en supervalideert deze in MOLIS Voorschrift: Lab, Validatie uitslagen bloedspiegels van geneesmiddelen in Molis, handleiding voor (ziekenhuis)apothekers
- plaatst afgewerkt aanvraagformulier in bakje "afgewerkte uitslagen"

**Rapporteringswaarden**

Zie Bijlage: Lab analyse, MOLIS codes bloedspiegels

**Doorgeven uitslagen**▶ **De ziekenhuisapotheker**

- beoordeelt of de uitslag na de supervalidatie in MOLIS telefonisch moet worden doorgegeven

**Referentiewaarden**

Zie Bijlage: Lab analyse, MOLIS codes bloedspiegels.

## Validatie

### Rapport

- [STIP handleiding](#)
- [Analyseprotocollen en methode validatie](#)

### Reproduceerbaarheid

Voor de actuele gegevens m.b.t. SD en VC zie:

- [STIP handleiding](#)
- [Excel file: Controle Tox-screening](#)

### Juistheid/vergelijkbaarheid

Voor de actuele vergelijkbaarheid zie:

- [STIP handleiding](#)
- [Excel file: Controle Tox-screening](#)

## Kwaliteitscontrole

### Intra-laboratoriumprecisie

Frequentie interne controles: Bij iedere bepaling.

De registratie alsmede actuele statistiek betreffende de dagelijkse controles wordt verwerkt middels [Excel file: Controle Tox-screening](#)

- ▶ **De analist**
  - voert gevonden waarden van controles in, in [Excel file: Controle Tox-screening](#)
- ▶ **De coördinerend analist en verantwoordelijk apotheker laboratorium**
  - controleren en verwerken de gegevens van [Excel file: Controle Tox-screening](#)

### Inter-laboratoriumprecisie

- Organisatie: SKML
- Sectie: KKG T
- Rondzending: Toxicologie
- ▶ **De analist**
  - bepaalt voor de inter-laboratoriumprecisie referentiemonsters KKG T Toxicologie
- ▶ **De coördinerend analist**
  - beheert de rapportages van de referentiemonsters KKG T Toxicologie
- ▶ **De coördinerend analist en verantwoordelijk apotheker laboratorium**
  - beoordelen de rapportage van de referentiemonsters KKG T Toxicologie

## Begripsverklaring

HPLC	:	Hoge druk vloeistofchromatografie
DAD	:	Diode array detectie
KKG T	:	Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische Geneesmiddelenanalyse en Toxicologie
UV	:	Ultra violet
NM	:	Nanometer

SPE	:	Solid Phase Extraction
MOLIS	:	Modulair Open Laboratorium Informatie Systeem
STIP	:	Systematische Toxicologische Identificatie Procedure
SKML	:	Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoriumdiagnostiek
KKGT	:	Kwaliteitsbewaking Klinische Geneesmiddelanalyse en Toxicologie
CCKL	:	Coördinatie Commissie ter bevordering van de Kwaliteitsbeheersing op het gebied van Laboratoriumonderzoek in de Gezondheidszorg
ISO	:	International Organization for Standardization

## Referenties

- CCKL / ISO 15189

## Verwijzingen

### Procedure

- [Procedure: Uitvoeren therapeutic drug monitoring \(TDM\) en toxicologie](#)
- [Procedure: O.O.S](#)

### Voorschrift

- [Voorschrift: Lab. uitvoeren therapeutic drug monitoring \(TDM\) en toxicologie](#)
- [Voorschrift: Lab apparaat, Vloeistofchromatograaf \(nr. LAB-002\)](#)
- [Voorschrift: Lab apparaat, Speedisk SPE unit \(nr.LAB029\)](#)
- [Voorschrift: Lab analyse, Molis gebruik](#)
- [Voorschrift: Lab. Validatie uitslagen bloedspiegels van geneesmiddelen in Molis, handleiding voor \(ziekenhuis\) apothekers](#)
- [Voorschrift: Lab analyse, STIP-handleiding](#)
- [Voorschrift: Lab analyse, STIP-Search handleiding](#)

### Formulier

- [Formulier: Lab reagentia, Loopvloeistof STIP](#)
- [Formulier: Lab reagentia, Interne Standaard Trimipramine in buffer pH 3.00 \(100 ug/l\)](#)
- [Formulier: Lab reagentia, SPE A1-reagens](#)
- [Formulier: Lab reagentia, SPE A2-reagens](#)
- [Formulier: Lab reagentia, SPE Buffer pH 3.00](#)
- [Formulier: Lab reagentia, Zoutzuuroplossing 2N](#)
- [Formulier: lab reagentia, Natriumhydroxide-oplossing 2N](#)
- [Formulier: Lab werkljst, Tox-screening](#)

### Bijlage

- [Bijlage: Lab analyse, STIP Database](#)
- [Bijlage: Lab analyse, Molis codes bloedspiegels](#)

### Overig

- [Toxicologierichtlijn, algemene aandachtspunten](#)
- [Excel file: Kwalificering analisten](#)
- [Excel file: Controle Tox-screening](#)

## Autorisator

Tweel, Annemieke van den

## Auteur

**Publicatiedatum**

12-06-2012