

Harmonisatie bij de geneesmiddelen analyse, zin of toch onzin?

D.J. Touw, N. Boone, KKGTT

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

1974

- Intercollegiale uitwisseling van monsters (fenobarbital, fenytoïne), 6 deelnemers
- Doel: Vergelijken van analyseresultaten

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

1976

- Eerste landelijke rondzending van gevriesdroogd kalfsserum (fenobarbital, fenytoïne, valproïnezuur, ethosuximide, carbamazepine), 30 deelnemers

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

1977

- Programma cardiaca (digoxine, coffeine, theofylline)
- Programma toxicologie

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

1978

- Eerste internationale test (met USA) van gevriesdroogd kalfsserum (anti-epileptica)

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Vervolg I

- 1980
 - Programma benzodiazepinen
 - Programma psychofarmaca
- 1983
 - Introductie systeem van jaarscores
- 1986
 - Programma Antibiotica met casuïstiek

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Vervolg II

- 1988
 - Programma experimenteel
- 1994
 - Programma DOA (humane urine)
- 2000
 - Anti-HIV programma (internationaal, humaan plasma)
- 2011
 - Antischimmelmiddelen (internationaal humaan plasma)

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Proefschrift Dijkhuis 1979

- “Om een oordeel uit te kunnen spreken over de kwaliteit van een analyse moet zijn aangetoond dat de testmonsters zich gedragen als patiëntmateriaal”
-> Voorkeur voor humaan materiaal

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Proefschrift Dijkhuis 1979

- Humaan materiaal geschikt voor productie van testmonsters:
 - Donaties door *patiënten* die het geneesmiddel *gebruiken*
 - Gespiket materiaal:*
 - Gepoold materiaal van geselecteerde patiënten
 - Gepoold materiaal van alle patiënten
 - Donaties van vrijwilligers die geen geneesmiddelen slikken
 - Afgekeurd/verlopen donormateriaal

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie

skml

Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Proefschrift Dijkhuis 1979

- Gepoold materiaal verzamelen van alle patiënten is geen optie i.v.m. aanwezigheid pathogenen en geneesmiddelen
- Gepoold materiaal verzamelen van geselecteerde patiënten is mogelijk een optie
- Afgekeurde donaties zijn mogelijk een optie

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie

skml

Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Proefschrift Dijkhuis 1979

- Humaan serum is schaars; alleen gebruiken als het MOET
- Studie:
 - Humaan donorserum
 - Kalfsserum
 - Geneesmiddelen: digoxine, fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine,
 - GLC, EMIT en RIA technieken

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Proefschrift Dijkhuis

- Geen verschil in gemiddeld teruggevonden waarden, niet gekeken naar spreiding in relatie tot materiaal en analysemethode
- De KKGTT bereidt sinds 1979 zijn serum testmonsters in het algemeen met kalfsserum

PUNT

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Nieuwe ontwikkelingen

- Door:
 - Veel nieuwe analysetechnieken sinds 1979
 - Slechts voor een beperkt aantal geneesmiddelen is in 1979 de commuteerbaarheid onderzocht
 - Calibratie 2000 initiatief SKZL/SKML
 - Druk vanuit het buitenland op KKGTT
 - Druk vanuit SKML bestuur i.v.m. certificaten
- Dringend verzoek aan sectie KKGTT over te gaan van kalfsserum naar humaan serum

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie

skml

Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Problemen

- Maar
 - Donaties door patiënten of vrijwilligers voor de productie van testmateriaal is een probleem
 - Voor het gehele KKGt programma is ca 80 liter serum per jaar nodig
 - Aankoop via b.v. CLB kost 1 euro per ml
- Humaan serum is schaars; alleen gebruiken als het MOET (zinnig en zuinig)

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Aanpak

- Methode ontwikkelen waarlangs onderzocht kan worden of de testmonsters zich gedragen als patiëntmateriaal
- Het is onmogelijk om per programma alle geneesmiddelen op deze manier te onderzoeken

Stap 1

- Identificatie van de meest kritische geneesmiddelen per programma voor matrix effecten
- Uitgangspunt was dat dit de minst robuuste analyse was, m.a.w. het geneesmiddel met de meeste spreiding van de resultaten dan wel afwijking van theoretische waarde

Robuustheids analyse

- Is het mogelijk een parameter te introduceren waarmee de robuustheid van het totale bereiding- en analyseproces weergegeven kan worden?
- Kunnen grenswaarden gesteld worden aan deze parameter om een uitspraak te kunnen doen over de robuustheid van het bereiding- en analyseproces.

Robuustheids analyse

- Retrospectief
- Vele jaren gegevens
- Statistische analyse
- Gemiddelde t.o.v. theoretisch gemiddelde
- Spreiding

KKGT

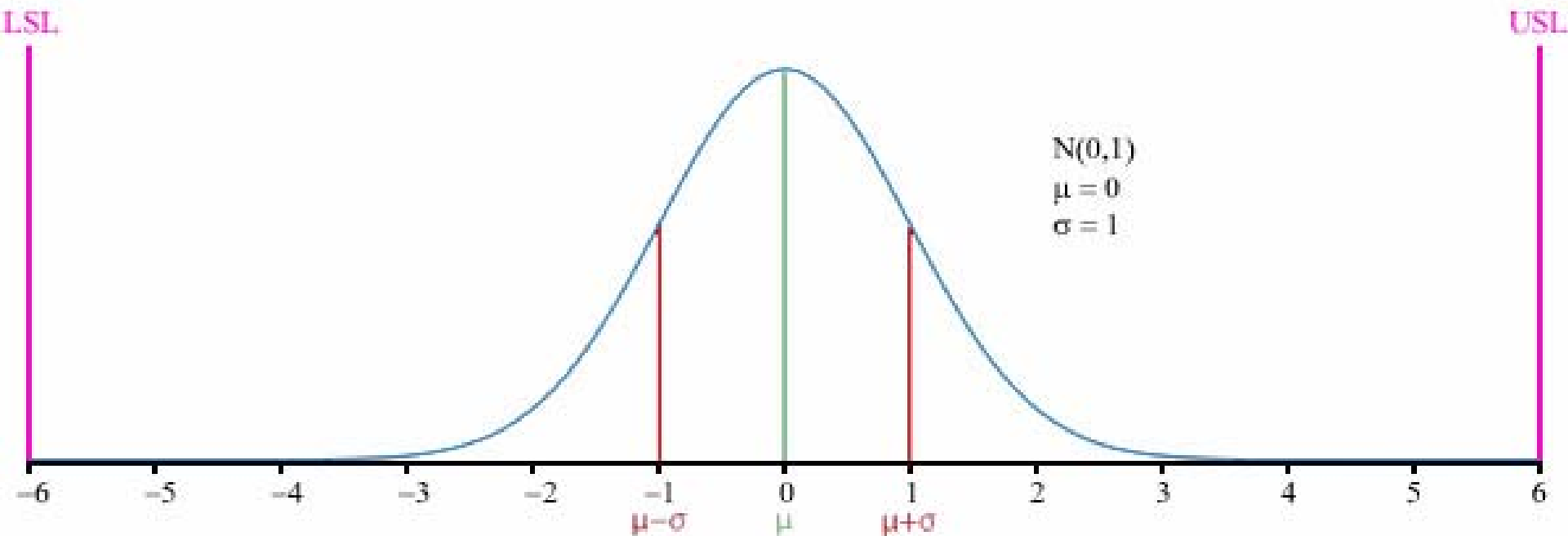
Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

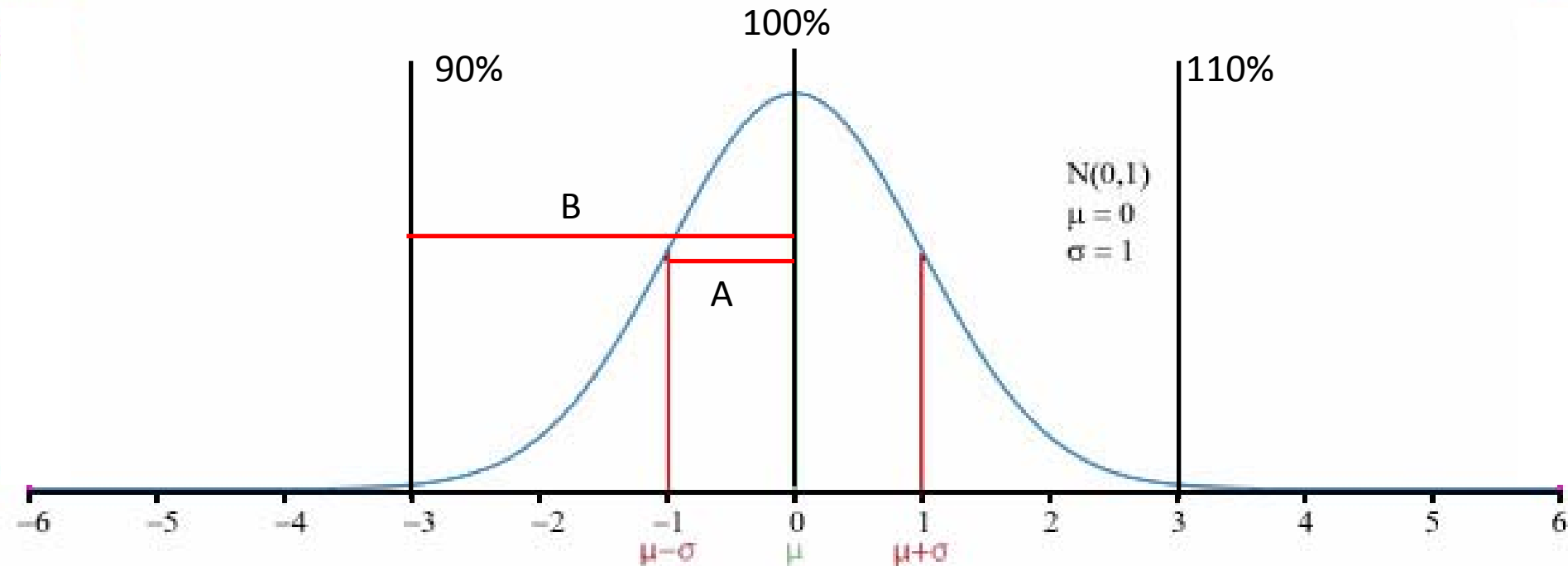
Robuustheids analyse

- The term "six sigma process" comes from the notion that if one has six standard deviations between the process mean and the nearest specification limit, as shown in the graph, practically no items will fail to meet specifications.



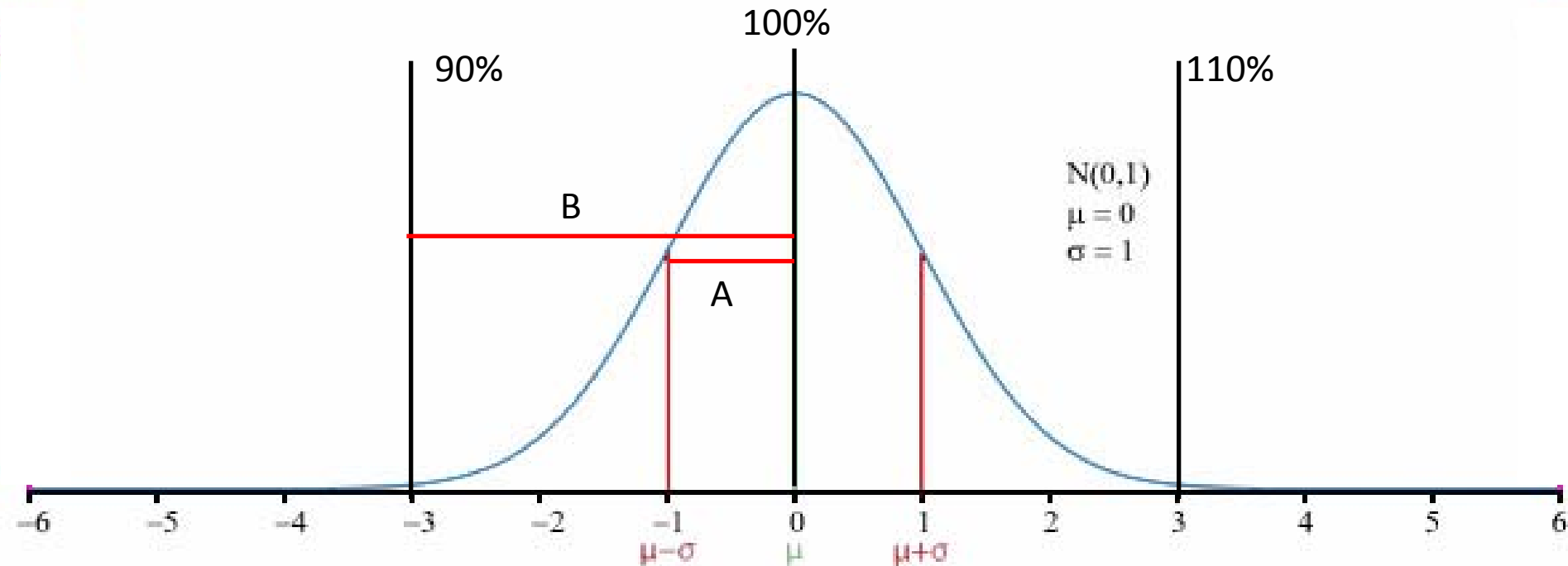
Robuustheids analyse

- Voor de beoordeling is gekozen voor 3 x s.d. aan beide kanten van de streefwaarde



Robuustheids analyse

- $C_p = (USL - LSL)/6\sigma = 20/(6\sigma)$
- Robuust wanneer $C_p > 1$
- Geldt alleen als $\mu = 100\%$



Robuustheids analyse

- μ : gemiddelde test uitslag, σ : s.d.
- C_{pk} : Specificatielimieten (LSL 90%, USL 110%)
- $C_{pk} = \min[(USL - \mu)/3\sigma, (\mu - LSL)/3\sigma]$
- $C_{pk} < 1$: geen robuust proces
- $C_{pk} > 1$: robuust proces

Robuustheids analyse

- CAVE!
 - Proces wijzigingen in data: wijze van monster bereiding, matrix oorsprong, verzend en bewaar condities
 - Keuze specificatie limieten hoge, middel en lage concentraties
 - C_{pk} waarde specifiek voor iedere analyse methode
- Het is slechts een selectiemethode voor het opzetten van verder onderzoek naar matrix effecten

Robuustheids analyse

X-lingstudie 1

- Retrospectieve analyse data 1996-2006
- Gevriesdroogd kalfsserum
- jaarlijks 4 testen per deelnemer
- Ca 30-80 deelnemers afh. van het programma
- 1200 – 3200 datapunten
- Eis $C_{pk} > 1,0 \rightarrow$ robuust proces

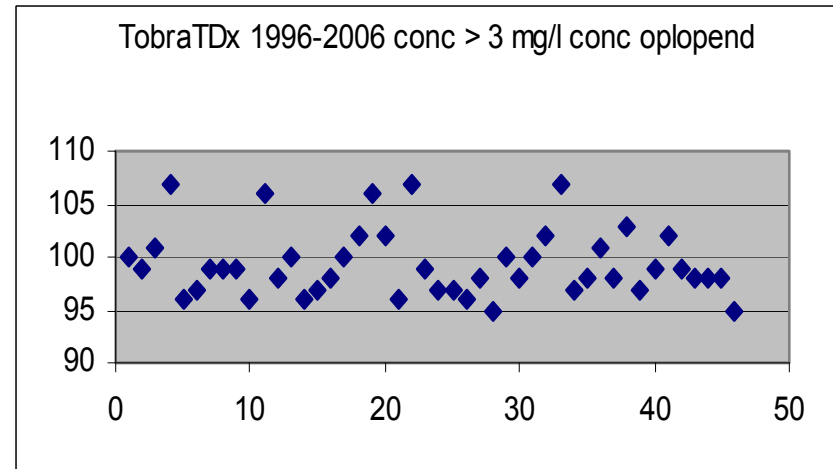
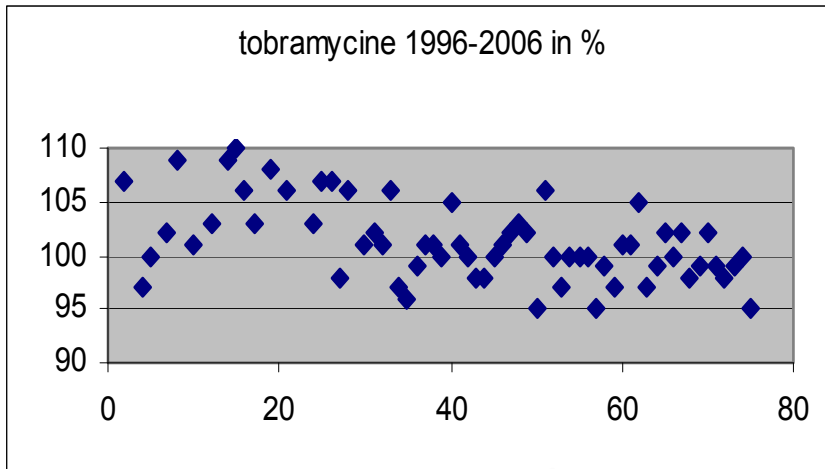
KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie

skml

Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

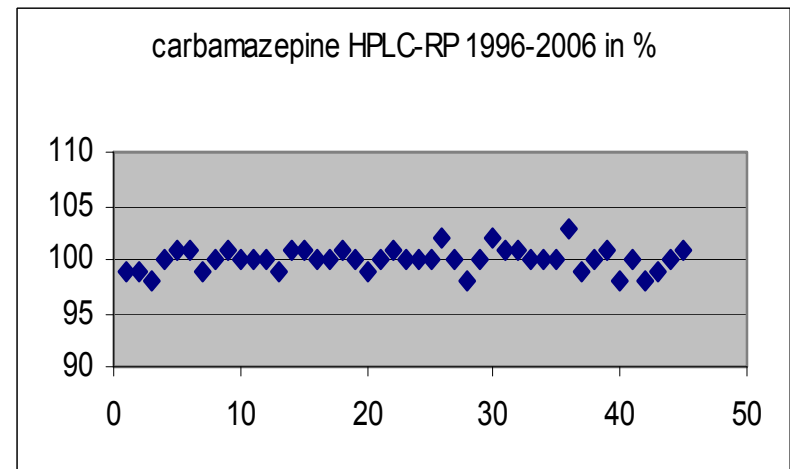
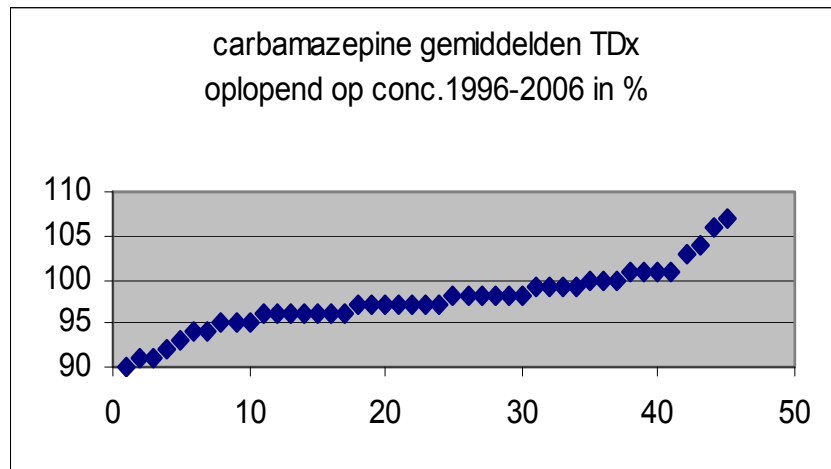
Retrospectieve validatie X-lingstudie tobramycine 2



Geneesmiddel	Immuno-assay techniek totaal C_{pk} -waarde ^{90-110%}	Methode
Tobramycine	0,21 (alle waarden) 1,27 (> 3 mg/L)	0,98 (TDx)

Retrospectieve validatie

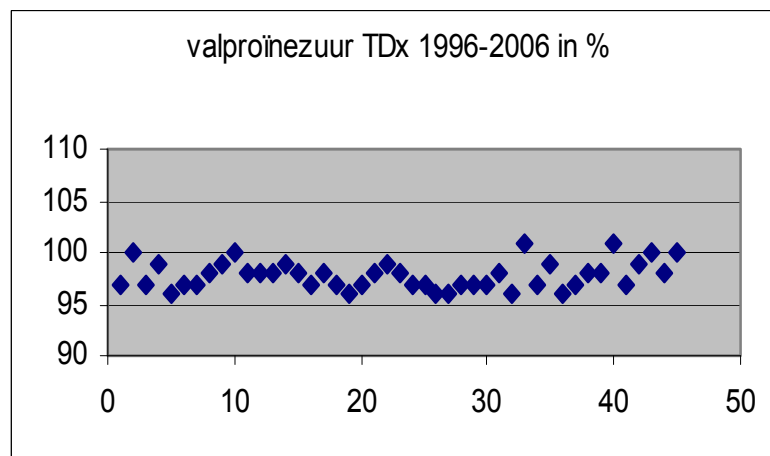
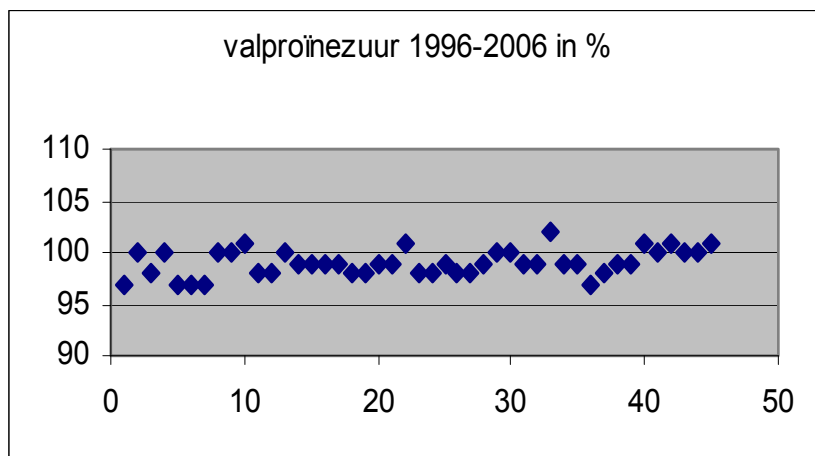
X-lingstudie carbamazepine 3



Geneesmiddel	Techniek totaal C_{pk} -waarde ^{90-110%}	Methode
Carbamazepine	0,55	1,53 (HPLC)

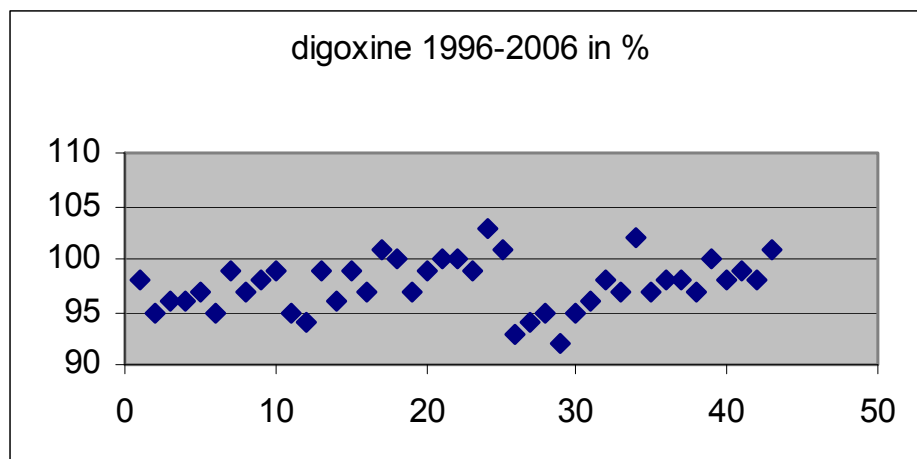
Retrospectieve validatie

X-lingstudie valproïnezuur 4



Geneesmiddel	Techniek totaal C_{pk} -waarde ^{90-110%}	Methode
Valproïnezuur	2,34	1,74 (Axsym) 1,97 (TDx)

Retrospectieve validatie X-lingstudie digoxine 5



Geneesmiddel	Immuno-assay techniek totaal C_{pk} -waarde 90-110%	Methode
Digoxine	1,08	-

Vervolg Stap 1

- Keuze viel op:
 - Tobramycine , carbamazepine en digoxine (minst robuust)
 - Valproïnezuur (meest robuust)

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

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

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

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.

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

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

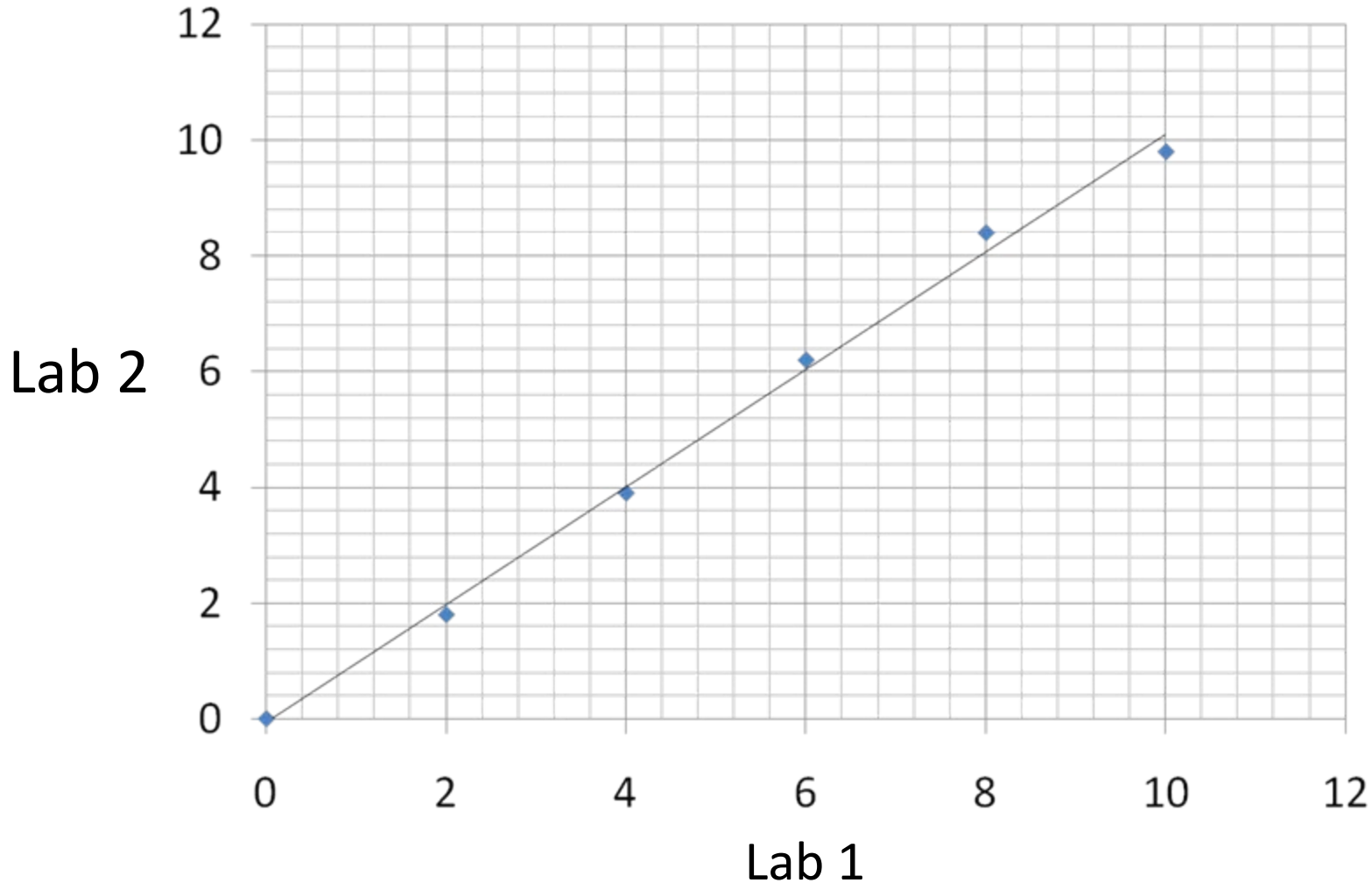
KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie

skml

Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Principe 1: meten calibratiepunten en construeren van calibratielijn

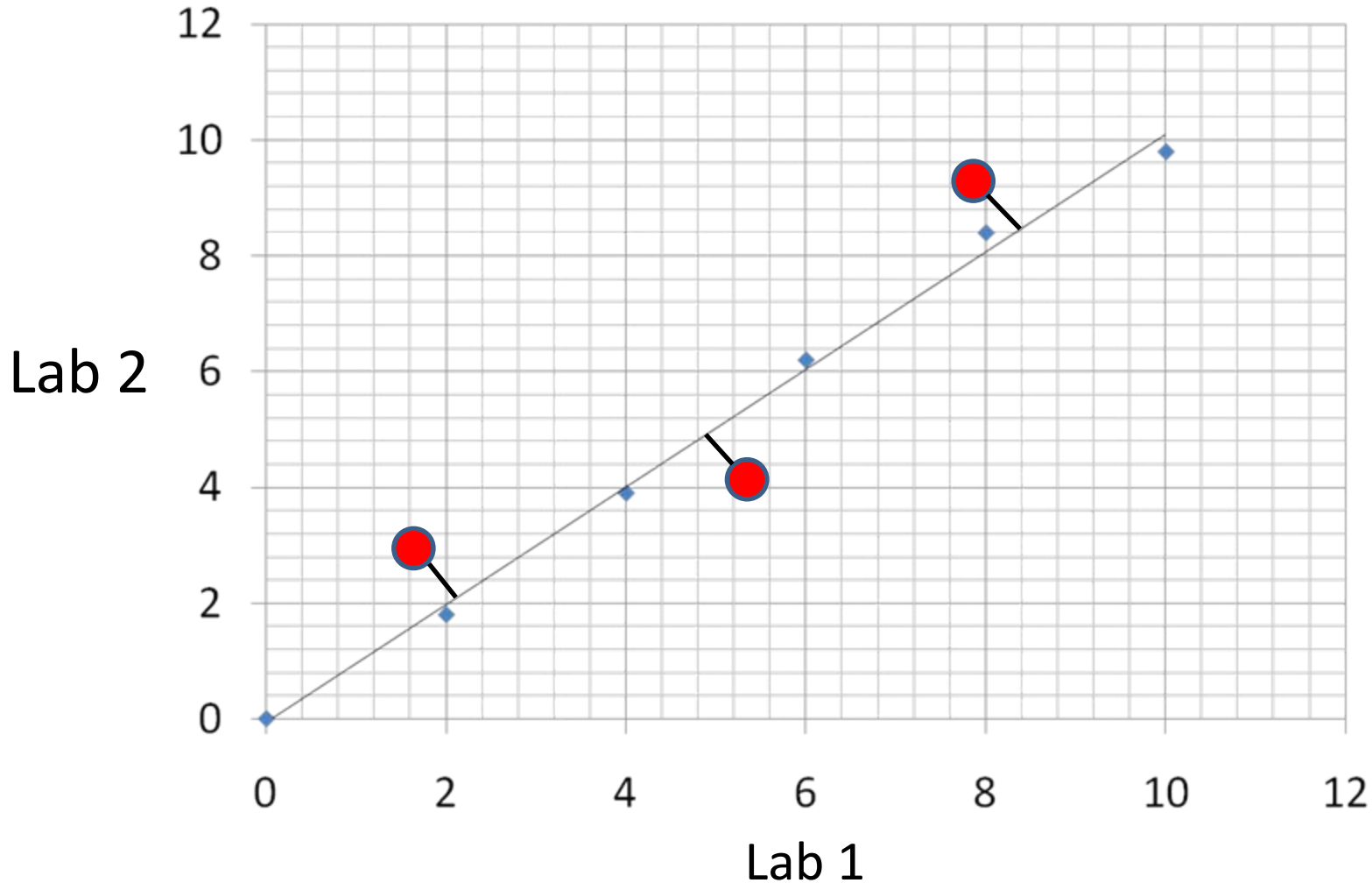


Kandidaat testmonsters

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

KKGT de s.d.

Principe 2: kandidaat testmonsters meten tegen calibratielijn



Uitgangspunt

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

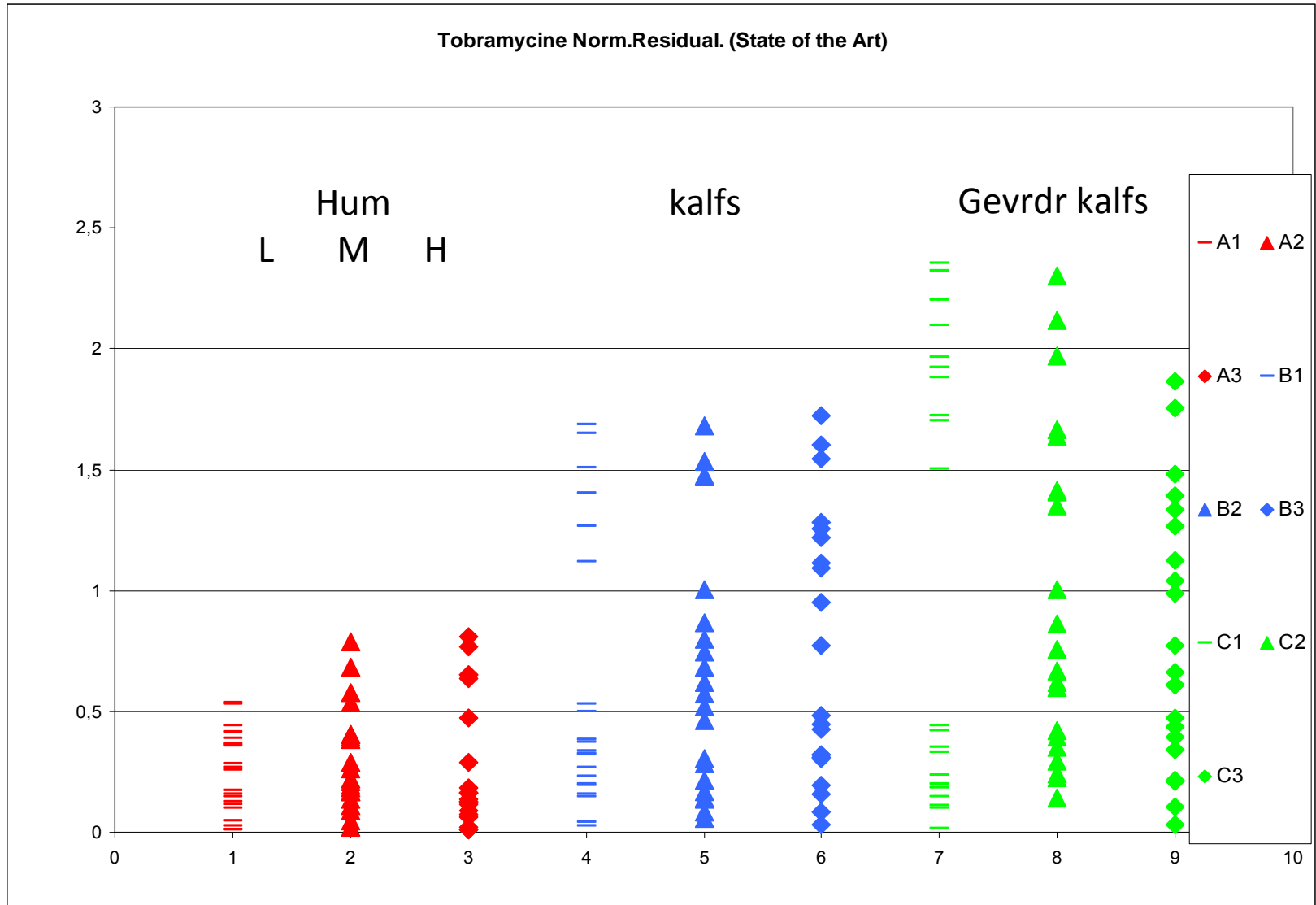
KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Resultaat tobramycine



Resultaten Tobramycine

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

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Resultaten overige studies

- Digoxine:
 - Alle monstertypen bij alle analysemethoden <2 s.d.
- Valproïnezuur:
 - Alle monstertypen bij alle analysemethoden <2 s.d.
- Carbamazepine:
 - Alleen bij de lage concentratie >2 s.d.

Voorlopige conclusies

- Op grond van de X-ling studie is kalfs serum voor digoxine (als minst robuuste en daarmee voor het gehele programma cardiaca) de meest geschikte matrix. Hier verandert dus niets.
- Op grond van de X-ling studie is humaan serum voor carbamazepine en voor tobramycine de meest geschikte matrix.

Besluit sectiebestuur KKGTT 2008

- Anti-epileptica en antimicrobiële middelen
 - Sinds 2009 is de matrix humaan
 - Er is nog een test geweest om de resultaten van vloeibaar humaan te vergelijken met gevriesdroogd humaan, geen verschil, om logistieke redenen gekozen voor vriesdrogen
- Cardiaca
 - Blijft kalfs serum

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Analyse jaarscores

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

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Scoreberekening KKG

- Uitslag wordt vergeleken met theoretische (ingewogen) waarde
- Geen afwijking geeft score 10
- Afwijking van 20% geeft score 1
- Tussenliggende waarden naar rato
- Totaalscore omgerekend naar 100 punten

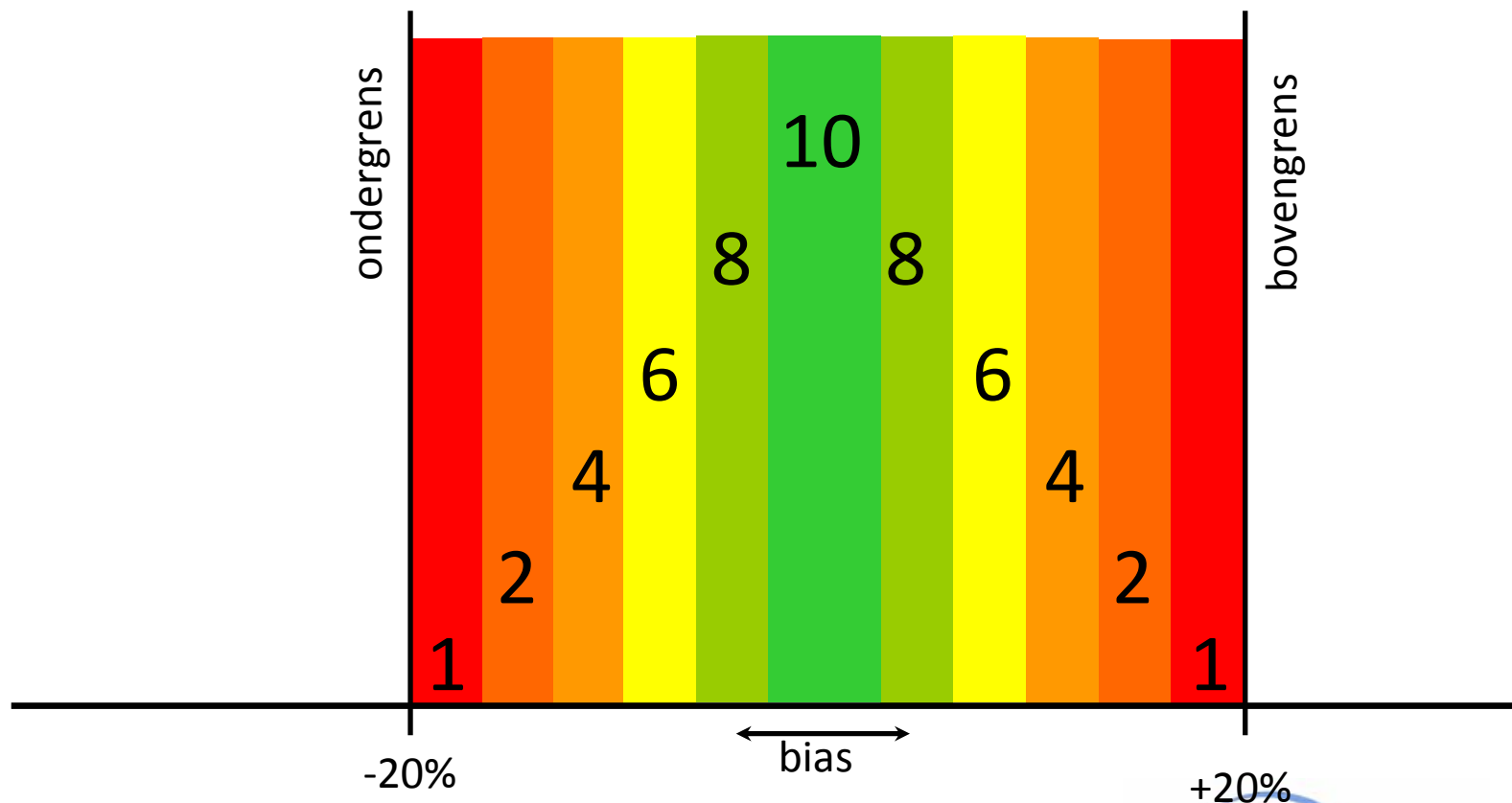
KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelenanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Scoreberekening KKG



KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie

skml

Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Berekening jaarscore

- Score is gemiddelde van scores per monster
- Slecht resultaat kan (deels) gecompenseerd worden door goed resultaat
- Minimaal 55 punten halen
- Tenminste 3 uitslagen insturen

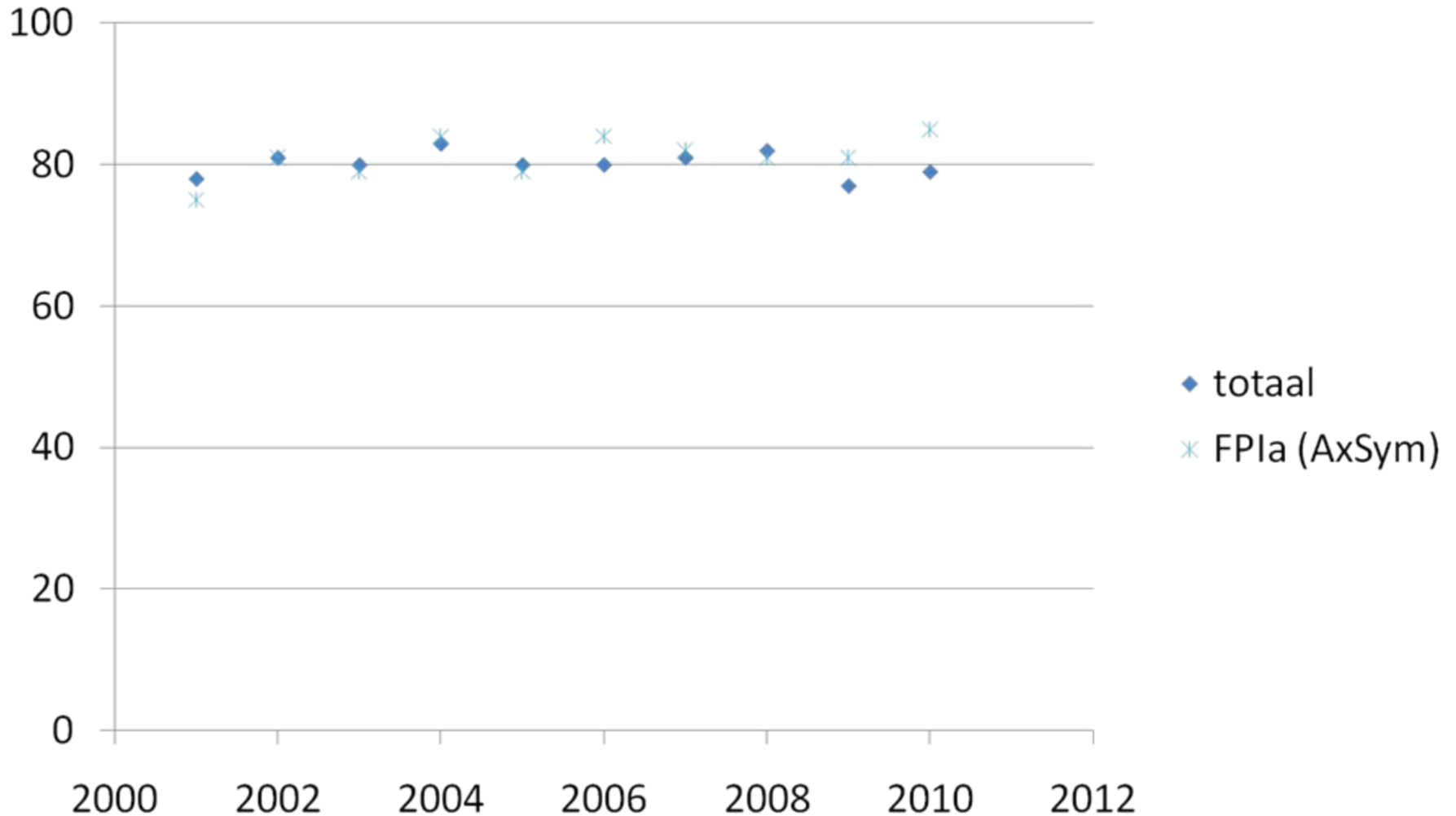
KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie

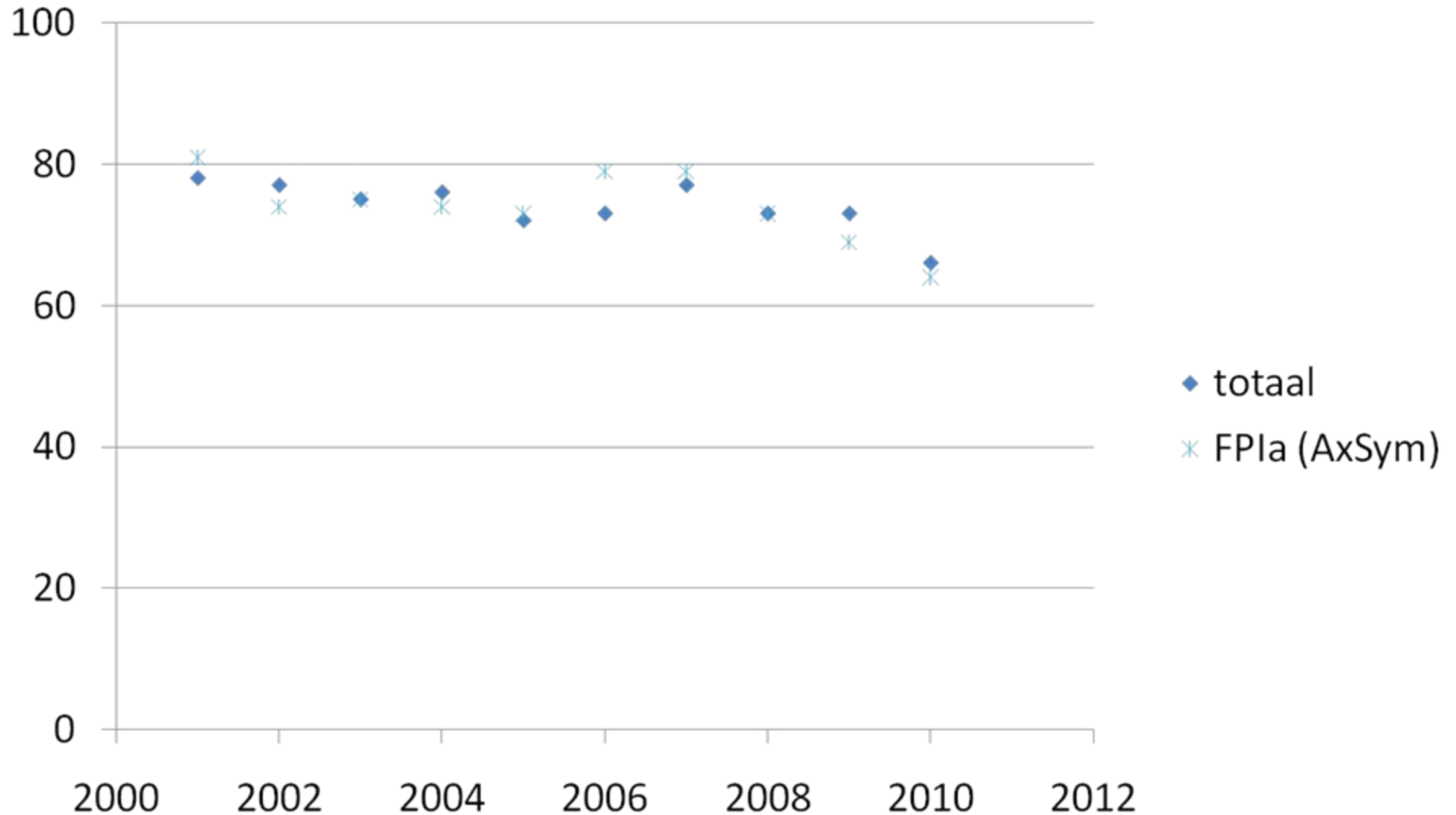


Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

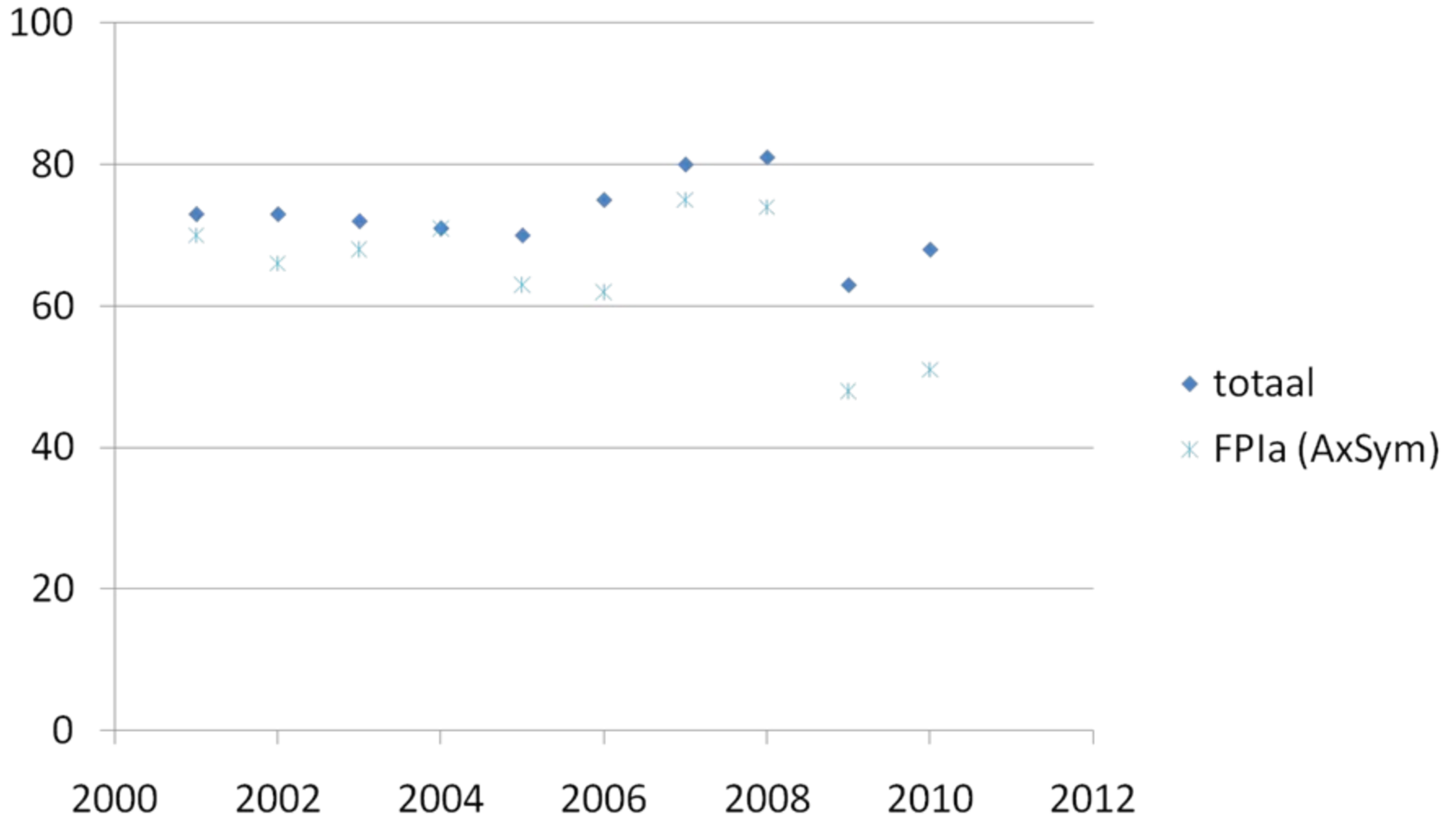
Valproïnezuur jaarscores



Carbamazepine jaarscores



Tobramycine jaarscores



Voorlopige conclusies

- Gemiddelde jaarscore voor valproïnezuur en carbamazepine blijft ongeveer gelijk.
- De gemiddelde jaarscore tobramycine is sinds de invoering van humaan serum als matrix sterk gedaald.

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Voorlopige conclusies

- Oorzaken teruglopen tobramycine jaarscores:
 - Wel/niet corrigeren tegen KKGt controlesera?
 - Kwaliteit assay (TDx per is 2009 uitgefaseerd)?
 - Kwaliteit matrix (gepoold restmateriaal van 12 weken zwangere vrouwen die geen geneesmiddelen gebruiken)?

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie

skml

Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Voorlopige conclusies

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

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Vervolg

- In 2009 is een X-ling studie uitgevoerd met nortriptyline en clozapine
- Deze resultaten worden verwerkt
- Geen initiatieven tot het uitvoeren van X-ling studies op de manier zoals beschreven i.v.m. de enorme arbeidsintensiviteit
- Aangezien met lichaamsvreemde stoffen wordt gewerkt wellicht eerder denken aan parallelle tests met verschillend type matrix

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Met dank aan

- Niels Boone
- Anneke Harteveld
- Jaco Eerland
- Rob Janssen
- Aldie Kuypers

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek

Dank voor uw aandacht

KKGT

Stichting Kwaliteitsbewaking Klinische
Geneesmiddelanalyse en Toxicologie



*Sectie van de Stichting Kwaliteitsbewaking
Medische Laboratoriumdiagnostiek*

