



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Algemeen

Carbamazepine wordt voornamelijk toegepast als anticonvulsivum bij de behandeling van epilepsie. Daarnaast wordt het o.a. gebruikt bij postherpetische neuralgie, als stemmingsstabilisator bij depressieve en manische perioden en bij het alcoholabstinentiesyndroom. De werking is gebaseerd op reductie van excitatiemechanismen van neuronen op verschillende niveaus (reductie van de Na⁺- en K⁺-permeabiliteit van neuronen en de Na⁺-instroom in neuronen).

Toxische effecten kunnen worden verwacht vanaf een dosis van 10 mg/kg en vanaf een plasmaconcentratie van 10-15 mg/l bij volwassenen. Bij kinderen tussen de 1 en 12 jaar kunnen reeds bij lagere plasmaconcentraties intoxicatieverschijnselen optreden. Bij chronische toediening kan de toxiciteit mede veroorzaakt worden door carbamazepine-epoxide.

Preparaten:

Carbamazepine, Carbymal, Tegretol.

Synoniemen

Geen opmerkingen.

Toxische dosis

Therapeutische concentraties: [4]

- totaal: 4-10mg/l (epilepsie) en 4-12mg/l (bipolaire stoornis, afhankelijk van fase van behandeling) bij 9-12mg/L kunnen effecten op het centraal zenuwstelsel (o.a. ataxie) of braken worden gezien. [5]

- vrije fractie: 1-2,5mg/l (epilepsie)

Toxische concentraties: [5]

>10mg/l lichte intoxicatie

>20mg/l matige intoxicatie

>30mg/l ernstige intoxicatie

Toxische dosis:

> 20mg/kg [8]

Kinetiek

Absorptie

Carbamazepine wordt langzaam maar vrijwel volledig geabsorbeerd (70-90%) na orale toediening. In de absorptie van carbamazepine kan grote interindividuele variatie optreden door stapeling in het lumen van de dunne darm. Bij een overdosering kan de absorptie van carbamazepine vertraagd zijn ten gevolge van afname van de darmperistaltiek door de anticholinerge werking van carbamazepine. Bij inname van een grote hoeveelheid tabletten met gereguleerde afgifte kan de absorptie verder vertraagd zijn, mede door vorming van farmacobezoars (samenklontering van tabletten) in het maag-darmkanaal waaruit carbamazepine langzaam vrijkomt voor absorptie. [5]



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Tmax

Piek plasmaconcentratie wordt na 2-24 uur bereikt. [4,5]

- vloeibare vorm: 2 uur
- normale tablet: 4-12 uur
- tablet MGA: 24 uur

Maximale concentraties worden bij overdoseringen soms pas gezien 72 uur na ingestie van conventionele tabletten of 96 uur na ingestie van preparaten met een gereguleerde afgifte. Ook kunnen carbamazepine concentraties fluctueren na ingestie van zeer grote hoeveelheden tabletten met gereguleerde afgifte in combinatie met inadequate absorptieverminderende maatregelen. [5]

Vd

Bij chronisch gebruik van carbamazepine worden in de literatuur verdelingsvolumes gevonden van:

- volwassenen: 0,8 - 1,9 l/kg [4,5]
- kinderen : ca. 1,2 - 3,5 l/kg [5]

Bij overdosis bedraagt de Vd ongeveer 3 l/kg

eiwitbinding

De plasma-eiwitbinding bedraagt 70-80%. De farmacologisch actieve metaboliet carbamazepine-10,11-epoxide (CBZE) is voor ongeveer 50% eiwitgebonden. [4,5,8] Na overdosering kan het percentage van ongebonden carbamazepine in serum stijgen (een vrije fractie tot 43% bij een ernstige intoxicatie is beschreven). [5,8]

eliminatie

In de lever vindt metabolisering plaats tot diverse metabolieten. Carbamazepine heeft één klinisch relevante actieve metaboliet: carbamazepine-10,11-epoxide (concentratie in plasma ten opzichte van carbamazepine 10-40%). Carbamazepine ondergaat een enterohepatische kringloop. Carbamazepine wordt voor ongeveer 72% via de urine en voor 28% via de feces uitgescheiden. [4,5]

Halfwaardetijd

De $t_{1/2}$ na eenmalige toediening is ongeveer 30-36 uur [5], bij chronisch gebruik (steady state) is deze afgenomen en kan variëren van circa 5-26 uur als gevolg van auto-inductie van het metabolisme (CYP3A4). Auto-inductie is al na 3 weken van gebruik relevant en volledig binnen 5 weken. Deze enzyminductie lijkt dosisafhankelijk te zijn. [5] De $t_{1/2}$ bij kinderen in steady state is circa 6-12 uur. [6] De $t_{1/2}$ van de epoxide metaboliet is ongeveer 6 uur. [4] De halfwaardetijd bij een overdosis is moeilijk in te schatten. Door dosis-afhankelijke auto-inductie kan deze verkort zijn, met name (maar niet alleen) bij chronische gebruikers (schatting: ongeveer 24 uur). De halfwaardetijd kan ook verlengd zijn (schatting tot ongeveer 39 uur) bijv. bij niet-chronische gebruikers, omdat auto-inductie dan nog niet is opgetreden. Ook door verlengde absorptie en verminderde eliminatie (bijv. door bezoarvorming) kan de halfwaardetijd oplopen. Tot slot dient men nog rekening te houden met co-medicatie die zowel het metabolisme kunnen induceren als inhiberen." [5,8]



Klinisch beeld

- plasmaspiegel >10 mg/l
ataxie (coördinatiestoornis), slaperigheid, nystagmus, urineretentie, verminderde darmperistaltiek.
- plasmaspiegel >15 mg/l:
hallucinaties, opwinding, tachycardie, dyskinesie, dystonie, hypotensie, myoclonie, ECG-afwijkingen (verlenging QRS), hyponatriëmie, hypocalciëmie
- plasmaspiegel >25 mg/l:
ileus, ademhalingsdepressie, convulsies, coma.

Differentiaaldiagnose

Geen opmerkingen.

Bloedspiegelbepaling

Benodigd voor het bepalen van de carbamazepineconcentratie:

<i>medium</i>	:	<i>0,5 ml serum</i>
<i>methode</i>	:	<i>diverse immunoassays, HPLC</i>
<i>bepalingsduur</i>	:	<i>ca. 20 min.</i>
<i>therapeutische waarden</i>	:	<i>4 - 12 mg/l</i>
<i>toxische waarden</i>	:	<i>> 10 mg/l</i>

- *Het is raadzaam om een tweede en evt. volgende concentratiebepalingen te doen enkele uren na de eerste, i.v.m. een te verwachten stijging van de plasmaspiegel ook als de initiële spiegel binnen de (sub)therapeutische range valt. [7]*

Overige diagnostiek

Geen opmerkingen.

Therapie

1. Carbamazepine-therapie stoppen.
Observatie van de ademhaling en cardiale functie is gewenst.
Controleer bloed, electrolyten en leverenzymen.
2. *Absorptievermindering*
Maagspoelen (zinvol tot ca. 1 uur na ingestie) gevolgd door herhaaldelijk toedienen van actieve kool en laxeren met natriumsulfaat (tabel 1.). Bij sufheid, cave aspiratie, eerst intuberen.
Carbamazepine kan de maaglediging remmen. Herhaaldelijk toedienen van actieve kool is geïndiceerd. Actieve kool absorbeert de carbamazepine die een enterohepatische kringloop doorloopt en kan gevormde bezoars doen afnemen. [7]
3. *Eliminatieversnelling*



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Dialyse kan overwogen worden bij ernstige intoxicaties en/of bij contra-indicaties voor herhaaldelijke toediening van actieve kool. Intermitterende hemodialyse is dan eerste keus, alternatief is CVVH indien intermitterende hemodialyse niet beschikbaar is.

Dialyse wordt aanbevolen bij:

- Refractaire convulsies.
- Levensbedreigende ritmestoornissen.

Dialyse wordt overwogen bij:

- Bij EMV-daling of ademhalingsdepressie waarvoor mechanische ventilatie nodig- of te verwachten is.
- Wanneer toxiciteit persisteert, met name wanneer carbamazepine concentraties stijgen of verhoogd blijven, ondanks ondersteunende maatregelen en herhaald toedienen van actieve kool. [8-10]

De EXTRIP werkgroep [8] noemt in zijn advies bewust geen cutt-of waarde, omdat dit discutabel is en het klinisch beeld hier niet altijd mee correleert. In het artikel van Drick [9] suggereert men dialyse te overwegen >20 mg/l.

Dialyse kan gestaakt worden bij evidente klinische verbetering en/of bij een carbamazepineconcentratie <10 mg/l. [8]

4. *Symptoombestrijding*

Convulsies kunnen met midazolam, lorazepam of diazepam worden bestreden (tabel 1.), bij onvoldoende resultaat in overleg/samenwerking met anesthesist/IC evt. met propofol of barbituraten [10].

Corrigeer vocht- en electrolytenbalans indien nodig.

Bij shock kan dopamine geïndiceerd zijn.

Bij acute hypotensie kan norepinefrine of dopamine geïndiceerd zijn naast fluid-challenges. [8]

Bij een ademhalingsdepressie eventueel kunstmatige beademing toepassen.

5. *Overig*

Voor ontslag na een ernstige intoxicatie dient het bloedbeeld te worden gecontroleerd

tabel 1. doseerschema geneesmiddelen

geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	dosering	bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12	50 g (1 flacon)	evt. om de 6 uur 20 g
	< 12	25 g (½ flacon)	
	< 4	12,5 g (¼ flacon)	
Natrium sulfaat	> 12	30 g	concentratie drank 1 g = 10 ml
	< 12	1 g per levensjaar	
Midazolam of lorazepam of diazepam		Geen i.v. toegang: nasaal 2.5mg in elk neusgat of buccaal 10mg Bij i.v. toegang: midazolam	Zo nodig na 5 min herhalen



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

10mg of lorazepam 4mg of
diazepam 10mg

Auteurs

FGA Jansman, ziekenhuisapotheker, Isala klinieken, Zwolle
Dr H Kieft, internist-intensivist, Isala klinieken, Zwolle
Drs. YEB Sensen, AIOS interne geneeskunde met aandachtsgebied o.a. klinische farmacologie, Radboudumc Nijmegen (revisie 2018)

Literatuur

- 1 Ellenhorn MJ. Medical Toxicology. 2 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997:597-9.
- 2 Meulenbelt J, de Vries I, Joore JCA. Behandeling van acute vergiftigingen. 1 ed. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1996:109-12.
- 3 WINAp. Informatorium Medicamentorum 2003. Den Haag: KNMP, 2003:212-3.
- 4 Kennisbank (KNMP), geraadpleegd in mei 2017.
- 5 Vergiftigingen.info
- 6 Kinderformularium (Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK)), geraadpleegd in mei 2017.
- 7 Patel VH, Schindlbeck MA, Bryant SM. Delayed elevation in Carbamazepine concentrations after overdose: a retrospective poison center study. American Journal of Therapeutics 20, 2013:602-606.
- 8 Ghannoum M, Yates C, Galvao TF, Sowinski KM, VO THV, Coogan A, Gosselin S, Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS. Extracorporeal treatment for carbamazepine poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. Clinical Toxicology 52, 2014:993-1004.
- 9 Drick N, Patecki M, Arelin V, Schmidt JJ, Wahl O, Kielstein JT. Erfolgreiche Hämodialyse bei lebensbedrohlicher Carbamazepinintoxikation. Vorstellung neuer Leitlinien anhand Fallberichts. Med Klin Intensivmed Notfmed 2015;110:551-554.
- 10 NIV richtlijn intoxicaties (versie december 2017).

Bijlagen

Geen bijlagen.

Revisie

26 april 2004: Klinisch beeld en Therapie

21 mei 2011:

- therapeutische waarden : 4,5 - 12 mg/l
- toxische waarden : > 12 mg/l

14 maart 2018:



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

toxische dosis (therapeutische en toxische concentraties), kinetiek (absorptie, T_{max} , V_d , eiwitbinding, eliminatie, halfwaardetijd), bloedspiegelbepaling, therapie (eliminatieversnelling, symptoombestrijding), literatuur.