

## Toxisch anticholinerg delier bij gelijktijdig gebruik van tolterodine en fluconazol

### 1. Inleiding

Het een parasymphathicoliticum tolterodine (Detrusitol<sup>®</sup>) is sinds 1997 in Nederland geregistreerd [1]. Het wordt toegepast als behandeling van een instabiele blaas met symptomen van verhoogde aandrang, frequente mictie en/of urge-incontinentie. De werking berust op een remming van het effect van acetylcholine op de musculus detrusor van de blaas, waardoor een vermindering van de onwillekeurige contracties optreedt, de blaas ontspant en de blaascapaciteit toeneemt. De meest voorkomende bijwerkingen van tolterodine hangen samen met de anticholinerge werking, zoals droge mond, dyspepsie, verminderde zweetsecretie en droge huid, effecten op het oog zoals wazig zien, pupilverwijding, accommodatieverlies, verhoogde intraoculaire druk en fotofobie, mictiestoornissen en urineretentie, obstipatie, tachycardie en palpitations. Zelden kan bij hoge spiegels een toxisch anticholinerg delier ontstaan.

### 2. Meldingen

De stichting Lareb ontving een melding van een 92-jarige patiënt die tolterodine (2 maal daags 2 mg) chronisch gebruikte vanwege urge-incontinentie. Een dag na aanvang van behandeling met fluconazol (1 maal daags 150 mg) ontwikkelde hij een toxisch anticholinerg delier dat gekenmerkt werd door ernstige verwardheid en visuele hallucinaties. Na staken van de behandeling met fluconazol herstelde de patiënt volledig. Het gebruik van tolterodine werd gecontinueerd. Patiënt gebruikte als comedicaatie amiodaron, isosorbidedemononitrat en acetylsalicylzuur.

De positieve tijdsrelatie tussen het gebruik van fluconazol en het optreden van het toxisch anticholinerg delier zijn suggestief voor een causale relatie. Bovendien is een farmacokinetische interactie mechanistisch plausibel: fluconazol remt CYP 3A4 en tolterodine is een substraat van dit iso-enzym. Toxisch anticholinerg delier is een bekend verschijnsel bij hoge doses van parasymphathicolitica zoals tolterodine.

### 3. Overige gegevens

#### Literatuur

Fluconazol-geïnduceerde stijging van de bloedspiegels van tolterodine en/of symptomen van een toxisch anticholinerg delier zijn nog niet in de literatuur beschreven, maar zijn op theoretische gronden wel mogelijk. Fluconazol remt het P450 3A4 isoenzym, terwijl tolterodine hiervan een substraat is (zie ook *mechanisme*). Tolterodine wordt bij snelle metaboliseerders (het merendeel van de patiënten) voornamelijk gemetaboliseerd via cytochroom P450 (CYP2D6) tot de farmacologisch actieve 5-hydroxymethylmetaboliet, terwijl het bij trage metaboliseerders (CYP2D6-deficienten) omgezet wordt via cytochroom P450 (CYP3A4) in het inactieve N-gedesalkyleerd tolterodine [2]. Omdat fluconazol een minder potente remmer van CYP 3A4 is dan bijvoorbeeld ketoconazol en itraconazol, is het mogelijk dat klinisch relevante interacties over het algemeen meer optreden bij deze laatstgenoemde azolen. Volgens de literatuur zouden farmacokinetische interacties met fluconazol dan ook vooral optreden bij doses hoger dan 200mg daags [3]. De huidige casus doet echter vermoeden dat ook lagere doses gepaard kunnen gaan met klinisch relevante farmacokinetische interacties. Het is waarschijnlijk dat de hoge leeftijd een rol speelt bij het klinisch openbaren van de interactie

#### Databanken

De WHO databank bevat in totaal 724 meldingen op tolterodine, waarvan 116 psychiatrisch van aard (dd. 030500). Hieronder bevinden zich geen interacties met fluconazole.

#### Mechanisme

Fluconazol remt het P450 3A4 isoenzym en kan dus aanleiding geven tot spiegelstijgingen van 3A4 substraten [4] (zie ook *literatuur*). Bekende voorbeelden van klinisch relevante farmacokinetische interacties door remming van CYP3A4 zijn fluconazol-geïnduceerde stijgingen van carbamazepine, midazolam en triazolam [5,6,7].

#### 4. Beschouwing en conclusie

In de 1B -tekst van tolterodine wordt onder "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik" de combinatie van tolterodine met sterke CYP3A4-remmers niet aangeraden. Onder "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie" staat vermeld dat farmacokinetische interacties mogelijk zijn met andere geneesmiddelen die cytochroom P450 2D6 (CYP2D6) of CYP3A4 enzymen remmen. Gelijktijdige systemische behandeling met sterke CYP3A4-remmers wordt afgeraden in verband met verhoogde serumconcentraties van tolterodine bij langzame CYP2D6 metaboliseerders met het risico op overdosering. Van de imidazolen worden hierbij alleen ketoconazol en itraconazol genoemd. De huidige casus, tezamen met gegevens uit de literatuur, doen echter vermoeden dat ook gelijktijdige behandeling met fluconazol kan leiden tot een (klinisch relevante) farmacokinetische interactie.

#### Referenties

1. Repertorium 1999, Nefarma, den Haag.
2. Postlind H, Danielson A, Lindgren A, Andersson SH. Tolterodine, a new muscarinic receptor antagonist, is metabolized by cytochromes P450 2D6 and 3A in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1998 Apr;26(4):289-93.
3. Venkatakrisnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2000 Feb;38(2):111-80
4. Katz HI. Drug interactions of the newer oral antifungal agents. *Br J Dermatol* 1999 Nov;141 Suppl 56:26-32.
5. Nair DR, Morris HH. Potential fluconazole-induced carbamazepine toxicity. *Ann Pharmacother* 1999 Jul-Aug;33(7-8):790-2.
6. Ahonen J, Olkkola KT, Takala A, Neuvonen PJ. Interaction between fluconazole and midazolam in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999 May;43(5):509-14.
7. Varhe A, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Fluconazole, but not terbinafine, enhances the effects of triazolam by inhibiting its metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1996 Apr;41(4):319-23.

