

Afkortingen

BC: bariatrische chirurgie

BMI: body mass index

CR: controlled-release

GS: Gastric Sleeve

RYGB: Roux-en-Y gastric bypass

SmPC: Summary of product characteristics

TDM: therapeutic drug monitoring

CONCLUSIE

Er zijn aanwijzingen dat de farmacokinetiek van carbamazepine na bariatrische chirurgie verandert. In een aantal gevallen hebben de gewijzigde carbamazepineconcentraties geleid tot een verergering van de aandoening of toename van bijwerkingen. Voor de indicatie epilepsie wordt geadviseerd de dosering te bepalen op basis van therapeutische drug monitoring (TDM). Voor overige indicaties wordt geadviseerd om in het eerste jaar na bariatrische chirurgie klachten en bijwerkingen te monitoren, en indien mogelijk kan TDM worden toegepast.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Carbamazepine wordt gedoseerd op geleide van het effect of op basis van TDM, afhankelijk van de indicatie.

Triplett et al. en Porat et al. observeerden een trend naar lagere carbamazepineconcentraties kort na de operatie, waarschijnlijk als gevolg van oplosproblemen en malabsorptie, gevolgd door toenemende concentraties op de langere termijn, mogelijk als gevolg van gewichtsverliesgerelateerde veranderingen in de verdeling van carbamazepine. Bij een deel van de patiënten stegen de carbamazepineconcentraties echter na bariatrische chirurgie of bleven ze gelijk.

In gevallen van belemmerde oplossing wordt niet verwacht dat het verhogen van de dosis veel voordeel oplevert, gezien de oplosbaarheidsgrenzen. Bij patiënten behandeld met een verhoogde carbamazepinedosering, wat resulteerde in lagere carbamazepinespiegels na GS, werd geen overeenkomstige toename van carbamazepineconcentraties waargenomen, ondanks de lineaire farmacokinetiek van carbamazepine, wat wijst op een oplosbaarheidslimiet [Porat et al.].

Koutsavlis et al. suggereren dat de waargenomen carbamazepinetoxiciteit mogelijk verband hield met het verlies aan lichaamsgewicht na GS, ook al verloor de patiënt slechts 6 kg gedurende de eerste maand na GS.

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
Porat D, Margolin N, Lavon O, Dahan A. Carbamazepine Therapy After Bariatric Surgery: Eight Sleeve Gastrectomy Cases and Review of the Literature. Obes Surg. 2022 Oct;32(10):3481-3486. (Retrospectieve case-serie)	3	Gastric sleeve Gemiddelde BMI (SD) Pre-GS: 44.9 (5.9) kg/m ² Post-GS: 30.6 (6.1) kg/m ²	Resultaten Acht patiënten die voor verschillende indicaties werden behandeld met carbamazepine, ondergingen een GS. Alle patiënten hadden voor de GS een vaste dosering carbamazepine met CR en waren klinisch stabiel. Carbamazepinedalspiegels werden op vier momenten gemeten: vóór de GS en 0-3, 4-6 en 7-12 maanden na GS. Op basis van de gemeten carbamazepinespiegels werd zo nodig de dosering bijgesteld. Gemiddelde pre-GS-carbamazepinespiegel was 7.4±3.0 µg/ml (range 4-12 µg/ml) en de gemiddelde 7-12 maanden post-GS-carbamazepinespiegel was 5.6±2.3 µg/ml (range 2.8-9.8 µg/ml), zie onderstaande tabel voor de individuele concentraties.	De patiënten werden om verschillende redenen met carbamazepine behandeld (epilepsie, n=2; bipolaire stoornis, n=1; persoonlijkheidsstoornis, n=2; schizofrenie, n=1; andere psychiatrische aandoening, n=1; trigeminusneuralgie, n=1). Er werd geen interacterende co-medicatie gebruikt. Bij patiënt nr. 4 was de grootste afname in

No	Carbamazepine levels (µg/mL)				Carbamazepine daily dosage (mg)			
	Before SG	<3 months after	4-6 months after	7-12 months after	Before SG	<3 months after	4-6 months after	7-12 months after
1	8.6	5.2	5.4	5.2	1200	1600	1200	1500
2	11.3	10.5	10.0	9.8	1200	1200	1200	1200
3	6.4	6.9	N/A	N/A	600	600	600	600
4	4.0	N/A	7.0	N/A	200	200	200	400
5	12.0	6.0	N/A	5.5	800	800	800	800
6	5.6	N/A	4.2	5.6	400	400	400	1200
7	6.3	N/A	N/A	2.8	400	400	400	400
8	4.6	4.9	N/A	4.8	400	400	600	600
Mean (SD)	7.4 (3.0)	6.7 (2.3)	6.6 (2.5)	5.6 (2.3)	650 (382)	700 (478)	675 (369)	838 (414)

Bij 4 patiënten (nr. 1,5,6,7) namen de carbamazepinespiegels na GS af en bij 4 patiënten moest de dosering worden verhoogd (nr.1, 4, 6 en 8). Hiervan ontwikkelde 1 patiënt met epilepsie (nr.1) epileptische aanvallen, die begonnen in de eerste maand na BC en ondanks dosisverhoging van carbamazepine en behandeling met andere anti-epileptica niet afnamen, waardoor 13 maanden na BC de temporaalkwab van deze patiënt werd verwijderd in verband met ongecontroleerde epilepsie. Bij 1 patiënt met trigeminusneuralgie (nr. 6) namen de klachten na GS toe en moest de dosering verdriedubbeld worden voor het bereiken van de pre-SG-carbamazepinespiegels. Bij 1 patiënt namen de spiegels na GS juist toe (nr. 4) en bij de andere 3 patiënten (nr. 2,3,8) bleven de spiegels ongeveer gelijk (met/zonder dosisverhoging). De carbamazepinedosis was 200-1200 mg/dag pre-SG (gemiddeld: 650 ± 382 mg/dag) en 400-1500 mg/dag 1 jaar post-SG (gemiddeld: 838 ± 414 mg/dag) (significantie niet bepaald).

Het gemiddelde van de dosisgecorrigeerde carbamazepinespiegels bleek significant lager te zijn 7-12 maanden post-GS (6.4 ± 1.9 µg/mL/kg) dan pre-GS (12.9 ± 4.1 µg/mL/kg) ($p < 0.005$), wat suggereert dat er na een GS een gemiddeld hogere dosis nodig was om dezelfde plasmaconcentratie te bereiken als vóór GS.

Opmerkingen auteurs:

Hoewel alle patiënten zowel vóór als na de GS binnen het therapeutische bereik waren, ervoeren twee patiënten na afname van de carbamazepinespiegels een aanzienlijke verslechtering van hun ziekte. Dit benadrukt het belang van het meten en vergelijken van pre- en postbariatrische carbamazepinespiegels en niet alleen te vertrouwen op het feit dat de postbariatrische spiegels binnen het therapeutische venster vallen.

Door carbamazepine CR om te zetten in de vloeibare vorm kan de oplosbaarheidsstap worden omzeild, wat mogelijk resulteert in hogere carbamazepinespiegels. (In Nederland is er een suspensie op de markt. Mogelijk verloopt de absorptie hier sneller/makkelijker dan uit de tablet).

Voor het belangrijkste metaboliserende enzym voor carbamazepine (CYP3A4) is gerapporteerd

BMI te zien, wat mogelijk de toename in carbamazepinespiegels kan verklaren.

			dat de activiteit verminderd kan zijn bij obesitas en dat deze door SG wordt genormaliseerd. Dit zou bij kunnen dragen aan de verlaging van de plasmaconcentratie en de hogere dosisbehoefte van carbamazepine na SG. Overleg met een klinisch apotheker, zorgvuldige klinische monitoring en periodieke TDM (zowel vóór als na bariatric) zijn essentieel voor een goede farmacotherapie van carbamazepine.	
Triplett JD, Simpson HD, Clemmons RS, Cascino GD. The effect of weight reduction surgery on the efficacy and tolerability of epilepsy pharmacotherapy. <i>Epilepsy Behav.</i> 2021 Sep 29;124:108307. (Retrospectieve) observationele studie	2	RYGB en/of gastric sleeve Pre-bariatric: 120.75 (71-230) kg, BMI=44.4 (34-77.6) kg/m² Post-bariatric (6 maanden): 89.5 (58.2-202) kg, BMI=34.2 (24.5-61.9) kg/m²	Resultaten In deze studie is gedurende gemiddeld 60 maanden (range 9-220 maanden) de invloed van bariatrische chirurgie (BC) op de farmacokinetiek van anti-epileptica onderzocht bij volwassen patiënten met een geschiedenis van epilepsie (n=44) of eenmalige epileptische aanvallen (n=2) die bariatrische chirurgie ondergingen (Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), n=40; gastric sleeve (GS), n=6). In totaal werden 33 patiënten tijdens de ingreep behandeld met anti-epileptica (gemiddeld 1 anti-epilepticum per patiënt, max. 3). Hiervan gebruikten 5 patiënten carbamazepine met vertraagde afgifte (CR). Bij 4 patiënten zijn pre-BC- en post-BC-carbamazepinespiegels gemeten. <i>Uitkomsten bij patiënten met carbamazepine:</i> Eén patiënt ontwikkelde misselijkheid en braken 9 weken na chirurgie waardoor de dosering met 11% werd verlaagd (van 900 naar 800 mg). Hierdoor bleven pre-BC- en post-GS-carbamazepinespiegels gelijk (6.1 mg/mL) Bij twee patiënten namen de spiegels na BC af, waarvan bij één patiënt sprake was van subtherapeutische spiegels (patiënt 1; pre-BC: 6.9 mg/L, 22 weken post-BC: 3.8 mg/L en patiënt 2; pre-BC: 4.1 mg/L, 24 weken post-BC: 0.7 mg/L; referentie-bereik: 2-10 mg/L) waardoor de dosering met 140% werd verhoogd (van 500 naar 1200 mg). De aanvallen bleven onder controle. Bij één patiënt namen de spiegels licht toe maar bleven in het therapeutisch venster (pre-BC: 3.1 mg/L, 81 weken post-BC: 4.3 mg/L). Opmerkingen auteurs Monitoring van de serumanti-epilepticaconcentraties wordt geadviseerd in de periode vóór de bariatrische ingreep, in de eerste 2-4 weken en vervolgens 3 en 6 maanden na de ingreep.	De patiënten die werden behandeld met carbamazepine gebruikten geen andere anti-epileptica. Subtherapeutische spiegels door therapieontrouw kan niet worden uitgesloten. De uitkomsten zijn niet statistisch getoetst.
Koutsavlis I, Lasebai M. Dose-Dependent Carbamazepine-Induced Agranulocytosis Following Bariatric Surgery (Sleeve Gastrectomy): A	2	Gastric sleeve Pre-bariatric: 104 kg Post-	Resultaten De volgende casus wordt gepresenteerd: een 49-jarige vrouw met temporaalkwabepilepsie kreeg 4 weken na de GS last van misselijkheid, braken en lethargie. Voor de epilepsie werd zij behandeld met carbamazepine 800 mg tweemaal daags.	Er werd geen andere comedicaatie/anti-epileptica gebruikt.

Possible Mechanism. Bariatric surgical practice and patient care. 2015;10(3);130-134.. Case-report		bariatrie: 98 kg BMI onbekend.	Bij opname toonde het klinisch onderzoek lichte nystagmus en ataxie. Ook werd een licht verhoogde ALAT en agranulocytose (absoluut neutrofielenaantal = 0) gemeten. Op grond van neurologische bevindingen ontstond het vermoeden van een carbamazepine-toxiciteit, wat werd bevestigd door hoge plasmaspiegels van 15.9 mg/L (12 uur na toediening gemeten; referentiebereik: 4-12 mg/L). Er werden geen andere oorzaken voor de neutropenie gevonden. De dosis carbamazepine werd geleidelijk verlaagd tot 400 mg tweemaal daags, en haar aantal neutrofielen keerde terug naar basale niveaus. Ook verdwenen de symptomen. De tijd voor het herstel van neutrofielen ($>0,5 \times 10^9/L$) was 9 dagen. Opmerkingen auteurs De zeldzame bijwerking agranulocytose leek zich in een dosisafhankelijke manier te ontwikkelen. Er wordt geadviseerd om te monitoren middels TDM, meting van het complete bloedbeeld en nier- en leverfunctietesten totdat de anastomoses zijn geheeld en het risico op complicaties is geminimaliseerd (één- tot tweemaal per week gedurende de eerste twee maanden, vervolgens maandelijks gedurende de volgende drie maanden). Langetermijnmonitoring (elke 3-6 maanden) kan nodig zijn totdat een stabiel gewicht is bereikt of op elk moment dat carbamazepinetoxiciteit optreedt.	
---	--	--	---	--

Overig	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
SmPC Tegretol* tabletten en suspensie, 11-7-2023	-	Geen informatie over bariatrische chirurgie	-

*Hetzelfde geldt voor SmPC carbamazepine Tillomed, Sandoz, Focus Care, Mylan, CF, Aurobindo en Umedica.

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	27-03-2024