

Carbamazepine TDM monografie

CAPITA SELECTA FARMACIE

B. H. A. M. Kottink

S3152316

Department of Pharmaceutical Analysis and department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Netherlands.

Supervisors: Prof. dr. D.J. Touw and dr. M.G.G. Sturkenboom.

Carbamazepine

Indicatiegebied:	epilepsie, neuralgie, bipolaire stoornis (1)	
Monstermateriaal:	plasma (heparine- of citraatbuis), serum (stolbuis)	
Afnametijdstip:	dalspiegel, net voor nieuwe dosis	
Bewaarcondities:	24 uur bij kamertemperatuur of 4 weken bij -20°C	
Interpretatie:	Therapeutische concentraties:	
carbamazepine:	Epilepsie	4-10 (12) mg/L
(1-8)	Bipolair (acute fase)	8-12 mg/L
	Bipolair (onderhoud)	4-10 mg/L
	Bipolair (kinderen)	4-12 mg/L
	Vrije concentratie	1-2,5 (3) mg/L
	Toxische concentratie:	> 10 (12) mg/L
TDM bewijsniveau	2-3 (9,10)	

Inleiding

Indicaties

Carbamazepine kan gebruikt worden als monotherapie of als adjuvante therapie bij focale (voorheen partiële) epilepsie met of zonder secundaire generalisatie en bij gegeneraliseerde aanvallen met een tonisch-clonische component (grand-mal-aanval). Andere indicaties zijn trigeminusneuralgie, alcoholabstinentiesyndroom, centrale diabetes insipidus en polyurie/polydipsie, idiopathische glossofaryngeale neuralgie, acute manie of bipolaire stoornis. Carbamazepine is niet te gebruiken bij gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen met myoclonieën of absences, vanwege de kans op een averechts effect. (1,3,11).

Therapeutic Drug Monitoring

Therapeutic drug monitoring (TDM) kan ingezet worden voor een aantal verschillende redenen en verschillende indicaties. TDM bij het gebruik van carbamazepine heeft een toegevoegde waarde om een aantal redenen:

- Er is een concentratie-effect relatie, deze is echter maar matig.
- Er is grote interindividuele variatie in farmacokinetiek en in de optimale therapeutische concentratie van het carbamazepine (8). Dit zorgt ervoor dat gewenste spiegels niet op basis van de dosis voorspeld kunnen worden.
- Er is een niet-lineaire farmacokinetiek (door autoinductie) (12).
- Er is een relatief nauwe therapeutische breedte.
- Een deel van het effect kan toegekend worden aan de farmaceutisch actieve metaboliet.
- Het is te meten in serum of plasma.
- Tenslotte is TDM, de beste manier om het effect van het geneesmiddel te meten (de frequentie van aanvallen is een goede maat, maar die moeten juist voorkomen worden) (8,13-15).

Hoewel carbamazepine aan bovengenoemde criteria voldoet, is er in de literatuur geen hard bewijs voor de toegevoegde waarde van TDM van carbamazepine. Een Cochrane review uit 2007 vond in gepubliceerde data van 1966 tot 2006 geen bewijs dat TDM bij patiënten met monotherapie de effectiviteit van de behandeling verbetert (16), dit review is in 2010 opnieuw uitgevoerd, maar leverde geen nieuwe data. De Cochrane review beschrijft één gerandomiseerde studie die geen toegevoegde waarde van TDM vond bij nieuw-gediagnostiseerde patiënten die behandeld werden met carbamazepine (52 patiënten in de TDM tegen 48 in de controle groep). Tijdens dit onderzoek vond echter geen actieve begeleiding van de uitslagen plaats (17). Een gerandomiseerde studie bij voorbehandelde patiënten met combinatietherapie toonde ook geen verschil in effectiviteit aan tussen de groep waarbij TDM werd uitgevoerd en de plasma spiegel in het therapeutische window werd getitreerd (n=58) en de groep waarbij geen TDM (n=56) werd uitgevoerd (18). Een Indiase studie in 25 patiënten waarbij TDM werd uitgevoerd vergeleken met 25 patiënten die standaard therapie kregen toonde echter wel meerwaarde van TDM aan (19). Routinematige TDM voor klinisch goed ingestelde patiënten wordt op basis van bovenstaande literatuur daarom niet noodzakelijk geacht. Wel kan TDM nuttig zijn voor specifieke patiëntengroepen of indicaties. Hieronder is weergegeven in welke gevallen TDM nuttig kan zijn voor het optimaliseren van de behandeling (13–16,20–22).

Indicaties voor spiegelbepaling:

- Verdenking op overdosering
- Onverklaarbare verandering in aanvalsfrequentie
- Verdenking op therapieontrouw
- Geneesmiddelinteracties
- Zwangerschap (met name in het derde trimester, omdat dan spiegels verlaagd kunnen zijn met ca. 25-50%)
- Comorbiditeit die leidt tot een verandering in farmacokinetiek (koorts, orgaanbeschadiging, diarree, hypoalbuminurie)

Verder zou TDM gebruikt kunnen worden om bij een individuele patiënt een referentiespiegel te bepalen voor de effectiviteit na de start van carbamazepine of ter controle na een dosisverandering.

Uit het bovenstaande blijkt dat de therapeutische range van 4-12 mg/L matig is onderbouwd. Deze range moet dan ook niet als een hard criterium worden gehanteerd om spiegels te classificeren als subtherapeutisch, therapeutisch of toxisch. Een therapeutische concentratie voor een individuele patiënt is die concentratie waarbij de aanvalsfrequentie is verminderd met acceptabele bijwerkingen.

Werkingsmechanisme

Carbamazepine is een dibenzazepine-derivaat. Het werkingsmechanisme van carbamazepine is slechts gedeeltelijk opgehelderd. De werking komt waarschijnlijk tot stand door vermindering van de spanningsafhankelijke stroom van natriumionen. Gevolg hiervan is remming van de neurale ontladingen en vermindering van de uitbreiding van synaptische impulsen. Verder heeft carbamazepine hierdoor ook een remmende werking op de catecholamine-omzetting en op de vrijgifte van glutamaat, wat bijdraagt aan de verzwakking van excitatoire transmissie. De remmende werking op de omzetting van dopamine en de vrijgifte van noradrenaline is mogelijk verantwoordelijk voor de antimaniale eigenschappen van carbamazepine. (1,23–26).

Doseringsrichtlijnen

Volwassenen: zie kennisbank, Informatorium (1)

Kinderen: zie kinderformularium (27)

Referentiewaarden

De huidige algemene referentiewaarden voor carbamazepine in plasma zijn 4-12 mg/L (8,28). Referentiewaarden voor de vrije concentratie zijn 1-2,5 mg/L. De referentiewaarde voor carbamazepine-10,11-epoxide is tot 2,3 mg/L, maar deze wordt niet vaak routinematig gemeten (1,8,29).

Spiegelafname

Spiegels worden afgenomen voor de volgende dosis (dalspiegel), waarbij de voorkeur wordt gegeven aan steeds hetzelfde tijdstip op de dag om de effecten van een circadiaans ritme in farmacokinetiek uit te sluiten (8).

Carbamazepine induceert zijn eigen metabolisme wat leidt tot een toename van de klaring in de loop van de eerste weken totdat steady-state is bereikt. Deze auto-inductie is merkbaar vanaf 3 tot 5 dagen en is compleet na 1 tot 2 weken na start van behandeling of verandering van dosering (12,30). Het is daarom zinvol om bloedspiegels van carbamazepine te meten vanaf 1-2 weken na de start van de behandeling. Na een dosisaanpassing moet 3-4 dagen worden gewacht voordat een nieuwe dalspiegel wordt afgenomen. De Nederlandse Vereniging van de Psychiatrie houdt 5-7 dagen na start of dosiswijziging carbamazepine aan en nog eens na 4-6 weken om het effect van de auto-inductie te monitoren (7).

Interpretatie resultaten

Therapeutische plasmaconcentraties voor carbamazepine liggen tussen 4-12 mg/L en verschillen per indicatie. Hogere waarden kunnen worden gezien zonder bijwerkingen, er is echter wel een substantiële overlap tussen therapeutische concentraties en concentraties geassocieerd met toxische bijwerkingen (11,29,31). De referentierange voor het epoxidemetaboliet is <2,3 mg/L (8). Bij epoxide spiegels > 5 mg/L is een toename van aanvallen gezien (32). Wees alert op toename van de epoxide spiegel tgv epoxide hydrolase remmers (bijvoorbeeld valproïnezuur en brivaracetam) (33).

Epilepsie

Volwassenen: 4-12 mg/L (1,4,8).

Kinderen: Wellicht lager omdat er nadelige effecten zijn geconstateerd vanaf 8 mg/L. (34)

Zwangerschap: afwegen van de risico's, zowel staken als continueren brengen risico's met zich mee. Bij continueren zo laag mogelijk doseren (in het lagere deel van de 4-12mg/L range) (3).

Bipolaire stoornis

Therapeutische range niet exact gedefinieerd. Spiegels zijn vaak in de range 4-12 mg/L (5) en deze range wordt wel gehanteerd.

Acute episode: 8-12 mg/L (6).

Onderhoudsbehandeling:

- Hoog therapeutische spiegel: 8-12 mg/L
- Normaal therapeutische spiegel: 6-8 mg/L
- Laag therapeutische spiegel: 4-6 mg/L.

Voorkeur voor dosering binnen normaal therapeutische spiegel mits respons en tolerantie dit toelaten (7). Dosisaanpassingen moeten worden gemaakt aan de hand van de respons en toxiciteit, niet op basis van de spiegels (5).

Bipolaire stoornis bij kinderen: 4-12 mg/L.

Bij een bepaalde dosisverhoging in steady-state situaties wordt een evenredige toename van de spiegel verwacht (lineaire kinetiek), al zijn er aanwijzingen dat bij een sterke dosisverhoging verdere auto-inductie optreedt (12).

Neuralgie

Geen therapeutische range gedefinieerd, doseren op basis van effect. Langzaam opbouwen in verband met optreden bijwerken (35). Uit onderzoeken is gebleken dat het beste effect is gezien bij een therapeutische concentratie tussen de 5,7 en 10,1 mg/L (36).

Vrije concentratie

Carbamazepine heeft een lagere eiwitbinding dan valproïnezuur en fenytoïne, hetgeen betekent dat veranderingen in deze binding relatief minder relevant zijn. Desalniettemin kan het meten van de vrije, effectieve concentratie geïndiceerd zijn in geval van (een verdenking op) veranderde eiwitbinding bij uremie, leverfunctiestoornissen, hypoalbuminemie en interacties op eiwitbindingsniveau. Referentiewaarden voor de vrije concentratie zijn 1-2,5 mg/L.

Bij zwangerschap kunnen de totale plasma spiegels veranderen, en tegengestelde effecten op de vrije concentratie van carbamazepine zijn waargenomen (20-30% verlaging tegenover een niet significante verlaging) (1,3,22,37-40).

10,11 epoxide metaboliet

De 10,11-epoxide metaboliet van carbamazepine is gelijkwaardig actief en is voor 50% aan eiwit gebonden. Er is een matige relatie tussen de concentratie van de epoxide-metaboliet en het optreden van onverklaarbare bijwerkingen/ onverwachte aanvallen. Er is wel degelijk bekend dat verhoogde carbamazepine-epoxide spiegels kunnen zorgen voor het uitlokken van een aanval. Ook is er bekend dat geneesmiddelinteracties specifiek de stijging van het carbamazepine-epoxide kunnen uitlokken (1,11). Meting van de metaboliet vindt niet routinematig plaats, maar kan geïndiceerd zijn in geval van interacties of bij onbegrepen toxiciteit bij een therapeutische totale carbamazepine concentratie (13,32,38,41,42).

De concentratie van carbamazepine-10,11-epoxide bedraagt doorgaans ongeveer 25% van de carbamazepine concentratie bij monotherapie, 50% bij polytherapie met andere enzym-inducerende middelen (43). Referentiewaarden voor de metaboliet zijn <2,3 mg/L (8,32). De toxische concentratie van het epoxide metaboliet is >5 mg/L en dient gemeten te worden bij onverklaarbare toxiciteit bij therapeutische carbamazepineconcentraties (32). Ook is gevonden dat de carbamazepine-epoxide/ carbamazepine ratio is verhoogd in patiënten met nierinsufficiëntie (44).

Toxiciteit

Bijwerkingen kunnen ook voorkomen bij therapeutische spiegels. Elke patiënt lijkt een eigen grenswaarde te hebben waaronder bijwerkingen niet optreden. Er is ook een beperkte correlatie tussen de serumconcentraties van carbamazepine en de klinische ernst van de intoxicatie (45,46). Gesuggereerd wordt dat de farmacologisch actieve epoxide-metaboliet hier ook een bijdrage aan

zou kunnen leveren. Voor het beleid van de behandeling bij carbamazepine intoxicaties wordt verwezen naar de carbamazepine monografie opgesteld door de NVZA en het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM en de Nederlandse Vereniging van Klinische Farmacologie & Biofarmacie. De monografie is te raadplegen via de internetsite <http://toxicologie.org/monografie/carbamazepine> (2).

Verder is er veel informatie te vinden over casuïstiek van carbamazepine intoxicaties op de pagina voor carbamazepine van vergiftigingen.info (31).

Achtergrondinformatie

Absorptie

De farmacokinetiek van carbamazepine wordt als variabel en onvoorspelbaar gekarakteriseerd. De biologische beschikbaarheid varieert van 70 tot 90% en is afhankelijk van de toedieningsvorm, de gewone tablet is 70-80%, de tablet met gereguleerde afgifte 89%. De maximale plasmaconcentratie is sterk toedieningsvorm-afhankelijk met een wijde range voor de T_{max}. Na toediening van een orale suspensie wordt een T_{max} bereikt na 1,5 uur, voor tabletten met onmiddellijke afgifte is dit 4-5 uur, voor tabletten met vertraagde afgifte is dit 3 tot 12 uur en voor capsules met vertraagde afgifte is een T_{max} van 5,9 uur gevonden. De steady state concentratie wordt bereikt na 2 tot 4 dagen, weliswaar mede afhankelijk van o.a. de carbamazepine dosering (dosis afhankelijke inductie) en eventueel co-medicatie. Door auto-inductie kan het bij start van therapie tot 1-2 weken duren voordat de steady state is bereikt (1,10,11,47).

Inname van voedsel heeft een (relatief) klein effect op de C_{max} en AUC, met een verhoging van de C_{max} met een factor 1,2 tot 1,4 en een verhoging van de AUC met een factor 1,1-1,3 wanneer de patiënt gevoed is (23,48-51). Er wordt gesuggereerd dat de verlengde verblijfsduur in het maag-darmstelsel zorgt voor een hogere C_{max} en daarmee een verhoogde AUC. Het is dus aan te raden om elke dag op hetzelfde tijdstip het geneesmiddel in te nemen om het effect van voedsel op de bloedspiegel uit te sluiten.

Distributie

Carbamazepine wordt in het bloed voor 75-85% aan eiwit gebonden, voornamelijk door albumine en in kleinere mate door alfa-1-zure glycoproteïnen. Extreme afwijkingen van de eiwitbinding van carbamazepine kunnen meestal ook verklaard worden door een afwijking van concentraties van deze eiwitten. Het verdelingsvolume bedraagt 0,8-2,0L/kg lichaamsgewicht (8). Carbamazepine-10-11-epoxide heeft een eiwitbinding van ongeveer 50% (8,52,53).

De concentratie carbamazepine in speeksel en cerebrospinale vloeistof komt overeen met de vrije concentratie van carbamazepine in het plasma, dat wil zeggen 15-25% van de totale concentratie (28,40).

Metabolisme

De actieve verbinding wordt bijna helemaal door de lever gemetaboliseerd. Ongeveer 2% wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. De belangrijkste metaboliet, carbamazepine 10-11-epoxide, is farmacologisch actief. Het cytochroom P450 3A4 is geïdentificeerd als het belangrijkste enzym dat verantwoordelijk is voor de vorming van deze metaboliet. CYP450 3A4 (en 1A2 en 2C8 in mindere mate) zijn verantwoordelijk voor 85% van het metabolisme van carbamazepine, tegenover 15% door UDPGT. Carbamazepine-epoxide wordt vervolgens door epoxidehydrolase gemetaboliseerd tot het inactieve 10,11-diol. Carbamazepine wordt sneller gemetaboliseerd in jonge kinderen dan in volwassenen.

Bij gebruik als monotherapie is de eliminatiehalfwaardetijd van onveranderd geneesmiddel in het plasma gemiddeld ongeveer 36 uur na een enkelvoudige dosis (18-55 uur), terwijl de halfwaardetijd na herhaalde toediening door auto-inductie gemiddeld 8-20 uur bedraagt (volwassenen). De halfwaardetijd van carbamazepine-10,11-epoxide is rond de 34 uur.

Bij patiënten die tegelijkertijd behandeld worden met andere leverenzym-inducerende geneesmiddelen kan de halfwaardetijd van carbamazepine korter zijn. (1,8,10,12,29,54,55).

Eliminatie

72% van het carbamazepine wordt uitgescheiden via de urine, waarvan het overgrote deel als de 10,11-diol metaboliet en het bijbehorende glucuronide conjugaat. In de urine wordt ca. 2% van een dosis als onveranderd carbamazepine teruggevonden en 1% als de farmacologische actieve metaboliet 10,11-epoxide. De resterende 28% wordt uitgescheiden via de feces (1,8,10,11,54).

Kinderen

Bij kinderen is een matige correlatie gevonden tussen de dosis en de serumconcentraties. (10) Carbamazepine wordt sneller gemetaboliseerd in kinderen (47,56). Om deze reden is meestal een hogere dosis in mg/kg nodig. Ook is er bij kinderen onder de 11 jaar een inverse relatie tussen de leeftijd en de 10,11-epoxidespiegels/ carbamazepine ratio. Er zijn geen leeftijdsgerelateerde veranderingen in absorptie, eiwitbinding en distributie tussen kinderen en volwassenen. Bij neonaten kan de eiwitbinding echter wel verlaagd zijn (47,57).

Ouderen

Er is gevonden dat er bij de meeste oudere patiënten aan lagere dosis volstaat om voldoende therapeutisch effect te krijgen. De verhouding serumconcentratie/ dagelijkse dosering per kilogram lichaamsgewicht ligt bij oudere patiënten met 1,38 hoger dan bij jongere mensen met 0,68-1,09. Ook de klaring is bij oudere patiënten lager dan bij jonge patiënten, met 47 mL/uur/kg en 68-85 mL/uur/kg respectievelijk (58). Een ander onderzoek vond (ook) een 25-40% lagere klaring bij oudere leeftijdsgroepen, dit zou kunnen komen door een verlaagde CYP-activiteit (59). Bij oudere patiënten wordt er over het algemeen een langere halfwaardetijd gezien van carbamazepine, met een halfwaardetijd van 30-50 uur (8). In de praktijk betekent dit dus dat er met een lagere dosering een hogere serumspiegel bereikt kan worden en wordt voorzichtig doseren aangeraden bij deze patiëntgroep (11).

Obesitas

Caraco et al. heeft de farmacokinetiek van een eenmalige carbamazepine dosis van 200 mg vergeleken in 18 gezonde, maar obese proefpersonen (gemiddelde BMI 38.8 (SD 6.0) kg/m² met 13 proefpersonen met een BMI in de normale range (22.4 (SD 1.6) kg/m²). Het verdelingsvolume was significant hoger in de groep met overgewicht vergeleken met de normale BMI proefpersonen (98L tegen 61L). Ook de halfwaardetijd was langer in proefpersonen met overgewicht met 59 uur bij de obese groep tegenover 31 uur bij de niet-obese groep. De klaring na orale toediening verschilde echter niet significant (20 ml/min bij de overgewicht groep tegenover 23 ml/min bij slanke mensen). Wanneer er gecorrigeerd werd voor het ideale lichaamsgewicht werden de verdelingsvolume en halfwaardetijd een stuk constanter, de klaring per kilogram lichaamsgewicht was nu echter veel kleiner in de obese proefpersonen. Er moet in acht worden genomen dat het hier om een kleine, gezonde groep vrijwilligers gaat die een eenmalige dosering krijgen, maar dit onderzoek suggereert dat overgewicht een grote rol kan spelen op het verdelingsvolume en de halfwaardetijd (60,61).

Carbamazepine vertoont relatief weinig gewichtstoename vergeleken met andere psychotrope geneesmiddelen (62).

Zwangerschap en lactatie

Uit waarnemingen bij de mens is gebleken dat carbamazepine teratogeen is. De kans op schadelijkheid voor de vrucht is groter bij combinatie met andere anti-epileptica. Anderzijds kan staken van de therapie gevaarlijk zijn voor de moeder en het ongeboren kind door het optreden van epileptische aanvallen. Hiervoor moet dus een afweging worden gemaakt per patiënt. Er wordt door een groot aantal onderzoeken gesuggereerd dat de concentratie carbamazepine afneemt gedurende de zwangerschap, met name in het tweede en derde trimester. Een afname van 42% in totale concentratie en 22% in vrije concentratie is geobserveerd in het onderzoek van Yerby et al. De vrije fractie van carbamazepine neemt toe, terwijl de totale concentratie afneemt. Ook is er gemeten dat de verhouding carbamazepine-epoxide/ carbamazepine stijgt gedurende de zwangerschap. Deze veranderingen in de kinetiek zorgen in de praktijk echter niet vaak voor een stijging van de aanvalsfrequentie (1,10,11,39,63–65).

Carbamazepine passeert de placenta en cumuleert in foetale weefsels. De ongebonden fractie is aan het einde van de zwangerschap ook groter, hier staat tegenover dat de totale concentratie carbamazepine lager is. De daling van de totale concentratie is het scherpst in het derde trimester, bij bevalling is de vrije concentratie van carbamazepine rond de 20-30% lager dan voor zwangerschap (1,29,38,39,66–69)

Carbamazepine gaat over in de moedermelk. Het gehalte carbamazepine in de moedermelk is gemiddeld rond de 50% van de serumconcentratie van de moeder, met een range van 24-69%. Bij gebruik van therapeutische doses zijn meestal geen problemen bij de zuigeling te verwachten, al is het verstandig om zuigelingen te monitoren op eventuele bijwerkingen (1,29,38,39,66–69).

Nierfunctie stoornissen

Verminderde
nierfunctie:

De metaboliet carbamazepine-10,11-epoxide is hydrofieler en er is een lagere eiwitbinding dan de moederverbinding en kan mogelijk cumuleren bij verminderde nierfunctie. Bij een normale carbamazepinespiegel kan de metaboliet carbamazepine-10,11-epoxide verhoogd zijn. Hierdoor is het risico op bijwerkingen verhoogd (1,44).

Volgens de fabrikant en de Renal Drug Database hoeft de dosering niet aangepast te worden bij verminderde nierfunctie of nierfunctie-
vervangende therapie (23,54).

Creatinineklaring 10-30
mL/min:

Carbamazepine wordt slechts in zeer geringe mate door de nieren uitgescheiden, dosisaanpassing is niet nodig bij nierinsufficiëntie volgens de Renal Drug Database (54,55).

De Kennisbank adviseert te doseren op geleide van spiegel carbamazepine bij epilepsie (1).

Overige indicaties: Doseer op geleide van klinisch effect en bijwerkingen, zoals sufheid, duizeligheid, misselijkheid, braken, coördinatiestoornis van de spieren, hoofdpijn en wazig zien. De patiënt moet deze bijwerkingen direct melden aan de arts (1).

Creatinineklaring <10 mL/min:	De Renal Drug database geeft aan dat er geen dosisaanpassing nodig is (54). UpToDate: Initieel geen dosisaanpassing nodig, dosering moet gedaan worden op geleide van respons, tolerantie en serumconcentraties. Voorzichtigheid is geboden (23). De KNMP Kennisbank geeft geen algemeen advies (1).
Dialyse (volwassenen):	Epilepsie: Doseer op geleide van de plasmaconcentratie (1). Geen dosisaanpassing nodig, dosering dient te gebeuren op geleide van respons, tolerantie en serumconcentratie. Voorzichtigheid is geboden (23). Overige indicaties: Doseer op geleide van het klinische effect en de bijwerkingen (1). Hemodialyse (IHD) blijkt effect te hebben bij een carbamazepine intoxicatie (mogelijk is hier dan sprake van een hogere vrije fractie), met een reductie van de plasmaconcentraties met 22-50%. Voorzichtigheid is dus wel geboden wanneer dit niet het beoogde doel is (54,70).
Intermitterende hemodialyse (IHD):	Geen dosiswijziging nodig, carbamazepine dialyseert niet uit (het plasma) (23,54).
Peritoneale dialyse (PD):	Geen dosiswijziging nodig, carbamazepine dialyseert niet uit (het plasma) (23,54)
CVVH	Geen dosiswijziging nodig (23,54) Carbamazepine dialyseert niet uit (het plasma) (23,54)
CVVHDF	Onbekend in welke mate carbamazepine wordt uitgedialyseerd., hierbij wordt er aangeraden om de normale dosering te gebruiken. Extra doseren is niet nodig over het algemeen (54,55).

Leverfunctiestoornissen

Voor zover bekend zijn er weinig onderzoeken naar de effecten van ernstige leverschade op de carbamazepinekinetiek. Gebaseerd op een beperkt aantal studies op andere CYP3A4-gemetaboliseerde geneesmiddelen: overweeg dosisreductie bij milde leverschade, aangezien carbamazepine primair in de lever wordt gemetaboliseerd, serumconcentratie moet hierbij extra scherp in de gaten worden gehouden. De productie en afbraak van carbamazepine-epoxide is ook geremd door leverschade, hier moet men ook op verdacht zijn (23,43,55).

Bij patiënten met een gevorderde leverziekte kan het metabolisme van carbamazepine zijn verminderd, ook de eiwitbinding kan verminderd worden door leverziekte. Bij het meten van de totale concentratie carbamazepine kan de vrije concentratie hierdoor onderschat worden (10,11,43,71).

Farmacogenetica

Bij HLA-A*3101-, HLA-B*1502- en HLA-B*1511-positieve polymorfismen is het risico op levensbedreigende cutane bijwerkingen verhoogd; een alternatief wordt aanbevolen (1).

Patiënten met deze genetische variatie hebben een sterk verhoogd risico op de levensbedreigende cutane bijwerking Stevens-Johnson Syndroom/toxische epidermale necrolyse (SJS/TEN). Het risico op carbamazepine-geïnduceerd SJS/TEN is bij deze patiënten 1,8-7,7%. Dit

risico is in de eerste maanden het grootst. Advies is om indien mogelijk een alternatief te kiezen (1,72,73).

Het onderzoek van Monroy Jaramillo et al. naar farmacogenetische potentiële biomarkers voor carbamazepine kan meer informatie verschaffen over de invloed van farmacogenetica (74). Meer informatie over de invloed van farmacogenetica van carbamazepine in kinderen kan gevonden worden in Milovanovic et al. en Djordjevic et al. (75,76).

Interacties

Carbamazepine kent een breed scala aan interacties met andere geneesmiddelen.

Carbamazepine-10,11-epoxide kan specifiek verhoogd worden door geneesmiddelen die epoxide hydroxylase remmen of induceren (8,29,77,78). Voor een overzicht van de huidige bekende interacties wordt verwezen naar de KNMP Kennisbank (1).

PK parameters (23,38)

	F %	Cl (l/uur.kg)	V (l/kg)	t _{1/2} (uur)	% eiwit	Tmax (uur)
Volwassenen	70-90% ¹	0,05-0,1 L/uur/kg	0,8-2,0	8-20 uur ²	75-85%	1,5-12 ³
Kinderen			1,9	10-13 uur ⁴		
Neonaten			1,5	8-28 uur	-	
Ouderen		3,59 L/uur		30-50 uur		

¹ Afhankelijk van toedieningsvorm, gewone tablet is 70-80%, tablet met gereguleerde afgifte 89%.

² Bij onderhoudsdosering, bij enkelvoudige dosering is dit 18-55 uur (11,29).

³ Afhankelijk van toedieningsvorm, zie absorptie (10,11,47).

⁴ Bij onderhoudsdosering, bij enkelvoudige dosering is dit 3-32 uur (8,29).

Populatiemodellen

	Vd (l/kg)	Kelm (uur-1)	Kelr (uur-1/ml/min)	F	Ka (uur-1)
Volwassenen	1,4 ± 0,4	0,0462 ± 0,0154	0	0,7 ± 0,1	0,5 ± 0,1
Kinderen	0,88 ± 0,29	0,11 ± 0,027	0	0,7 ± 0,1	0,5 ± 0,1

Literatuur

1. Anoniem. Carbamazepine. KNMP Kennisbank: Informatorium Medicamentarium.
2. Monografie Carbamazepine Toxicologie.org. 2018.
3. carbamazepine | Farmacotherapeutisch Kompas [Internet]. [cited 2020 Jun 2]. Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/carbamazepine>
4. Medscape: carbamazepine (Tegretol) [Internet]. [cited 2020 Jun 8]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/tegretol-xr-equetrol-carbamazepine-343005>
5. Stoner SC, Nelson LA, Lea JW, Marken PA, Sommi RW, Dahmen MM. Historical Review of Carbamazepine for the Treatment of Bipolar Disorder.
6. Petit P, Lonjon R, Cociglio M, Sluzewska A, Blayac JP, Hue B, et al. Carbamazepine and its 10,11-epoxide metabolite in acute mania: clinical and pharmacokinetic correlates. Eur J

- Clin Pharmacol. 1991 Dec;41(6):541–6.
7. Werkgroep Multidisciplinaire Richtlijn Bipolaire Stoornissen. Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen. 2015.
 8. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: A 2018 update. Vol. 40, Therapeutic Drug Monitoring. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 526–48.
 9. Heine ter R, Huitema ADR, Mathijssen RHJ, Maarseveen van EM, Malingre MM, Wit de D, et al. [Therapeutic drug monitoring' van tyrosinekinaseremmers: precisie geneeskunde nog doeltreffender]. Ned Tijdschr voor Oncol. 2015;12(7):267–76.
 10. Product Information: Tegretol(R) oral chewable tablets, oral tablets, oral suspension, carbamazepine oral chewable tablets, oral tablets, oral suspension. NJ; 2019.
 11. Micromedex® 2.0, (electronic version). Thomson Reuters (Healthcare), Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: month/day/year).
 12. Kudriakova T, Sirota L, Rozova G, Gorkov V. Autoinduction and steady-state pharmacokinetics of carbamazepine and its major metabolites. Br J Clin Pharmacol. 1992;33(6):611–5.
 13. Schumacher G.E. Therapeutic Drug Monitoring. 1995.
 14. Touw D.J., Edelbroek P.M. DVOJ. Zin en onzin van bloedspiegelbepalingen. Therapeutic drug monitoring bij ouderen. Pharm Weekbl. 2000;135(2):1178–82.
 15. Schoenenberger R.A., Tanasijevic M.J., Jha A. et al. Appropriateness of antiepileptic drug level monitoring. JAMA. 1995;274:1622–6.
 16. Tomson T, Dahl ML, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2007.
 17. Jannuzzi G, Cian P, Fattore C, Gatti G, Bartoli A, Monaco F, et al. A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy. Epilepsia. 2000;41(2):222–30.
 18. Fröscher W, Eichelbaum M, Gugler R, Hildenbrand G, Penin H. A prospective randomised trial on the effect of monitoring plasma anticonvulsant levels in epilepsy. J Neurol. 1981 Sep;224(3):193–201.
 19. Rane CT, Dalvi SS, Gogtay NJ, Shah PU, Kshirsagar NA. A pharmaco-economic analysis of the impact of therapeutic drug monitoring in adult patients with generalized tonic-clonic epilepsy. Br J Clin Pharmacol. 2001;52(2):193–5.
 20. Deckers C.L.P., Hekster Y.A., Keyser A., Meinardi H. RWO. Farmacotherapie van epilepsie. Pharm Weekbl. 1997;132(31):1124–35.
 21. Glauser TA, Pippenger CE. Controversies in blood-level monitoring: Reexamining its role in the treatment of epilepsy. Vol. 41, Epilepsia. Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
 22. Eadie MJ. Therapeutic drug monitoring - antiepileptic drugs. Br J Clin Pharmacol. 2001 Sep;52(S1):11–20.
 23. Anonymous. UpToDate.
 24. Ayano G. Bipolar Disorders and Carbamazepine: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Therapeutic Effects and Indications of Carbamazepine: Review of Articles. J Neuropsychopharmacol Ment Heal. 2016;1(4):1–5.
 25. Rogawski MA, Löscher W, Rho JM. Mechanisms of action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic diet. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016 May 1;6(5):28.
 26. Dailey JW, Reith MEA, Yan QS, Li MY, Jobe PC. Carbamazepine increases extracellular serotonin concentration: Lack of antagonism by tetrodotoxin or zero Ca²⁺. Eur J Pharmacol. 1997 Sep 1;328(2–3):153–62.

27. Kinderformularium [Internet]. Available from: www.kinderformularium.nl
28. Patsalos PN, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs by Use of Saliva. 2013.
29. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs - Best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Vol. 49, *Epilepsia*. John Wiley & Sons, Ltd; 2008. p. 1239–76.
30. Rowland and Tozer. *Clinical Pharmacokinetics*. 2019.
31. Carbamazepine - Vergiftigingen.info.
32. So EL, Ruggles KH, Cascino GD, Ahmann PA, Weatherford KW. Seizure exacerbation and status epilepticus related to carbamazepine-10,11-epoxide. *Ann Neurol*. 1994 Jun;35(6):743–6.
33. Stockis A, Sargentini-Maier ML, Brodie MJ. Pharmacokinetic interaction of brivaracetam on carbamazepine in adult patients with epilepsy, with and without valproate co-administration. *Epilepsy Res*. 2016;128:163–8.
34. Walson PD. Role of therapeutic drug monitoring (TDM) anti-convulsant drug dosing. 1994.
35. Eisenberg E, River Y, Shifrin A, Krivoy N. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. Vol. 67, *Drugs*. Drugs; 2007. p. 1265–89.
36. Tomson T, Tybring G, Bertilsson L, Ekbom K, Rane A. Carbamazepine Therapy in Trigeminal Neuralgia: Clinical Effects in Relation to Plasma Concentration. *Arch Neurol*. 1980 Nov 1;37(11):699–703.
37. Dasgupta A. Usefulness of monitoring free (unbound) concentrations of therapeutic drugs in patient management. Vol. 377, *Clinica Chimica Acta*. *Clin Chim Acta*; 2007. p. 1–13.
38. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. Vol. 61, *Neurology*. 2003.
39. Yerby MS, Friel PN, McCormick K, Koerner M, Van Allen M, Leavitt C'd AM, et al. Pharmacokinetics of anticonvulsants in pregnancy: alterations in plasma protein binding. Vol. 5, *Epilepsy Res*. 1990.
40. Lindberger M, Tomson T, Stahle L. Microdialysis Sampling of Carbamazepine, Phenytoin and Phenobarbital in Subcutaneous Extracellular Fluid and Subdural Cerebrospinal Fluid in Humans: An in vitro and in vivo Study of Adsorption to the Sampling Device. *Pharmacol Toxicol*. 2002 Oct 1;91(4):158–65.
41. Potter JM, Donnelly A. Carbamazepine-10,11-epoxide in therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*. 1998 Dec;20(6):652–7.
42. Landmark CJ, Johannessen SI, Patsalos PN. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects. 2020 [cited 2020 Jul 10]; Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iemt20>
43. Anderson GD, Hakimian S. Pharmacokinetic of Antiepileptic Drugs in Patients with Hepatic or Renal Impairment. 2013;
44. Tutor-Crespo MJ, Hermida J, Tutor JC. Relative proportions of serum carbamazepine and its pharmacologically active 10, 11-epoxy derivative: Effect of polytherapy and renal insufficiency. *Ups J Med Sci* [Internet]. 2008 [cited 2020 Jul 1];113(2):171–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18509811/>
45. Spiller HA, Krenelok EP, Cookson E. Carbamazepine overdose: A prospective study of

- serum levels and toxicity. *Clin Toxicol.* 1990;28(4):445–58.
46. Monografie Carbamazepine. 2018.
 47. Product information: EQUETRO oral extended-release capsules, carbamazepine oral extended-release capsules. Parsippany, NJ; 2016.
 48. Levy RH, Pitlick WH, Troupin AS, Green JR, Neal JM. Pharmacokinetics of carbamazepine in normal man. *Clin Pharmacol Ther.* 1975 Jun 1;17(6):657–68.
 49. Malhotra S, Dixit RK, Garg SK. Effect of an acidic beverage (Coca-Cola) on the pharmacokinetics of carbamazepine in healthy volunteers. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2002;24(1):31–3.
 50. Xu C-H, Cheng G, Liu Y, Tian Y, Yan J, Zou M-J. Effect of the timing of food intake on the absorption and bioavailability of carbamazepine immediate-release tablets in beagle dogs. 2012;
 51. McLean A, Browne S, Zhang Y, Slaughter E, Halstenson C, Couch R. The Influence of Food on the Bioavailability of a Twice-Daily Controlled Release Carbamazepine Formulation. Vol. 41, American Neurological Association in Montreal. 2001.
 52. Patsalos PN, Zugman M, Lake C, James A, Ratnaraj N, Sander JW. Serum protein binding of 25 antiepileptic drugs in a routine clinical setting: A comparison of free non-protein-bound concentrations. *Epilepsia.* 2017;58(7):1234–43.
 53. MacKichan J, Zola E. Determinants of carbamazepine and carbamazepine 10,11-epoxide binding to serum protein, albumin and alpha 1-acid glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;18(4):487–93.
 54. Ashley C, Currie A, editors. *The Renal Drug Database*. Third. Radcliff Publishing Ltd;
 55. Asconapé JJ. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:417–32.
 56. Gray AL, Botha JH, Miller R. Pharmacokinetics and disposition: A model for the determination of carbamazepine clearance in children on mono- and polytherapy.
 57. Riva R, Contin M, Albani F, Perucca E, Lamontanara T, Baruzzi A. Free and Total Serum Concentrations of Carbamazepine and Carbamazepine-10,11-Epoxy in Infancy and Childhood. Vol. 26. 1985.
 58. Bondareva IB, Jelliffe RW, Gusevà EI, Guekhtà AB, Melikyanà EG, Belousov YB. Population pharmacokinetic modelling of carbamazepine in epileptic elderly patients: implications for dosage.
 59. Ahmed GF, Brundage RC, Marino SE, Cloyd JC, Leppik IE, Pennell PB, et al. Population pharmacokinetics of unbound and total drug concentrations following intravenously administered carbamazepine in elderly and younger adult patients with epilepsy. *J Clin Pharmacol.* 2013 Mar;53(3):276–84.
 60. Caraco Y, Zylber-Katz E, Berry EM, Levy M. Carbamazepine pharmacokinetics in obese and lean subjects. *Ann Pharmacother.* 1995;29(9):843–7.
 61. Harskamp-van Ginkel MW, Hill KD, Becker K, Testoni D, Cohen-Wolkowicz M, Gonzalez D, et al. Drug Dosing in Obese Children: A Systematic Review of Current Pharmacokinetic Data Act-Pediatric Trials Network Administrative Core Committee * on behalf of the Best Pharmaceuticals for Children HHS Public Access Author manuscript. 2015;169(7):678–85.
 62. Hasnain M, Victor W, Vieweg R. *Psychotropic Drug Prescribing and Switching*. *Postgrad Med.* 2015;125(5):117–29.
 63. Thangaratinam S, Marlin N, Newton S, Weckesser A, Bagary M, Greenhill L, et al. Antiepileptic drug monitoring in PREgnancy (EMPiRE): A double-blind randomised trial on effectiveness and acceptability of monitoring strategies. *Health Technol Assess (Rockv).* 2018 May 1;22(23).

64. Deligiannidis KM, Byatt N, Freeman MP. Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: A review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. Vol. 34, *Journal of Clinical Psychopharmacology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 244–55.
65. Arfman IJ, Wammes-van der Heijden EA, J ter Horst PG, Lambrechts DA, Wegner I, Touw DJ, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 10];59:427–45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00845-2>
66. Carbamazepine - Drugs and Lactation Database (LactMed) - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2020 Jun 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501271/>
67. Shimoyama R, Ohkubo T, Sugawara K. Monitoring of carbamazepine and carbamazepine 10,11-epoxide in breast milk and plasma by high-performance liquid chromatography. *Ann Clin Biochem*. 2000;37(2):210–5.
68. Iqbal MM, Sohhan T, Mahmud SZ. The Effects of Lithium, Valproic Acid, and Carbamazepine During Pregnancy and Lactation. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001 Jan 31;39(4):381–92.
69. Perucca E, Crema A. Plasma Protein Binding of Drugs in Pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 1982;7(4):336–52.
70. Schuerer DJE, Brophy PD, Maxvold NJ, Kudelka T, Bunchman TE. High-efficiency dialysis for carbamazepine overdose. *J Toxicol - Clin Toxicol*. 2000;38(3):321–3.
71. Hooper WD, Dubetz DK, Bochner F, Cotter LM, Smith GA, Eadie MJ, et al. Plasma protein binding of carbamazepine. *Clin Pharmacol Ther*. 1975;17(4):433–40.
72. Anoniem. Carbamazepine HLA -B*1502-A*3101-B*1511. KNMP Kennisbank: farmacogenetica.
73. Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, Müller DJ, Dunnenberger HM, Chantratita W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for HLA Genotype and Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 Apr 1;103(4):574–81.
74. Monroy Jaramillo N, Galindo IF, Vázquez AO, Cook HJ. Pharmacogenetic potential biomarkers for carbamazepine adverse drug reactions and clinical response. 2014;29(2):67–79.
75. Milovanovic DD, Milovanovic JR, Radovanovic M, Radosavljevic I, Obradovic S, Jankovic S, et al. The influence of CYP2C8*3 on carbamazepine serum concentration in epileptic pediatric patients. *Balkan J Med Genet*. 2016 Jul;19(1):21–8.
76. Djordjevic N, Jankovic SM, Milovanovic JR. Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Carbamazepine in Children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2017 Jan;
77. Brodie MJ. Antiepileptic drug interactions: a clinical guide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Apr 1;77(4):568–568.
78. Stockis A, Chanteux H, Rosa M, Rolan P. Brivaracetam and carbamazepine interaction in healthy subjects and in vitro. *Epilepsy Res*. 2015 Jul 1;113:19–27.

Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: dr. M.J. van der Lee, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog i.o. en dr. R.A. Aarnoutse, ziekenhuisapotheker. Onder auspiciën van de Commissie Analyse en Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, juli 2008.

Aan de herziene versie hebben meegewerkt: B.H.A.M. Kottink, student farmacie en dr. M.G.G. Sturkenboom, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, juli 2020.