

BMI = body mass index, Cl/F = schijnbare klaring, C_{max} = maximale plasmaconcentratie, IBW = ideal body weight, TBW = total body weight, T_{max} = tijdstip waarop de C_{max} wordt bereikt, T_{1/2} = halfwaardetijd, V_d/F = schijnbare verdelingsvolume.

CONCLUSIE

Er zijn beperkte aanwijzingen dat de farmacokinetiek van carbamazepine is gewijzigd bij patiënten met obesitas met BMI $\geq$ 40 kg/m², waaronder een (kleine) afname in klaring. Over het algemeen wordt carbamazepine gedoseerd op geleide van effecten en bijwerkingen. Dit is bij obesitas met BMI $\geq$ 40 kg/m² niet anders. Daarom wordt besloten dat er geen actie nodig is.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Caraco et al. 1992 heeft geconcludeerd dat het bij obese patiënten tweemaal zo lang duurt om steady-state concentraties van carbamazepine te bereiken in vergelijking met niet-obese patiënten. Dit suggereert dat bij obese patiënten dosisverlaging, verlenging van het doseerinterval en monitoring van de plasmaconcentraties van carbamazepine wellicht noodzakelijk zijn. Het is echter belangrijk op te merken dat de studies waarin een gewijzigde farmacokinetiek van carbamazepine wordt waargenomen, gebaseerd zijn op een eenmalige orale dosis carbamazepine. Omdat carbamazepine een inductor is van zijn eigen metaboliserende enzymen, zegt eenmalige dosering weinig over herhaalde dosering. Een kleine studie (maar 2 obese patiënten en geen obese patiënten met BMI $\geq$ 40 kg/m²) met dagelijkse dosering vond wel een toename van de carbamazepineserumconcentratie met de TBW (maar niet met de BMI) (Suemaru et al. 1998). Bovendien ging de gewichtsafname in Caraco et al. 1992 gepaard met een sterke toename van fysieke activiteit, die mogelijk ook de klaring verhoogt. Tenslotte was niet elke patiënt geclassificeerd als obees met BMI $\geq$ 40 kg/m², waardoor de resultaten met de nodige voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd.

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP																								
Caraco Y, Zylber-Katz E, Berry EM, Levy M. Carbamazepine pharmacokinetics in obese en lean subjects. The annals of pharmacotherapy. 1995, volume 29:843-7. Farmacokinetische studie.	3	BMI <i>Gemiddelde per groep:</i> Obese: 38,8±6,0 kg/m² Normaal gewicht: 22,4±1,6 kg/m² TBW <i>Gemiddelde per groep:</i> Obese: 111,4±19,9 kg Normaal gewicht: 63,2±8,3 kg	In deze studie kregen 31 vrijwilligers een eenmalige orale dosis carbamazepine van 200 mg. Van de 31 vrijwilligers waren er 18 obees (BMI > 30 kg/m²) en hadden er 13 een normaal gewicht (BMI 20-25 kg/m²). Op 22 verschillende tijdstippen (t= vlak vóór inname tot 120 uur ná de inname) heeft bloedafname plaatsgevonden voor bepaling van de farmacokinetiek (PK). Resultaten De volgende PK-parameters zijn gemeten: <table><tr><td>Groepen:</td><td>Obese</td><td>Normaal gewicht</td></tr><tr><td>T_{1/2} (uur)^a</td><td>59.4±14.7; p<0.001</td><td>31.0±5.0; p<0.001</td></tr><tr><td>C_{max} (µg/ml)^b</td><td>1.91±0.31; p<0.001</td><td>2.36±0.15; p<0.001</td></tr><tr><td>Cl (ml/min)</td><td>19.8±5.2; p<0.07</td><td>23.0±4.6; p<0.07</td></tr><tr><td>Cl/IBW (ml/min/kg)</td><td>0.32±0.07; p<0.02</td><td>0.39±0.06; p<0.02</td></tr><tr><td>Cl/TBW (ml/min/kg)</td><td>0.18±0.05 p<0.001</td><td>0.37±0.06; p<0.001</td></tr><tr><td>V_d (L)^a</td><td>98.4±26.9; p<0.001</td><td>60.7±8.5; p<0.001</td></tr><tr><td>V_d/TBW (L/kg)</td><td>0.87±0.11; p<0.03</td><td>0.96±0.09; p<0.03</td></tr></table> a Vergelijkbare resultaten na correctie op ideaal lichaamsgewicht (IBW). b Tmax is gelijk gebleven. Een correlatie in de obese groep is aangetoond tussen het schijnbare V _d en	Groepen:	Obese	Normaal gewicht	T _{1/2} (uur) ^a	59.4±14.7; p<0.001	31.0±5.0; p<0.001	C _{max} (µg/ml) ^b	1.91±0.31; p<0.001	2.36±0.15; p<0.001	Cl (ml/min)	19.8±5.2; p<0.07	23.0±4.6; p<0.07	Cl/IBW (ml/min/kg)	0.32±0.07; p<0.02	0.39±0.06; p<0.02	Cl/TBW (ml/min/kg)	0.18±0.05 p<0.001	0.37±0.06; p<0.001	V _d (L) ^a	98.4±26.9; p<0.001	60.7±8.5; p<0.001	V _d /TBW (L/kg)	0.87±0.11; p<0.03	0.96±0.09; p<0.03	In de obese groep waren 5 (van de 18) vrijwilligers ernstig obees (BMI 40,9-55,5 kg/m²). 6 van de vrijwilligers in de obese groep zijn ook beschreven in Caraco 1992, waaronder 3 ernstig obese patiënten (BMI≥40 kg/m²)
Groepen:	Obese	Normaal gewicht																										
T _{1/2} (uur) ^a	59.4±14.7; p<0.001	31.0±5.0; p<0.001																										
C _{max} (µg/ml) ^b	1.91±0.31; p<0.001	2.36±0.15; p<0.001																										
Cl (ml/min)	19.8±5.2; p<0.07	23.0±4.6; p<0.07																										
Cl/IBW (ml/min/kg)	0.32±0.07; p<0.02	0.39±0.06; p<0.02																										
Cl/TBW (ml/min/kg)	0.18±0.05 p<0.001	0.37±0.06; p<0.001																										
V _d (L) ^a	98.4±26.9; p<0.001	60.7±8.5; p<0.001																										
V _d /TBW (L/kg)	0.87±0.11; p<0.03	0.96±0.09; p<0.03																										

			TBW, het percentage van de IBW en BMI. Ook is er een correlatie gevonden tussen $t_{1/2}$ en TBW, het percentage van de IBW en BMI. Het gevonden verschil in klaring na correctie op IBW en TBW was erg klein (zie tabel). Opmerkingen auteurs Carbamazepine verdeelt zich zowel over vet- als vetvrije massa. Het gebrek aan een significant verschil in klaring is mogelijk te wijten aan de metabole route waardoor carbamazepine wordt geklaard, namelijk epoxidatie (fase-1 reactie). Uit andere studies is gebleken dat bij obesitas de fase-1 reacties en daarmee de klaring onveranderd blijft. Bovenstaande bevindingen geven aan dat de dosering carbamazepine moet worden berekend op basis van IBW in plaats van TBW. De auteurs geven aan dat het verschil tussen het grote effect op klaring in Caraco et al. 1992 en het bescheiden effect in deze studie mogelijk wordt verklaard doordat de vrijwilligers in Caraco et al. 1992 niet alleen afvielen door een dieet, maar ook door fysieke training. Langdurige training en fysieke fitheid zijn in het verleden geassocieerd met een verhoogde hepatische biotransformatie van geneesmiddelen met een lage klaring. Het is daarom mogelijk dat in Caraco et al. 1992 behalve het verschil in BMI ook het verschil in levensstijl een rol speelt bij de hogere Cl na afvallen.													
Caraco Y, Zylber-Katz E, Berry EM, Levy M. Significant weight reduction in obese subjects enhances carbamazepine elimination. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1992. volume 51, number 5. Farmacokinetische studie.	1	Vóór gewichtsverlies: BMI 42.5 ± 3.2 kg/m² Gewicht $122,2 \pm 8,4$ kg Ná gewichtsverlies: BMI 32.0 ± 1.4 kg/m² Gewicht $92,2 \pm 4,2$ kg	In deze studie kregen 6 obese (BMI ≥ 30 kg/m²) vrijwilligers een eenmalige orale dosis carbamazepine van 200 mg. Over een periode van 11.3 ± 1.2 maanden hebben zij gemiddeld 30.0 ± 5.0 kg aan lichaamsgewicht verloren. Vóór en ná het gewichtsverlies werd na een eenmalige dosis de PK van carbamazepine bepaald (laatste meting 96 uur na dosisinname). Resultaten De volgende PK-parameters zijn gemeten: <table><tr><th></th><th>Vóór gewichtsverlies</th><th>Ná gewichtsverlies</th></tr><tr><td>$T_{1/2}$ (uur)</td><td>60.3 ± 3.1; $p < 0.01$</td><td>30.8 ± 3.3; $p < 0.01$</td></tr><tr><td>Cl (ml/min)</td><td>20.4 ± 1.8; $p < 0.05$</td><td>31.6 ± 5.0; $p < 0.05$</td></tr><tr><td>V_d (L) *</td><td>106.2 ± 9.9; $p < 0.01$</td><td>77.7 ± 4.5; $p < 0.01$</td></tr></table> * Geen significante verschillen na correctie voor lichaamsgewicht De mate van obesitas is gecorreleerd met V_d, $T_{1/2}$ en Cl.		Vóór gewichtsverlies	Ná gewichtsverlies	$T_{1/2}$ (uur)	60.3 ± 3.1 ; $p < 0.01$	30.8 ± 3.3 ; $p < 0.01$	Cl (ml/min)	20.4 ± 1.8 ; $p < 0.05$	31.6 ± 5.0 ; $p < 0.05$	V_d (L) *	106.2 ± 9.9 ; $p < 0.01$	77.7 ± 4.5 ; $p < 0.01$	2 van de 6 vrijwilligers hadden nog geen volwassen leeftijd (17 jaar). 3 van de 6 vrijwilligers waren voor hun gewichtsverlies ernstig obees (BMI 40,9-55,5 kg/m²).
	Vóór gewichtsverlies	Ná gewichtsverlies														
$T_{1/2}$ (uur)	60.3 ± 3.1 ; $p < 0.01$	30.8 ± 3.3 ; $p < 0.01$														
Cl (ml/min)	20.4 ± 1.8 ; $p < 0.05$	31.6 ± 5.0 ; $p < 0.05$														
V_d (L) *	106.2 ± 9.9 ; $p < 0.01$	77.7 ± 4.5 ; $p < 0.01$														

			Opmerkingen auteurs In obese patiënten duurt het naar verwachting t.o.v. niet-obese patiënten twee maal zo lang om steady state concentraties van carbamazepine te bereiken. De resultaten suggereren dat bij obese patiënten dosisverlaging, verlenging van het doseerinterval en monitoring van de plasmaconcentraties van carbamazepine nodig zijn. Deze aanname dient echter nog bevestigd te worden door nieuw onderzoek waarbij carbamazepine over een langere periode wordt toegediend.	
--	--	--	---	--

Overig	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
Suemaru K, Kawasaki H, Yasuhara K, Yao K, Furuno K, Kawakami Y, et al. Steady-state serum concentrations of carbamazepine and valproic acid in obese and lean patients with epilepsy. Okayama University. 1998. Volume 52, issue 3. Farmacokinetische (PK) studie.	BMI-gemiddelde per groep (bij de carbamazepinegebruikers): Groep laag gewicht (n=9): 18.6±0.4 kg/m² Groep normaal gewicht (n=16): 21.9±0.4 kg/m² Groep obesitas (n=6): 29.9±1.8 kg/m²	In deze studie is de relatie tussen BMI en serumconcentraties van carbamazepine onderzocht. Patiënten werden op basis van BMI ingedeeld in één van de drie groepen: laag gewicht (BMI < 20 kg/m²), normaal gewicht (BMI 20-25 kg/m²), en obesitas (BMI > 25 kg/m²). Patiënten kregen gedurende vier weken carbamazepine 400 mg per dag. De patiënten (n=31) waren gediagnosticeerd met partiële epilepsie. Resultaten In de groep patiënten met een laag gewicht zijn significant hogere serumconcentraties van carbamazepine gevonden in vergelijking met de patiënten met een normaal gewicht. Totaal lichaamsgewicht heeft een significante correlatie met een daling in de serumconcentratie van carbamazepine. Echter, er is geen correlatie gevonden tussen de carbamazepineserumconcentratie en BMI; er waren geen verschillen in serumconcentraties van carbamazepine tussen de patiënten met een normaal gewicht (serumconc.= 7.7±0.3 µg/ml) en de obese patiënten (serumconc.= 7.8±0.4 µg/ml). Alle serumconcentraties, van de drie groepen, vielen binnen het therapeutisch venster (5-12 µg/ml). Opmerkingen auteurs Bij obese patiënten dient carbamazepine te worden gemonitord.	In deze studie worden ook kinderen/jongvolwassenen meegenomen (leeftijd 15-29 jaar). Gemiddeld waren de patiënten echter volwassen (21,9 jaar). In de obese groep zijn alleen patiënten met overgewicht (BMI 25-29.9 kg/m², n = 4) en met obesitas met BMI 30-39.9 kg/m² (n=2) opgenomen, en <u>geen</u> patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m². Het ontbreken van een effect van BMI in deze studie, zegt hierdoor weinig over het al dan niet aanwezig zijn van een effect van obesitas met BMI≥40 kg/m²
SmPC Carbamazepine*	-	Geen informatie beschikbaar over obesitas.	

* SmPC Carbamazepine CF, Mylan, Focus Care, Sandoz, Tillomed, Umedica, Tegretol.

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Onbekend	Nee	27-03-2024