

Farmalabnieuwsbrief

Farmaceutisch en Toxicologisch Laboratorium, afd. Apotheek | februari 2021 | nr. 9

Deze editie staat in het teken van de nieuwste ontwikkeling, de Multimab methode. Daarnaast wordt in de rubriek Onderzoeker in Beeld Anouk Donners geïnterviewd over haar onderzoek naar emicizumab. Tevens introduceren Kim van der Elst en Matthijs van Luin zich als nieuw duo ziekenhuisapothekers TDM en nemen wij afscheid van Vincent Attevelt, teamleider TDM.



Nieuw apothekersteam

Kim van der Elst & Matthijs van Luin

Sinds 1 januari 2021 is er een nieuw apothekersteam voor het Farmalab; Kim van der Elst en Matthijs van Luin.

In 2010 startte Erik van Maarseveen op het Farmalab en Kim van der Elst kwam, door de groei, het lab in 2019 versterken. Onder Erik zijn enthousiaste leiding is het Farmalab gegroeid naar een van de grootste TDM laboratoria van Nederland met maar liefst 7 LC-MS/MS systemen. Hier vindt zowel op het gebied van de patiëntenzorg als op het gebied van onderzoek een grote variëteit aan analyses plaats. Zo voert het Farmalab busulfan analyses uit voor kinderen in Duitse Ziekenhuizen om de voorbereiding op hun stamceltransplantatie te optimaliseren. Daarnaast promoveerde in 2020 Mohsin el Amrani, een van de analisten, op proteomics op de LC-MS/MS. Een stuk indrukwekkend analytisch werk!

Het plotse overlijden van Erik, in mei 2020, was een grote schok voor iedereen binnen de apotheek van het UMC Utrecht (UMCU) en ook ver daarbuiten. "Ook ik was diep bedroefd en vol ongeloof toen ik vernam dat Erik, met wie ik bevriend was en met wie ik regelmatig sprak over het mooie vak van laboratorium apotheker, plots was overleden. Maar het motiveert mij nu ook. Ik wil graag mijn steentje bijdragen zodat Erik zijn werk wordt gecontinueerd", aldus Matthijs.

Er liggen plannen genoeg. Naast de succesvolle antihypertensiva screening introduceert het Farmalab in 2021 een orale antidiabetica screening. Ook gaan het Farmalab vol verder met proteomics (zie verderop in deze nieuwsbrief) en breidt het op korte termijn de HIV run uit met dolutegravir en bictegravir. Samen met de analisten willen Kim en Matthijs de komende jaren het Farmalab verder uitbouwen en laten floreren.



Na mijn studie farmacie in Groningen heb ik gewerkt als labapotheker in het UMC Groningen waar ik ook promotieonderzoek heb gedaan naar de farmacokinetiek en TDM van antifungale middelen bij ernstig zieke patiënten. Daarna heb ik de opleiding tot ziekenhuisapotheker gevolgd bij de Ziekenhuisgroep Twente en de opleiding tot Klinisch Farmacoloog bij het Medisch Centrum Leeuwarden. Sinds 2019 werk ik met veel plezier als ziekenhuisapotheker op het lab van het UMC Utrecht, waarvan sinds januari samen met Matthijs.

Kim van der Elst,
ziekenhuisapotheker KF-TDM

Ik heb de afgelopen 16 jaar gewerkt in Ziekenhuis Rijnstate te Arnhem. Ik heb daar allereerst mijn opleiding tot ziekenhuisapotheker gevolgd, die ik combineerde met promotieonderzoek in het RadboudUMC naar interacties en de waarde van spiegelbepalingen (TDM) van anti-HIV middelen. Vanaf 2010 was ik laboratorium apotheker in Rijnstate waarbij ik in 2016 de opleiding tot Klinisch Farmacoloog in het UMC Utrecht heb doorlopen. Dus helemaal nieuw in het UMC Utrecht ben ik niet.

Matthijs van Luin,
ziekenhuisapotheker KF-TDM



Afscheid teamleider TDM Vincent Attevelt

Vincent Attevelt, teamleider TDM, neemt afscheid. In onderstaand interview vertelt hij over zijn werkzaamheden op- en herinneringen aan het lab en vertelt hij over zijn nieuwe functie binnen het UMC Utrecht.

Hoe lang heb je voor het lab gewerkt hier in het UMC Utrecht, en welke functie functies heb je in die jaren gehad?

"Ik werk inmiddels alweer 33 jaar in het UMC Utrecht, waar ik destijds als analist ben begonnen op het lab. Hierna werd ik senior analist en ben inmiddels al 11 jaar hoofd analist / teamleider TDM."

Op welke dingen die je (samen met het team) hebt bereikt ben je trots?

"Allereerst natuurlijk het LC-MS/MS 'park' dat we hebben opgebouwd, waarvoor we alle analyses om hebben gezet naar de MS. Daarnaast ben ik trots op het behalen van onze accreditaties: eerst CCKL en daarna ISO15189. Ik ben ook erg blij met hoe de verbouwing van 8 jaar geleden is gegaan. We hebben toen gedurende één jaar al ons hebben en houden ingepakt, en hebben elders ons werk voortgezet. Ik ben trots op hoe we als team alle bijbehorende uitdagingen hebben doorstaan en de continuïteit hebben kunnen blijven waarborgen."

Wat ga je missen?

"Je kunt beter vragen wie ik ga missen, want het team ga ik uiteraard het meeste missen! Daarbij ga ik alle discussies die we met het team hebben ontzettend missen. We kijken als team altijd graag oplossingsgericht en gaan een discussie hierover zeker niet uit de weg. Hoe kunnen we bepaalde problemen samen oplossen en wat hebben we hiervoor nodig? Ik vind het altijd heel erg leuk dat ik een stukje ervaring kan bieden, maar dat ik ook erg veel leer van de creativiteit en ideeën van de jongere en nieuwe analisten."

Wat ga je eigenlijk doen, want we verliezen je niet volledig uit het zicht toch?

"Klopt! Ik ga aan de slag als facilitair manager bij de afdeling medische microbiologie hier in het UMC Utrecht. Ik heb erg veel zin om met al mijn nieuwe collegae daar in gesprek te gaan over hoe we de bestellingenstroom kunnen optimaliseren. Ik kijk ernaar uit om opnieuw oplossingsgericht te gaan werken en de bestelproblemen in kaart te brengen."

Wil je nog iets anders kwijt?

"Ja, ik wil graag iedereen bedanken voor een ongelofelijke fijne samenwerking de afgelopen 33 jaar!"

Onderzoeker in beeld Anouk Donners



Na haar opleiding tot ziekenhuis-apotheker te hebben afgerond, stort Anouk Donners zich nu volledig op haar onderzoek. Toen zij zich een aantal jaar geleden aan het oriënteren was op een aandachtsgebied voor haar promotietraject, raakte zij gefascineerd door het ziektebeeld hemofilie A. Het arsenaal aan innovatieve biologische geneesmiddelen, de intensieve behandeling en de rol van de Apotheek bij de monitoring spraken haar enorm aan. Haar onderzoek is een samenwerking binnen het UMC Utrecht tussen de Apotheek (laboratorium), het Centraal Diagnostisch Laboratorium en de Van Creveldkliniek.

In de afgelopen jaren zette Anouk samen met Mohsin El Amrani een methode op voor de kwantificering van de plasmaconcentratie van coagulatie factor VIII (FVIII) met behulp van LC-MS/MS. In de toekomst kan deze methode voor zowel de diagnostiek als voor het monitoren van de behandeling worden ingezet. Dit is complementair aan de meer bekende en gebruikte stollingsassay, waarbij de activiteit van FVIII wordt gemeten. Vervolgens onderzocht ze de samenhang tussen de FVIII plasmaconcentratie en de FVIII activiteit in patiënten met hemofilie A. In dit onderzoek werd aangetoond dat FVIII gebonden aan antistoffen blijft circuleren in de bloedbaan

en dat FVIII geneesmiddelen zeer variabel zijn in concentratie en activiteit. Vanuit dit onderzoek is recent een vervolgonderzoek gestart naar de variabiliteit van FVIII producten.

Het meten van FVIII op de LC-MS/MS wordt inmiddels regelmatig toegepast voor onderzoeksdoeleinden. In combinatie met de dried blood spot (DBS) techniek, waarbij de patiënt een druppel bloed op een kaartje laat vallen na een vingerprikje dat vervolgens geanalyseerd kan worden met de LC-MS/MS, heeft zij een mooi toekomstperspectief voor ogen: "Hoe gaaf zou het zijn als patiënten met hemofilie A niet meer naar het ziekenhuis hoeven te komen, maar vanuit thuis hun controle kunnen laten doen?", aldus Anouk. Daarnaast oppert ze "Kinderen die worden geboren met ernstige hemofilie A zitten in de eerste levensmaanden vaak onder de blauwe plekken. Maar wat nou als we met behulp van een soort hielprik bij neonaten met behulp van de DBS techniek al middels één druppel bloed vroegtijdig een diagnose kunnen stellen?" Op dit moment ligt haar focus volledig op het onderzoek naar emicizumab, een bispecifiek antilichaam dat de functie van FVIII in de bloedstolling nabootst. Het meten van de emicizumab concentratie is handig bij 1) onderzoek naar

bijvoorbeeld farmacokinetiek en – dynamiek, 2) bij controle op antistoffen tegen emicizumab, en 3) bij controle op therapietrouw. De kwantitatieve bepaling van dit geneesmiddel werd in de klinische studies middels een ELISA bepaald en in de klinische setting middels een gemodificeerde, gekalibreerde stollingsassay. Omdat de ELISA niet beschikbaar is en de stollingsassay arbeidsintensief is in opzet en routine, is de bepaling voor emicizumab met LC-MS/MS in het UMC Utrecht opgezet. De bepaling kan in overleg met de dienstdoende (laboratorium-)apotheker al worden aangevraagd. Emicizumab wordt hiertoe meegenomen in de Multimab-methode, welke wordt toegelicht in de sectie 'In ontwikkeling'.

Wist je dat..?

Je op de Farmalab website (www.umcutrecht.nl/nl/farmalab) alle informatie kunt vinden omtrent de individuele bepalingen, zoals de bepalingdagen, het afnamevolume en referentiewaarden. Overige zaken die terug te vinden zijn op Farmalab zijn onze contactgegevens, links naar veelgebruikte calculators, de meeste recente nieuwsbrieven en informatie over het onderzoek dat wij doen.

Nieuwe bepalingmethoden

Clonazepam in speeksel t.b.v. research
Docetaxel op LC-MS/MS t.b.v. MicroDoce studie
Stollingsfactor VIII op LC-MS

In ontwikkeling

Multimab Methode [LC-MS/MS]
Kwantificatie van totaal Influximab, Dinutuximab, Cetuximab, Rituximab, Vedolizumab, Dupilumab en Emicizumab in plasma

Kwantificatie van M-protein in plasma [LC-MS]
Kwantificatie van Neutralizing anti-Influximab antilichamen [LC-MS/MS]
Relatie van hematocriet gehalte t.o.v. bloed volume in dried blood spot (DBS)

Veel gestelde vragen

Welke afnamebuis moet ik voor geneesmiddel-spiegelbepalingen gebruiken?

EDTA-buis (donkerpaarse dop), tenzij het paarse aanvraagformulier anders vermeldt. Het gebruik van een gelbuis wordt ten strengste 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 zou komen dan deze in werkelijkheid is.

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

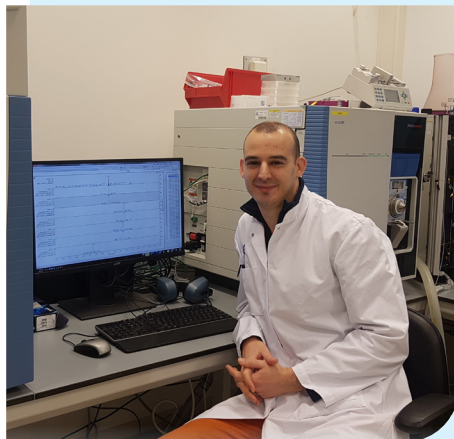
Dit is terug te vinden op de Farmalab website (<https://www.umcutrecht.nl/nl/farmalab>). Klik op de gewenste bepaling. Achter het kopje 'Bepalingsfrequentie' is terugvinden hoe vaak de bepaling wordt uitgevoerd en hoe laat het materiaal op het laboratorium aanwezig dient te zijn.

In ontwikkeling – Multimab methode

De multimab methode omvat de kwantificatie van totaal Influximab, Dinutuximab, Cetuximab, Rituximab, Vedolizumab, Dupilumab en Emicizumab in plasma met LC-MS/MS. "De ontwikkeling van deze methode geeft ons de mogelijkheid om in een enkele run alle bovenstaande componenten te analyseren", aldus Mohsin el Amrani, wetenschappelijk analist. Hiertoe wordt een generieke opwerking gebruikt. Het UMC Utrecht is hiermee het eerste ziekenhuis in Nederland dat meerdere monoklonale antilichamen gelijktijdig kan analyseren. Ook wereldwijd is het UMCU erg vooruitstrevend op dit gebied. Op dit moment zijn de analisten nog druk bezig met de validatie van de methode, waarna deze routinematig zal worden ingezet.

Klinische toepassing

Een van de geneesmiddelen uit de multimab methode is infliximab, een TNF-alfa remmer. De plasmaconcentraties van infliximab zijn erg variabel, zowel inter- als intra-individueel. Een van de factoren die hier invloed op heeft is de aanmaak van antilichamen van het eigen immuunsysteem tegen infliximab, waardoor infliximab sneller geklaard wordt. Dit kan leiden tot lagere serumspiegels, waardoor de patiënt onvoldoende reageert op de behandeling. Het is daarom noodzakelijk tijdig in te grijpen indien de patiënt deze antilichamen begint te vormen. De multimab methode, waarbij totaal infliximab wordt gekwantificeerd, zou samen met de kwantitatieve analyse van infliximab / adalimumab in serum, waarbij enkel de vrije fractie wordt gemeten, iets kunnen zeggen over de vorming van antilichamen tegen infliximab. In dit geval kunnen artsen tijdig de behandeling van de patiënt aanpassen. Toekomstig onderzoek moet deze toepassing nog uitwijzen.



Mohsin el Amrani (wetenschappelijk analist)