



Opgemerkt

KWALITEITSBEWAKING PRIMIDON-ANALYSE

Het anti-epilepticum primidon (mysoline^R) wordt minder vaak toegepast dan andere anti-epileptica zoals fenytoïne, fenobarbital, valproïnezuur en carbamazepine. Dit was voor de KKGT aanleiding om primidon jaarlijks aan slechts twee anti-epilepticum testsera toe te voegen. Uit de rapportage blijkt dat nog altijd 30 laboratoria primidon bepalen, waarbij 8 laboratoria gebruik maken van de TDx-methode.

Onze laatste score, 114% in AE-test B '91, viel behoorlijk tegen en behoefde een nadere bestudering, temeer omdat deze waarde met de alom gewaardeerde TDx-methode gerealiseerd was. N.B. een directe meting na calibratie en met controle waarden van 101,0% (L), 102,1% (M) en 101,5% (H). De betreffende test werd nogmaals geanalyseerd naast het blanco serum van de KKGT (matrix-effect) en het AE referentie serum '91 van de KKGT (cross-reactiviteit). Er werd geen matrix-effect waargenomen

en zowel voor test B '91 als voor referentie '91 werd te veel primidon teruggevonden; beide 111%. Kennelijk is er sprake van cross-reactiviteit van een of meerdere andere anti-epileptica. Op zich geen nieuwe ontdekking want de firma meldt reeds in de beschrijving van de primidon-bepaling onder andere de volgende cross-over reacties:

carbamazepine	max 0,5%
carbamazepine-epoxide	max 0,5%
ethosuximide	max 0,5%
fenytoïne	max 0,5%
valproïnezuur	max 0,5%
fenobarbital 10 mg/l	-
fenobarbital 100 mg/l	0,8%
fenobarbital 500 mg/l	0,5%

Wij hadden nooit rekening gehouden met deze cross-reacties en dus zou een eventuele invloed hiervan in onze resultaten van voorgaande testen waarneembaar moeten zijn. In tabel 1 zijn de waarden en resultaten van de laatste vijf AE-testen, waar primidon aan toegevoegd was, vermeld. De Apotheek Haagse Zkhs waarden, de gemiddelden en de variatie coëfficiënten van de TDx methode geven geen aanleiding te veronderstellen dat TDx gebruikers hun primidon waarden hebben gecorrigeerd.

	B 89	F 89	C 90	F 90	B 91
carbamazepine	3,02	13,86	11,44	9,66	2,8
carba-epoxide	0,69	3,47	2,71	0,8	1,2
ethosuximide	127,5	19,76	14,65	76,99	57
fenytoïne	9,58	33,78	28,73	8,19	16
valproïnezuur	18,56	75,83	63,85	77,16	72
fenobarbital	63,65	10,93	52,99	7,91	51,5
primidon	3,71	9,9	5,13	8,54	6,06
X _{AHZ}	118%	96%	107%	102%	114%
X _{TDx}	117%	99%	107%	100%	108%
X _{TOT}	108%	100%	100%	100%	104%

Het is opvallend dat ons resultaat (en ook het gemiddelde van de TDx-methode!) hoger is dan de theoretische waarde (en ook hoger dan het totale gemiddelde) indien de fenobarbital concentratie hoger is dan 50 mg/l. Met behulp van de t-toets is berekend dat de de TDx-methode een systematische fout heeft voor de testen B '89, C '90 en B '91; d.w.z. dat de theoretische waarde niet in het betrouwbaarheidsinterval van de gemiddelde TDx-waarde valt.

De door de firma vermelde cross-activiteiten zijn ruim te interpreteren en sluiten een bijdrage van andere anti-epileptica naast fenobarbital niet uit. Uitgaande van de maximale cross-over van de eerste 5 anti-epileptica en van de cross-overs van fenobarbital, kunnen de volgende waarden voor primidon (in % t.o.v. de theoretische waarde) gevonden worden.

	B 89	F 89	C 90	F 90	B 91
max 0,5% AE 's	121%	107%	112%	110%	112%
0,5% fenobarb	109%	101%	105%	100%	104%
0,8% fenobarb	114%	101%	108%	101%	107%

Het is van belang te weten welk anti-epilepticum in welke mate verantwoordelijk is voor de cross-over. Immers 20% van de ingenomen primidon wordt in het lichaam omgezet in fenobarbital. Derhalve is fenobarbital altijd in patiëntmonsters aanwezig. De bijdrage van een anti-epilepticum kan in het geval dat de concentratie lager is dan 20 mg/l verwaarloosd worden

(0,5% cross-over bij 20 mg/l geeft 0,1 mg/l primidon). De cross-over van carbamazepine en carbamazepine-epoxide is daarom niet nader onderzocht. De cross-over van de overige anti-epileptica is gemeten aan de hand van verschillende patiëntmonsters waarin slechts 1 anti-epilepticum aanwezig was.

Anti-epilepticum	waarde mg/l	cross- over	Anti-epilepticum	waarde mg/l	cross- over
Ethosuximide	34	-	Fenobarbital	9,5	-
	74	0,05%		12	-
Fenytoïne	26	-		21	0,3%
	27	-		23	0,4%
	30	-		28	0,4%
Valproïnezuur	39	-		31	0,6%
	58	-		37	0,3%
	66	-			
	80	0,04%			
	89	0,02%			

Conclusie:

De cross-activiteit van carbamazepine, carbamazepine-epoxide, fenytoïne, ethosuximide en valproïnezuur bij de primidon bepaling m.b.v. de TDx-methode is te verwaarlozen en zou mijns inziens zelfs kleiner dan 0,05% verondersteld mogen worden.

Daarintegen dient wel rekening gehouden te worden met de cross-activiteit van fenobarbital. Uitgaande van het criterium dat de gemeten concentratie

maximaal 10% mag afwijken van de werkelijke waarde, dient een met de TDx gemeten primidon waarde gecorrigeerd te worden voor de cross-activiteit van fenobarbital indien de concentratie verhouding fenobarbital/primidon groter is dan 15.

Corrie Haring,
Laboratorium Apotheek Haagse
Ziekenhuizen