

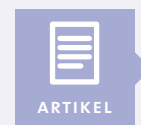
Carbamazepine en quetiapine: een onderbelichte, maar zeer relevante interactie

S. VAN DER GAAG, R.W. KUPKA, P.M. BET

SAMENVATTING Wij beschrijven een casus van het gelijktijdig gebruik van carbamazepine en quetiapine, met een zeer relevante interactie die aandacht behoeft. Deze combinatie wordt in de psychiatrie gebruikt, bijvoorbeeld bij een bipolaire stemmingsstoornis, maar ook binnen andere disciplines. Farmacotherapie is een van de hoekstenen van de behandeling van bipolaire stemmingsstoornissen. Daarbij worden vaak combinaties van medicijnen gebruikt. Carbamazepine, een anti-epilepticum dat ook werkzaam is als stemmingsstabilisator, en quetiapine, een antipsychoticum van de tweede generatie, worden beide aanbevolen in de multidisciplinaire richtlijn. Behalve bij monotherapie is combinatie van beide niet uitgesloten. Het is opvallend dat carbamazepine en quetiapine een sterke farmacokinetische interactie hebben met elkaar via het metaboliserende leverenzym, CYP3A4. Deze interactie heeft een factor 10 verlaging van de bloedspiegel van quetiapine tot gevolg. De consequentie hiervan is een mogelijk verlies van klinische effectiviteit van quetiapine.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)9, 794-797

TREFWOORDEN bipolaire stoornis, carbamazepine, combinatietherapie, farmacokinetiek, interactie



Carbamazepine wordt voornamelijk gebruikt als anti-epilepticum, maar heeft daarnaast een plaats in de behandeling van bipolaire stemmingsstoornissen en trigeminusneuralgie. Quetiapine is een antipsychoticum van de tweede generatie, dat geregistreerd is voor de behandeling van schizofrenie en voor de manische en vooral de depressieve fase van de bipolaire stoornis. Daarnaast werkt quetiapine preventief tegen zowel manie als depressie, wat het een bijzondere plaats geeft in de behandeling. Hoewel carbamazepine tegenwoordig minder als stemmingsstabilisator wordt gebruikt, zijn beide middelen opgenomen in de multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen, zowel als monotherapie als in combinatietherapie bij onvoldoende effect van eerdere behandelingen (Kupka e.a. 2015).

Zoals bekend kunnen combinaties met verschillende geneesmiddelen interacties geven. Deze interacties kunnen farmacokinetisch of farmacodynamisch van aard zijn. In het geval van carbamazepine en quetiapine is er sprake van een uitzonderlijk sterke farmacokinetische interactie, die een minimalisering van de quetiapineblootstelling tot

gevolg heeft. De quetiapinebloedspiegel kan tot een factor 10 worden verlaagd wanneer men quetiapine combineert met carbamazepine (Grimm 2006). Wij beschrijven een patiënte bij wie deze interactie zeer relevant bleek.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 65-jarige vrouw met een laaggradig astrocytoom links frontopariëtaal (WHO-graad II) waarvoor zij behandeld was met resectie, chemotherapie en radiotherapie, werd opgenomen vanwege sinds enkele weken bestaande gedragsstoornissen. De voorgeschiedenis vermeldde het gebruik van sertraline vanwege burn-outklachten en van oxazepam vanwege klachten van onrust. Patiënte vertoonde, bij helder bewustzijn, periodes met achterdocht, dysfore labiele stemming, wisselende angst, woordvindingsstoornissen en lichte incoherentie, psychomotore onrust, agitatie en impulsief agressief gedrag. Dit werd medicamenteus behandeld met quetiapine, een antipsychoticum met stemmingsstabiliserende en sederende eigenschappen.

Daarnaast had zij ten gevolge van het astrocytoom focale epilepsie gekregen, die inmiddels gedurende 6 maanden onder controle was met 2 keer daags 400 mg carbamazepine. Eerder had zij voor de focale epilepsie achtereenvolgens levetiracetam, valproïnezuur, lacosamide en clobazam gebruikt, alle met onvoldoende effect bij therapeutische bloedspiegels.

In eerste instantie was in verband met agitatie gestart met quetiapine 50 mg voor de nacht. Vanwege aanhoudende gedragsstoornissen zoals beschreven, waarbij onrust en achterdocht op de voorgrond stonden, werd de quetiapine-dosering in 6 weken geleidelijk verhoogd tot 375 mg per dag, verdeeld in giften van 100 mg om 12:00 uur, 150 mg om 17:00 uur en 125 mg voor de nacht. De dosering werd langzaam verhoogd aangezien er bij elke verhoging slechts een tijdelijk effect was te zien. Deze dosisverhogingen leidden echter niet tot het gewenste effect, daarom werd na consultatie van de ziekenhuisapotheker een quetiapinebloedspiegel bepaald.

Therapieontrouw was onwaarschijnlijk, aangezien de patiënte deze gehele periode opgenomen was en de medicatie toegediend (en afgetekend) werd door de psychiatrisch verpleegkundige. Ondanks een adequate dosering quetiapine werd een subtherapeutische spiegel gevonden van 7 µg/l (referentiebereik: 50-500). De lage bloedspiegel was volledig te verklaren door de interactie met carbamazepine.

Hierop werd besloten de quetiapine volledig af te bouwen. De angst, onrust en agitatie namen vervolgens opnieuw toe, waarop we besloten om sertraline en oxazepam verder te verhogen naar respectievelijk 1 maal daags 200 mg en 4 maal daags 10 mg en zo nodig 3 maal daags 10 mg extra. Daarnaast kozen we ervoor mirtazapine 7,5 mg te starten vanwege het gewenste bijkomende sedatieve effect, met redelijk tot goed effect. Haloperidol werd hierbij als noodmedicatie gebruikt in geval van extreme onrust.

Patiënte werd vervolgens overgeplaatst naar een zorgboerderij; zij overleed twee maanden later als gevolg van het astrocytoom.

BESPREKING

Cytochroom P450-enzymstelsel

Het cytochroom P450-enzymstelsel (CYP) heeft een belangrijke functie in het metabolisme van endogene stoffen, maar ook van exogene stoffen waaronder geneesmiddelen. Het iso-enzym CYP3A4 is betrokken bij het metabolisme van ongeveer de helft van alle geneesmiddelen. Een geneesmiddel kan op verschillende manieren betrokken zijn bij een interactie via het CYP-systeem. Ten eerste als een substraat voor het specifieke iso-enzym, wat betekent dat het geneesmiddel door het CYP-enzym wordt

AUTEURS

SUZANNE VAN DER GAAG, aios ziekenhuisfarmacie, Amsterdam UMC locatie VUmc, Klinische Farmacie en Apotheek, Amsterdam.

RALPH KUPKA, psychiater en hoogleraar Bipolaire stoornissen, Amsterdam UMC locatie VUmc, Amsterdam.

PIERRE BET, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, Amsterdam UMC locatie VUmc, Klinische Farmacie en Apotheek, Amsterdam.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. P.M. (Pierre) Bet, Amsterdam UMC locatie VUmc, Klinische Farmacie en Apotheek.

E-mail: pm.bet@amsterdamumc.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 12-3-2020

gemetaboliseerd. Verder kan de mate van omzetting van het substraat worden verhoogd of verlaagd, respectievelijk door inductie of inhibitie.

Carbamazepine en quetiapine worden beide gemetaboliseerd via CYP3A4. Carbamazepine is daarnaast een sterke inductor van CYP3A4. De combinatie van deze middelen zorgt ervoor dat het metabolisme van zowel quetiapine als carbamazepine wordt verhoogd door CYP3A4-inductie van carbamazepine. Het verhoogde metabolisme resulteert in verlaagde, mogelijk niet-effectieve concentraties van beide geneesmiddelen. Voor carbamazepine is het gebruikelijk om de dosering bij te stellen op geleide van de bloedspiegel, dit in tegenstelling tot quetiapine, dat op geleide van klinisch effect wordt gedoseerd.

De klinische relevantie van de CYP-interactie wordt bepaald door een aantal factoren, waaronder de mate van inductie of inhibitie van het CYP-enzym, de mate waarin het substraat wordt gemetaboliseerd via het CYP-enzym en de therapeutische breedte. De therapeutische breedte is het venster tussen de minimaal effectieve concentratie en de toxische concentratie van een geneesmiddel. Een interactie kan therapeutische doseringen naar een toxische concentratie leiden of, tegenovergesteld, tot een subtherapeutische concentratie, zoals bij onze patiënte.

Relevante interactie quetiapine-carbamazepine

Tussen carbamazepine en quetiapine is een relevante interactie te verwachten, aangezien carbamazepine een sterke inductor is voor CYP3A4 en quetiapine hoofdzakelijk wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Quetiapine wordt onder andere omgezet in de actieve metaboliet norquetiapine, dat antidepressieve eigenschappen heeft. Norquetia-

pine wordt vervolgens ook via CYP3A4 omgezet naar inactieve metabolieten.

Een beperkt aantal publicaties toont de relevantie aan van de interactie tussen quetiapine en carbamazepine. Een grote studie van Castberg e.a. (2007), waarbij quetiapinebloedspiegels van 1179 patiënten werden geanalyseerd, laat zien dat er een significant verschil is tussen quetiapinebloedspiegels met en zonder het gelijktijdig gebruik van carbamazepine (n = 39). De afname van de concentratie quetiapine was bij deze patiënten gemiddeld 86%. In deze studie werd therapietrouw niet vermeld.

De studie van Grimm e.a. (2006) bij 18 psychiatrische patiënten laat zien dat een combinatietherapie van carbamazepine en quetiapine kan leiden tot een forse reductie van de quetiapineblootstelling. De *area-under-the-curve* (AUC) nam 87% af en de maximale concentratie 80%. Uiteraard zal deze verlaging van de quetiapineblootstelling leiden tot een verlies van klinische effectiviteit. Om de juiste blootstelling en het gewenste effect te kunnen bereiken, zou de dagdosis quetiapine 7 keer hoger moeten zijn dan de gebruikelijke dagdosering. Therapietrouw wordt in deze studie niet beschreven.

Nickl-Jockschat e.a. (2009) beschrijven drie verschillende casussen, waarbij de quetiapinespiegels bij doseringen tot 700 mg quetiapine niet detecteerbaar laag waren in combinatie met carbamazepine in doseringen van 400 tot 800 mg carbamazepine per dag. De mate van therapietrouw werd hierbij niet vermeld.

Gebruik van quetiapine-carbamazepine in Nederland

In Nederland zijn er ongeveer 122.000 patiënten die quetiapine of carbamazepine gebruiken (cijfers Stichting Far-

maceutische Kengetallen (SFK), december 2018). Uit aflevergegevens van apotheken blijkt dat in Nederland in de periode van april t/m juni 2019 aan in totaal 598 patiënten zowel carbamazepine als quetiapine is verstrekt (schriftelijke mededeling, Stichting Farmaceutische Kengetallen). Het is aannemelijk dat in een periode van 3 maanden de middelen gelijktijdig zijn gebruikt. De indicatie voor deze middelen is niet bekend.

Deze patiëntengroep heeft een ernstig risico op gelijktijdig gebruik en dus onbedoelde onderbehandeling met quetiapine. SFK gaat uit van gelijktijdig gebruik, aangezien de geneesmiddelen in dezelfde periode zijn afgehaald bij de apotheek. De ernst van de interactie kan men controleren door de bloedspiegels van quetiapine te bepalen. Het verdient aanbeveling deze groep patiënten actief op te sporen. Bovendien kunnen carbamazepine en quetiapine door verschillende specialisten worden voorgeschreven indien de patiënt zowel een neurologische als psychiatrische aandoening heeft. Dit benadrukt de toegevoegde waarde van een apotheker die bij polyfarmacie het overzicht houdt.

CONCLUSIE

Er bestaat een klinisch relevante interactie tussen quetiapine en carbamazepine die een significante daling van de bloedspiegel van quetiapine tot gevolg heeft. Deze daling kan oplopen tot een factor 10, leidend tot een verlies van klinische effectiviteit. Op basis van deze interactie wordt het toepassen van de combinatie van quetiapine en carbamazepine niet aangeraden, en indien onvermijdelijk is een spiegelbepaling geïndiceerd. Daarnaast is het vermelden van deze interactie in de multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen op zijn plaats.

LITERATUUR

- Castberg I, Skogvoll E, Spigset O. Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1540-5.
- Grimm SW, Richtand NM, Winter HR, Stams KR, Reele SB. Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 58-69.
- Kupka R, Goossens P, van Bendegem M, Daemen P, Daggenvoorde T, Daniels M, e.a. Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen (3de, herz. ed.). Utrecht. De Tijdstroom; 2015.
- Nickl-Jockschat T, Paulzen M, Schneider F, Grözinger M. Drug interaction can lead to undetectable serum concentration of quetiapine in the presence of carbamazepine. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 55.

SUMMARY

Carbamazepine and quetiapine: a neglected, but highly relevant interaction

S. VAN DER GAAG, R.W. KUPKA, P.M. BET

We describe a case of concomitant use of carbamazepine and quetiapine, with a highly relevant interaction that requires attention. The combination of these drugs can be prescribed in psychiatry, for example in bipolar disorder, but also in other disciplines. Pharmacotherapy is one of the cornerstones in the treatment of bipolar disorders, and a combination of drugs is frequently used. Carbamazepine, an anti-epileptic drug that is effective as a mood stabilizer, and quetiapine, a second-generation antipsychotic, are both recommended in the Dutch guideline. Besides monotherapy a combination of both drugs possible. It is striking that carbamazepine and quetiapine have a strong pharmacokinetic interaction via the metabolizing liver enzyme, CYP3A4. This interaction results in a factor 10 reduction of quetiapine blood levels. This may result in a possible loss of clinical efficacy of quetiapine.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)9, 794-797

KEY WORDS bipolar disorder, carbamazepine, combination therapy, interaction, pharmacokinetics