



THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers - Commissie Analyse & Toxicologie

Cotinine

| | |
|-------------------|--|
| Geldt voor: | Patiënten die gescreend worden op roken, met name voorafgaand aan een hart- (HTx) of longtransplantatie (LTx) |
| Monstermateriaal: | EDTA-buis; bepaling in plasma Urine opvangcontainer; bepaling in urine |
| Afnametijdstip: | Niet van toepassing; detectie is mogelijk tot 3-4 dagen na laatste sigaret ^[1] |
| Bewaarcondities: | Koelkast (2-8°C), serummonsters zijn gedurende 6 dagen stabiel bij 2-8°C en minimaal 6 maanden bij -20°C ^[2] , urinemonsters zijn stabiel gedurende 30 uur bij kamertemperatuur en tot wel 10 jaar bij -20°C ^[1] . |
| Inzending: | Klinisch Farmaceutisch Laboratorium |
| Interpretatie: | Cotinine concentratie ^[3,4] : |

| Matrix | Niet-rokers | Meerokers | Rokers |
|----------------|-------------|-----------|---------|
| Plasma (ng/ml) | < 1 | 1-10 | > 10-15 |
| Urine (ng/ml) | < 10 | 10 - 100 | > 200 |

Deze referentiewaarden zijn een samenvatting van gepubliceerde waarden. Het onderscheid tussen niet-rokers en meerokers is soms lastig te maken ^[3].

Inleiding

Cotinine is de belangrijkste primaire metaboliet van nicotine en wordt vaak gebruikt als biomarker voor de blootstelling aan nicotine ^[5]. Bij patiënten die een hart- of longtransplantatie ondergaan is roken een exclusiecriteria voor transplantatie ^[6]. Stoppen met roken is vereist om beschadiging van het (nieuwe) pulmonaire vaatbed en de kans op reëctie te verkleinen.

Om de blootstelling aan tabaksrook te meten is nicotine minder geschikt, omdat vanwege de lage concentraties in bloed. Ook maakt de relatief korte halfwaardetijd nicotine ongeschikt om blootstelling in het verleden aan te tonen. Daarnaast is de inter-individuele variatie in opname, metabolisme en eliminatie aanzienlijk ^[3].

Het voordeel van cotinine ten opzichte van nicotine als maat voor nicotine expositie is de langere halfwaardetijd. Verder is de concentratie in bloed en urine minder afhankelijk van het afnametijdstip, is de kinetiek lineair en direct gerelateerd aan nicotine blootstelling ^[5].

Doseringsrichtlijnen

Niet van toepassing.

Spiegelafname

Het afnametijdstip is in relatie tot tijdstip van blootstelling voor interpretatie van de uitslag niet van belang. Na stoppen met roken nemen de bloed- en urineconcentraties binnen 3 - 4 dagen af

naar waarden onder de afkapgrens voor roken ^[1].

Interpretatie resultaten

Bij het meten van cotinine concentraties wordt onderscheid gemaakt tussen niet-rokers, meerokers en rokers. Een typische plasma concentratie voor een roker is 300 ng/ml, welke overeenkomt met 24 mg nicotine per dag (> 20 sigaretten) ^[1].

Het is vrij lastig om goede grenswaarden vast te stellen om onderscheid te maken tussen roker en niet-roker of meeroker. Verschillende klinische studies hebben een optimale grenswaarde proberen vast te stellen, maar slechts enkelen hebben vervolgens de validiteit van de waarde onderzocht in de algemene populatie ^[3]. In een studie van Seccareccia et al is bij een groep van 3379 personen deze validiteit onderzocht. Zij vonden een gemiddelde cotinine serumconcentratie bij niet-rokers van 2,8 (\pm 21,7) ng/ml, bij meerokers van 4,4 (\pm 29,3) ng/ml en bij rokers van 277,3 (\pm 215,6) ng/ml. Bij de optimale combinatie van sensitiviteit (94,8%) en specificiteit (95,6%) hebben zij een grenswaarde vastgesteld van 15 ng/ml om rokers te onderscheiden van niet-rokers en meerokers ^[5].

Met de huidige grenswaarden, zoals weergegeven in de tabel kan vrij nauwkeurig onderscheid worden gemaakt tussen rokers en niet-rokers ^[3]. Uitzondering hierop zijn personen die worden behandeld met nicotine bevattende medicatie.

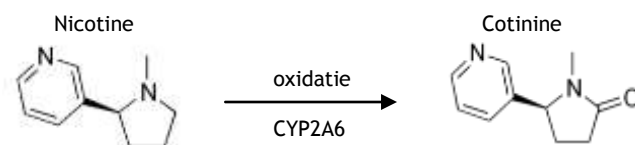
De cotinine concentratie in urine is afhankelijk van de nierfunctie, filtratiesnelheid en urine pH. Om te kunnen corrigeren voor verschillen in nierfunctie wordt aangeraden om ook creatinine in urine te bepalen ^[3].

Achtergrondinformatie

Nicotine is een alkaloïde afkomstig uit de gedroogde bladeren van de tabaksplant (*Nicotiana tabacum*). Het is een belangrijk bestanddeel van sigaretten (ca. 1,5% g/g) en is erg specifiek voor tabaksrook ^[3]. Bij het roken van één sigaret wordt ongeveer 1-2 mg nicotine opgenomen. Nicotine wordt snel geabsorbeerd door het lichaam, met name via de longen, maar het kan ook worden opgenomen in het maag-darmkanaal en via de huid. Het bindt aan de nicotine-acetylcholine-receptoren en leidt tot stimulatie van autonome ganglia en het centraal zenuwstelsel ^[4,7].

Nicotine ondergaat een uitgebreid oxidatief metabolisme in de lever voornamelijk via cytochroom P450 2A6 (CYP2A6). Ongeveer 70 - 80% wordt via C-oxidatie omgezet in de metaboliet cotinine en circa 10% wordt onveranderd uitgescheiden via de urine. Daarnaast ontstaan nog enkele andere metabolieten van nicotine, zoals nicotine-glucuronide, nicotine-1'-N-oxide en norcotinine die ook via de urine worden uitgescheiden. De halfwaardetijd in bloed is ongeveer 2-3 uur ^[1,3].

Cotinine wordt vervolgens verder gemetaboliseerd naar trans-3'-hydroxycotinine (via CYP2A6), maar ook cotinine-glucuronide, cotinine-N-oxide, norcotinine en trans -3'-hydroxycotinine-glucuronide ^[1,8]. Het wordt voor circa 10 - 15% onveranderd uitgescheiden via de urine. De halfwaardetijd in bloed is ongeveer 15 - 19 uur ^[1].



Figuur 1: metabolisme van nicotine naar cotinine



THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers - Commissie Analyse & Toxicologie

De halfwaardetijd is mogelijk verlengd in kinderen en neonaten (40 tot 60 uur), maar de literatuur is hier niet eenduidig over ^[3].

Blootstelling aan nicotine vindt voornamelijk plaats door roken en/of meeroken ^[4]. Ook het roken van een waterpijp resulteert in toegenomen cotinine plasma concentraties van circa 50 ng/ml ^[9]. Daarnaast komt nicotine voor in bepaalde voedingsmiddelen, zoals aubergine, aardappel, tomaat, bloemkool, paprika en zwarte thee. De hoeveelheden zijn echter zo laag dat voor de meeste mensen de nicotine inname via voedsel zeer gering is vergeleken met roken en dus klinisch niet relevant ^[1].

De bepaling van cotinine kan worden uitgevoerd in bloed (plasma of serum), urine, speeksel en zelfs haar en nagels ^[8]. Concentraties in urine zijn in het algemeen veel hoger dan die in plasma of speeksel, waardoor deze bepaling gevoeliger is bij een lage blootstelling. Verschillende analysemethoden zijn beschreven voor de bepaling van cotinine, zoals immunoassay, GC, HPLC maar ook GC-MS, LC-MS en LC-MS/MS ^[8,10].

Toxiciteit

Voor zover bekend is cotinine zelf niet schadelijk. Nicotine daarentegen is zeer toxisch; de acute letale orale dosis bij niet-rokende volwassenen bedraagt ca. 0,5-0,75 mg/kg lich.gewicht, hetgeen overeenkomt met 40-60 mg. Letale doses veroorzaken snel convulsies en de dood treedt in door perifere of centrale respiratoire paralyse of door hartinsufficiëntie.

Bij niet-rokende volwassenen kunnen de volgende vergiftigingsverschijnselen optreden: bleekheid, zweten, misselijkheid, speekselvloed, braken, buikkrampen, diarree, hoofdpijn, duizeligheid, visuele en akoestische afwijkingen, tremor, verwardheid, spierzwakte, tachycardie, aritmie, dyspneu, collaps, convulsies, uitputting, afwezigheid van neurologische reacties en ademhalingsinsufficiëntie.

Kinderen zijn bijzonder gevoelig voor vergiftiging met nicotine; na het opeten van tabaksproducten zijn braken, opwinding, misselijkheid, diarree, bleekheid, zwakte, ontbrekende reflexen en spiertrekkingen in de extremiteiten opgetreden ^[7].

Interacties

Aangezien nicotine en ook cotinine worden gemetaboliseerd via cytochroom P450 2A6 (CYP2A6), zullen inductoren en remmers van deze iso-enzymen invloed hebben op de plasma en/of urineconcentratie van cotinine.

Voorbeelden van geneesmiddelen die CYP2A6 induceren zijn: fenobarbiton, dexamethason en rifampicine. Voorbeelden van geneesmiddelen die CYP2A6 remmen zijn coumarines, nicotine, methosaleen, tranylcyromine, pilocarpine, menadion, miconazol, clotrimazol, ketoconazol, psoralen en metyrapon ^[1]. De invloed hiervan op de grenswaarde voor roker / niet-roker is niet bekend.

Farmacokinetische parameters

| Patiëntgroep | Cl (ml/min/kg) | Vd (l/kg) | t _{1/2} | eiwitbinding(%) | t _{max} (uur) | Ref |
|--------------|----------------|-----------|------------------|-----------------|------------------------|--------|
| Volwassenen | 0,13 | 0,6 | 17 | 0 - 6 | 6 [#] | [1,11] |

[#] Cotinine concentratie in urine is maximaal na 6 uur na de laatste blootstelling en blijft gedurende een halve dag op dit schijnbare plateau ^[1].



THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers - Commissie Analyse & Toxicologie

Literatuur

1. Bramer SL, Kallungal BA. Clinical considerations in study designs that use cotinine as a biomarker. *Biomarkers*. 2003;8(3-4):187-203.
2. Petersen GO, Leite CE, Chatkin JM, Thiesen FV. Cotinine as a biomarker of tobacco exposure: development of a HPLC method and comparison of matrices. *J Sep Sci*. 2010 Mar;33(4-5):516-21
3. Florescu A, Ferrence R, Einarson T, Selby P, Soldin O, Koren G. Methods for quantification of exposure to cigarette smoking and environmental tobacco smoke: focus on developmental toxicology. *Ther Drug Monit*. 2009 Feb;31(1):14-30. Review.
4. Centers for disease control and prevention (CDC). National report on human exposure to environmental chemicals. Cotinine. 15 november 2010. http://www.cdc.gov/exposurereport/data_tables/Cotinine_ChemicalInformation.html. Geraadpleegd 09-01-2012.
5. Seccareccia F, Zuccaro P, Pacifici R, et al. Serum cotinine as a marker of environmental tobacco smoke exposure in epidemiological studies: the experience of the MATISS project. *Eur J Epidemiol*. 2003;18(6):487-92.
6. Kastelijn EA, Zanen P, Ruven H, Cramer MJ, Lammers JW, van de Graaf E. Cotinine levels in serum and urine and %HbCO as exclusion criteria in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27(2S):S79
7. KNMP Kennisbank. Informatarium medicamentorum. Monografie Nicotine. <http://www.kennisbank.knmp.nl/index.asp>. Geraadpleegd: 09-01-2012.
8. Jacob P 3rd, Yu L, Duan M, Ramos L, Yturralde O, Benowitz NL. Determination of the nicotine metabolites cotinine and trans-3'-hydroxycotinine in biologic fluids of smokers and non-smokers using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: biomarkers for tobacco smoke exposure and for phenotyping cytochrome P450 2A6 activity. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2011 Feb 1;879(3-4):267-76.
9. Shafagoj YA, Mohammed FI, Hadidi KA. Hubble-bubble (water pipe) smoking: levels of nicotine and cotinine in plasma, saliva and urine. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2002 Jun;40(6):249-55.
10. Gabr RQ, Elsherbiny ME, Somayaji V, Pollak PT, Brocks DR. A liquid chromatography-mass spectrometry method for nicotine and cotinine; utility in screening tobacco exposure in patients taking amiodarone. *Biomed Chromatogr*. 2011 Oct;25(10):1124-31.
11. Benowitz NL, Lessov-Schlaggar CN, Swan GE. Genetic influences in the variation in renal clearance of nicotine and cotinine. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Aug;84(2):243-7.

Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: E.M.L. van Reij, ziekenhuisapotheker i.o. UMC Utrecht en E.M. van Maarseveen, ziekenhuisapotheker UMC Utrecht. Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, februari 2012