



INTOXICATIE MET CARBAMAZEPINE: snel of zeker meten?

Daan Touw, Erik Wilms en
Sandra de Graaf
Apotheek Haagse Ziekenhuizen
s.degraaf@ahz.nl

Inleiding

Naar aanleiding van een recente intoxicatie met onder andere carbamazepine is er een beknopt onderzoek verricht naar de bepaling van carbamazepine met behulp van diverse immunoassay's versus de bepaling van carbamazepine en de metabolieten carbamazepine-epoxide en dihydroxy-oxcarbazepine met behulp van HPLC. Hieronder volgt een korte beschrijving van de casus en de resultaten.

Ziektegeschiedenis

Een 37-jarige man werd thuis in coma aangetroffen. Hij was de laatste drie dagen niet gezien en had waarschijnlijk drie dagen tevoren een tentamen suïcide met medicatie en alcohol gepleegd. De patiënt was manisch-depressief en bekend met suïcidaal gedrag en had een onbekende hoeveelheid van zijn medicatie, bestaande uit carbamazepine

en clomipramine, ingenomen. Bij opname was hij comateus, pupillen wijd en niet reagerend op licht, bloeddruk 100/50 mmHg, een pols van 82/min, een zuurstofsaturatie van 100% en metabool acidotisch. In het abdomen (de buik) was spaarzame peristaltiek te horen. De carbamazepine spiegel (gemeten met een immunoassay) bedroeg 14,8 mg/l. Voor carbamazepine wordt een therapeutische range aangehouden van 4 - 10 mg/l; ernstige bijwerkingen zijn gesignaleerd bij spiegels > 12 mg/l, coma bij spiegels > 18 mg/l. De clomipramine spiegel was 0,6 mg/l, de desmethyl-clomipramine spiegel bedroeg ca. 0,3 mg/l (toxisch som > 0,6 mg/l). Voorts werd een nordazepam van 0,4 mg/l gemeten (therapeutisch 0,2 - 0,8 mg/l).

De patiënt was sterker gesedeerd dan op grond van de carbamazepine-, clomipramine- en nordazepam spiegel te verwachten viel en had een pijnlijke buik. Naast andere diagnostiek (zoals CT-scan van de buik en het hoofd) werd er aan-

vullend onderzoek verricht op ons laboratorium.

Behandeling van de aanvraag

Bij de eerste aanvraag is carbamazepine m.b.v. de Axsym bepaald, daarnaast is het monster alkalisch geëxtraheerd voor een screening op STIP. Bij deze screening werd, naast clomipramine en nordazepam, carbamazepine en zijn metabolieten carbamazepine-epoxide en dihydroxy-oxcarbazepine aangetoond.

De carbamazepine en carbamazepine-epoxide pieken waren overladen en derhalve niet te kwantificeren. De carbamazepine-epoxide werd geschat op mogelijk groter dan 7 mg/l (therapeutisch 0,4 - 3 mg/l). Niet eerder werd een dermate hoge dihydroxy-oxcarbazepine aangetroffen bij een patiënt die wordt behandeld met carbamazepine.

Gedurende een aantal dagen is de carbamazepine spiegel gevolgd. Hierbij zijn de monsters afwisselend met behulp van de Axsym en de Flx gemeten (firma Abbott), omdat

Tabel 1: gebruikte immunoassay's

Methode	Reagens	Apparatuur	Specificatie	
			kruisreactiviteit carba-epoxide (%)	KR dihydroxyoxcarba (%)
I	Abbott	Abbott, TDxFlx	24%12% (10/100 mg/l)	niet bekend
II	Abbott	Abbott, Axsym	*)	niet bekend
III	Syva, Emit 2000	Ilab-500	0% (50 mg/l)	niet bekend
IV	Roche	Roche, Cobas Integra	21,4% (15 mg/l)	niet bekend

*) Abbott formuleert het als volgt:

De kruisreactiviteit is getest voor carbamazepine-10,11-epoxide door het concentratieverschil te meten tussen monsters die zowel carbamazepine als de metaboliet bevatten en monsters die alleen carbamazepine bevatten. Wanneer er gemeten wordt aan de onder- en bovenkant van de therapeutische range (3 - 16 mg/l), geeft carbamazepine-epoxide met een concentratie van 3 mg/l een concentratieverandering die kleiner of gelijk is aan 2,5 mg/l. Ons inziens is de kruisreactiviteit dus $\leq 80\%$ (nl 2,5/3).

Tabel 2: resultaat

Dag	HPLC (mg/l)			Immunoassay, Carbamazepine (mg/l)			
	Carba	Carba-epox	DiOHcarba	Methode I	Methode II	Methode III	Methode IV
1					14,8		
2	9,5	17,5	11,5	13,0	15,6	12,2	15,6
3	7,0	5,6	8,8	9,5			
4	7,9	2,8	6,9	8,5	9,3	8,2	8,5
6	7,4	0,8	3,3		9,0	8,4	8,1
13	3,2	0,3	0,6		3,1		

de Axsym reagentskit tijdelijk niet leverbaar was. Het tweede monster is m.b.v. beide methodes gemeten. Opvallend was dat m.b.v. de Flx een lagere spiegel gemeten werd dan m.b.v. de Axsym. Dit zou mogelijk veroorzaakt kunnen worden door verschil in kruisreactie van het antilichaam in beide reagentia voor carbamazepine-epoxide en dihydroxy-oxcarbazepine. Daarom is besloten deze componenten te kwantificeren m.b.v. een gevalideerde HPLC-methode en de monsters bij collegae m.b.v. andere immunoassay's te laten bepalen, om na te gaan of de kruisreactiviteit voor beide componenten bij de diverse immunoassays erg verschillend is. In tabel 1 staan de gebruikte methodes weergegeven, in tabel 2 de resultaten.

Uit tabel 2 valt op te maken dat alle immunoassays een mate van kruisreactiviteit hebben voor de metabolieten. Syva geeft aan dat de kit een cross reactivity van 0% heeft voor carbamazepine-epoxide, maar de afwijking t.o.v. de HPLC methode wijst erop dat één van de metabolieten met het antilichaam reageert. Uit bovenstaand overzicht kunnen we zien dat er naast carbamazepine bij deze patiënt een aanzienlijke stapeling van het carbamazepine-epoxide en dihydroxy-oxcarbazepine is ontstaan. Deze metabolieten worden normaliter snel door de nieren geklaard. Bij onze patiënt ontstond nierfalen door het wegvallen van voldoende bloeddruk, waardoor

de metabolieten minder snel geklaard werden en deze zich gingen ophopen. Vanaf de derde dag is met continue veno-veneuze hemodialyse gestart en verdwenen de metabolieten door het dialyseren vrij snel. Doordat bij de patiënt tal van complicaties ontstonden, zoals langdurige obstipatie, nierfalen, pancreatitis, leverfalen en stollingsproblemen, heeft de patiënt de intoxicatie uiteindelijk niet overleefd.

Conclusie:

De verschillen in de gevonden carbamazepinespiegels gemeten met de vier immunoassay's zijn groot in aanwezigheid van hoge concentraties carbamazepine metabolieten zoals in het monster op dag 2 van deze intoxicatie. Bij routinematige bepaling van carbamazepine in het kader van Therapeutic Drug Monitoring is de bijdrage van de metabolieten aan de carbamazepinespiegel niet zo relevant, aangezien de concentratie van de metabolieten doorgaans vrij laag is. In het geval van carbamazepine-intoxicaties kunnen de spiegels van de metabolieten wel degelijk relevant zijn, aangezien deze kunnen bijdragen aan het toxicologisch effect. Bepaling van de metabolieten is bij deze casus van belang geweest, omdat mede hierdoor het klinisch beeld van de patiënt kon worden verklaard. In geval van carbamazepineintoxicaties waarbij sprake is van nierfalen verdient het derhalve de voorkeur om carbamazepine en zijn metabolieten

met behulp van een specifieke bepalingsmethode te kwantificeren.

Dank

De medewerkers van de laboratoria van het TweeSteden Ziekenhuis in Tilburg (methode III) en het Academisch Ziekenhuis Maastricht (methode IV) worden bedankt voor het uitvoeren van een deel van de analyses.