

| Algemeen                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Therapeutische groep:    | Anti-epileptica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Merknaam:                | Depakine, Orfiril, Propymal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Bepalingsfrequentie:     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Standaard: afhankelijk van gebruikte analysemethode: <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Valproïnezuur immuno-assay: dagelijks</b><br/><i>Monster dient op dag van bepaling uiterlijk om 12:00 uur gearriveerd te zijn bij het Algemeen Klinisch Laboratorium</i></li> <li><b>Valproïnezuur en valproïnezuur vrije fractie LC-MS/MS: 2x per week op dinsdag en vrijdag</b><br/><i>Monster dient op dag van bepaling uiterlijk om 07:30 uur gearriveerd te zijn bij het Algemeen Klinisch Laboratorium</i></li> </ul> </li> <li>CITO en buiten openingstijden: alleen na overleg tussen arts en apotheker</li> </ul> |
| Doorlooptijd rapportage: | Uitslagen zijn bekend op einde dag van analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| CTG-code:                | 072840                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Analysemethode:          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Immuno-assay (totale hoeveelheid)</li> <li>LC-MS/MS (totale hoeveelheid + vrije fractie)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Kwaliteitssysteem:       | ISO 15189 (M329): <ul style="list-style-type: none"> <li>Valproïnezuur immuno-assay: KF.TDM.03</li> <li>Valproïnezuur + valproïnezuur vrije fractie LC-MS/MS: KF.TDM.02</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Opmerking:               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Aanvraag specificaties |                                                                                                                                                                                               |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Materiaal:             | Plasma (EDTA-buis, Labcode: BVEAJ)                                                                                                                                                            |
| Minimum hoeveelheid:   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Voor totale hoeveelheid (immunoassay): 1 ml</li> <li>Voor vrije fractie (LC-MS/MS): <b>LET OP!</b> minimaal 1,5 ml plasma, of ultrafiltraat</li> </ul> |
| Afname tijd:           | 8.00 uur ( <b>dalspiegel</b> , vlak voor de volgende gift)                                                                                                                                    |
| Bewaarconditie:        | 4°C (koelkast)                                                                                                                                                                                |
| Verzendconditie:       | kamertemperatuur                                                                                                                                                                              |
| Aanvraagformulier:     | <a href="https://ziekenhuisapothek.catharinaziekenhuis.nl/aanvraagformulieren/">https://ziekenhuisapothek.catharinaziekenhuis.nl/aanvraagformulieren/</a>                                     |

| Referentiewaarden<br>(milligram/L)        | Therapeutisch | Toxisch |
|-------------------------------------------|---------------|---------|
| Epilepsie                                 | 50 – 100      | > 150   |
| Acute fase<br>stemmingstabilisator        | 80 – 120      |         |
| Onderhoud<br>stemmingstabilisator         | 60 - 80       |         |
| Epilepsie vrije fractie<br>valproïnezuur* | 4 - 15        | > 15    |

## Achtergrond informatie

- Bepaling wordt geadviseerd in de volgende situaties:
  - Als beoogde effect uitblijft/toename aanvalsfrequentie
  - Informatie over therapietrouw
  - Bij onacceptabele/toenemende bijwerkingen
  - Na dosiswijziging
  - Bij geneesmiddelinteracties (m.n. CYP2C9 remming/inductie)
  - Bij nier/leverfunctie stoornis
  - Bij diarree (langer dan 48 uur)
  - Bij wijziging toedieningsweg/ toedieningsvorm.
- \* Bepaling vrije fractie (niet-eiwitgebonden) wordt geadviseerd in de volgende situaties:
  - Onverwachte toxische effecten, terwijl de totaal concentratie valproïnezuur binnen de therapeutische referentiewaarden valt
  - Hypo-albuminemie (serumalbuminegehalte lager dan 30 g/l)
  - Bij comedatie die sterk aan albumine bindt (o.a. fenytoïne)
  - Bij ernstige nierfunctiestoornis (uremie)/hemodialyse
  - Bij ernstige (chronische) leverfunctiestoornissen
  - Bij ouderen/zwangeren/neonaten
- Farmacogenetica (CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6)
- In de lever wordt ong. 10% gemetaboliseerd door CYP2C9, CYP2C19 en CYP2A6; ong. 50% wordt geglucuronideerd en 30-40% wordt via  $\beta$ -oxidatie gemetaboliseerd. De metabolieten worden voornamelijk met de urine uitgescheiden.
- Er is een zwakke relatie tussen dosis, concentratie en effect. Het optreden van sommige bijwerkingen is wel concentratie afhankelijk. TDM kan gebruikt worden om bij een individuele patiënt een referentiespiegel te bepalen voor de effectiviteit (individuele streefwaarde!)
- Dalspiegel bepalen wordt aangeraden vanaf een dosering van 35 mg/kg/dag
- De steady state concentratie wordt bereikt na ca. 5-7 dagen bij constante dosering.

## Bronnen

- TDM-richtlijn Valproïnezuur Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (<http://tdm-monografie.org/> )
- Richtlijn bipolaire stoornissen. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, versie, 2015.
- Krasowski MD. (2011). Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Medications, Novel Treatment of Epilepsy, 2011: ISBN: 978-953-307-667-6, InTech.
- Wallenburg E, Klok B, de Jong K et al. Monitoring protein-unbound valproic acid serum concentrations in clinical practice. Ther Drug Monit 2017; 39: 269-272

## Versiebeheer

|           |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Versie 01 | Dec 2021 | 1e versie monografie opgesteld in ISO 15189 format                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Versie 02 | Mrt 2023 | Update monografie n.a.v. ISO 15189 accreditatie: <ul style="list-style-type: none"><li>• Aanlevertijd monsters opgenomen</li><li>• Doorlooptijd rapportage opgenomen</li><li>• Verwijzing naar Kwaliteitssysteem opgenomen ISO 15189 (M329),<ul style="list-style-type: none"><li>○ immuno-assay: KF.TDM.03</li><li>○ vrije fractie middels LC-MS/MS: KF.TDM.02</li></ul></li><li>• Hyperlink naar Aanvraagformulier TDM en Toxicologisch onderzoek toegevoegd</li></ul> |

|           |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Kop Versiebeheer opgenomen</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Versie 03 | Juni 2023 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Kopje 'Analysemethode' als volgt verduidelijkt:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Immuno-assay (totale hoeveelheid)</li> <li>LC-MS/MS (totale hoeveelheid + vrije fractie)</li> </ul> </li> <li>Minimum hoeveelheid materiaal voor 'vrije fractie (LC-MS/MS)' toegevoegd.</li> </ul>  |
| Versie 04 | Okt 2023  | N.a.v. beoordeling externe documentatie de toxische grens van valproïnezuur vrije fractie aangepast van >25 naar >15.                                                                                                                                                                                                                                         |
| Versie 05 | Apr 2025  | Bepalingsfrequentie valproïnezuur en valproïnezuur vrije fractie LC-MS\MS gewijzigd van 2x per week op dinsdag en donderdag naar 2x per week op dinsdag en vrijdag.                                                                                                                                                                                           |
| Versie 06 | Jan 2026  | <p>Onder kop 'Achtergrond informatie de volgende bullet toegevoegd onder 'Bepaling <u>vrije fractie</u> (niet-eiwitgebonden) wordt geadviseerd in de volgende situaties:'</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Onverwachte toxische effecten, terwijl de totaal concentratie valproïnezuur binnen de therapeutische referentiewaarden valt</li> </ul> |