
Bijwerkingen van geneesmiddelen

Verergering van schizoaffectieve stoornis door interactie tussen haloperidol en carbamazepine

D.COHEN EN W.L.DIEMONT

Voor de behandeling van de schizoaffectieve stoornis kan de richtlijn voor bipolaire stoornissen, waarin anti-psychotica, antidepressiva, stemmingsstabilisatoren en elektroconvulsietherapie worden genoemd, worden toegepast.¹ Het antipsychoticum haloperidol, mits volgens de nieuwe inzichten laag gedoseerd, neemt nog steeds een belangrijke plaats in bij de behandeling. Ter behandeling van de bipolaire stoornis is carbamazepine een goede keus. De combinatietherapie haloperidol-carbamazepine wordt dan ook regelmatig gebruikt bij de behandeling van de schizoaffectieve stoornis.

In dit artikel beschrijven wij een patiënt bij wie een farmacokinetische interactie tussen carbamazepine en haloperidol een rol speelde en die daardoor een verlaagde haloperidolspiegel kreeg. Naar aanleiding van deze casus gaan wij dieper in op de verschillende gevolgen van deze interactie, en wij besluiten met de aanbeveling om deze interactie op te nemen in de in Nederland gangbare waarschuwingssystemen van de apotheken.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Bij patiënt A, een 40-jarige vrouw, werd de diagnose 'schizoaffectieve stoornis' gesteld. Gedurende twee jaar gebruikte zij

SAMENVATTING

Een 40-jarige vrouw met een schizoaffectieve stoornis werd aanvankelijk behandeld met lithium en haloperidol, maar na 3 jaar werd de lithium vervangen door carbamazepine. Hierna trad in de loop der jaren een verdergaande achteruitgang van het klinisch beeld op, ondanks verhoging van de haloperidol-dosering. Na staking van het carbamazepinegebruik trad een opmerkelijk herstel in. Dit beeld kan goed worden verklaard door een farmacokinetische interactie tussen carbamazepine en haloperidol, waarbij carbamazepine leidt tot een lagere haloperidolspiegel. Deze klinisch relevante interactie dient te worden opgenomen in bewakingssystemen van geneesmiddelen.

haloperidol(decanoaat) als 2-wekelijks depot per intramusculaire injectie en lithiumcarbonaat voor haar schizoaffectieve stoornis. Na een accidentele intoxicatie met lithium, werd de lithium een jaar later vervangen door carbamazepine 600 mg/dag (tabel). Weer een jaar later werd de haloperidol(decanoaat)dosering op geleide van het klinische beeld verdubbeld tot 250 mg/2 weken. Na 3 jaar werd aan de behandeling haloperidol per os toegevoegd in wisselende doseringen tussen 10 en 20 mg/dag, naast de haloperidol(decanoaat) in een dosering van 250 mg/3 weken. Haloperidolserumspiegels uit deze periode waren niet bekend.

Drie jaar na de laatste wijzigingen in de behandeling had patiënte een in ernst toenemende dysfore agitatie; daarop volgden diverse aanpassingen van het medicamenteuze regiem. Zij bleef echter onrustig en werd uiteindelijk gesepareerd. Op dat moment gebruikte zij de volgende medicatie: carbamazepine

Rijngest Groep, Langevellderweg 27, 2211 AB Noordwijkerhout.
D.Cohen, psychiater.
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch.
W.L.Diemont, internist.
Correspondentieadres: D.Cohen (dcohen@rijngestgroep.nl).

Overzicht van de medicatie van patiënt A en de medicatiespiegels

middel	eenheid	aanbevolen	behandeljaar				opname op separeerafdeling	1 week separeerafdeling	4 weken separeerafdeling
			3	4	7	10			
			haloperidol(decanoaat)	mg/week		62,5*			
haloperidol per os	mg/d					15/gestopt			
haloperidol totaal	mg/d	2-10	12,5	25	16,5	31,5/16,5	16,5	16,5	
carbamazepine	mg/d		600	600	600	600/gestopt			
haloperidolspiegel	ng/l	4-12				7,0	14,0	20,0	
carbamazepinespiegel	ng/l	4-12				5,0-6,9			

*Omerekend vanuit toediening per 2 weken.

†Omerekend vanuit toediening per 3 weken.

600 mg/dag, met spiegels van 5,0-6,9 ng/l (werkzame spiegel: 4-12 ng/ml), haloperidol(decanoaat) 250 mg/3 weken intramusculair, haloperidol 15 mg/dag per os, diazepam 20 mg/dag, levomepromazine 75 mg/dag en clonazepam 12 mg/dag (zie de tabel). De nettodagdosering van haloperidol, als depot en per os, was 31,5 mg, ruim 3 maal de aanbevolen dagdosering van 2-10 mg.² Op het moment van separatie was de plasmaspiegel van haloperidol 7,0 ng/ml. Deze plasmaspiegel was, gezien de hoge dagdosering van 31,5 mg, opvallend laag. Besloten werd tot het staken van het orale haloperidolgebruik en dat van carbamazepine en het handhaven van 250 mg haloperidol(decanoaat) per 3 weken. Door het staken van het orale gebruik van haloperidol nam de nettodagdosering af van 31,5 tot 16,5 mg. Desondanks bleek de plasmaspiegel van haloperidol 1 week na het staken van het carbamazepine- en orale haloperidolgebruik te zijn gestegen tot 14,0 ng/ml, en 4 weken na staken tot 20 ng/ml. Met andere woorden: het netto-effect van de dosisverlaging tot 55% was een stijging van de plasmaspiegel met 190%. Patiënte herstelde.

BESCHOUWING

In deze ziektegeschiedenis gaat het om een chronische patiënte met schizoaffectieve stoornis die een hooggedoseerd antipsychoticum gebruikte (omerekend 31,5 mg haloperidol/dag), wat gepaard ging met lage plasmaspiegels van haloperidol en onvoldoende therapeutisch effect. Het verslechteren van het beeld na toevoeging van carbamazepine, alsook de sterke verhoging van de haloperidolspiegels en de verbetering van het klinische beeld na het staken van deze verhoging, wijzen op een interactie tussen carbamazepine en haloperidol als oorzaak van dit beeld.

Farmacokinetiek. De verslechtering van het klinisch beeld na toevoeging van carbamazepine aan de behandeling met haloperidol kan worden verklaard door een farmacokinetische interactie tussen beide psychofarmaca. Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) katalyseert de omzetting van haloperidol in het inactieve haloperidol-tetrahydropyridine, terwijl zowel CYP3A4 als CYP2D6 betrokken is bij de inactivering van haloperidol door middel van N-dealkylering.^{3,4} Carbamazepine is een inductor van CYP3A4, waardoor een daling van de plasmaspiegels van haloperidol kan optreden. Deze farmacokinetische interactie kan leiden tot verergering van het klinisch beeld door het ontstaan van subtherapeutische haloperidolspiegels. Daarnaast induceert carbama-

zepine het eigen katabolisme door auto-inductie, waardoor plasmaspiegels van carbamazepine na het bereiken van de 'steady state' geleidelijk zullen dalen.⁵

Farmacodynamiek. De vraag in hoeverre een farmacodynamische interactie bijdraagt aan de verslechtering van het klinisch beeld bij gelijktijdig gebruik van haloperidol en carbamazepine is moeilijk te beantwoorden, omdat het therapeutische effect van de afzonderlijke psychofarmaca op dit ziektebeeld niet duidelijk is. Het stemmingsstabiliserende effect van carbamazepine is wel toegeschreven aan remming van de glutamaterge neurotransmissie in het limbische systeem en aan verhoging van de dopaminerge transmissie in de prefrontale cortex. Het antimanische effect wordt wel verklaard door remming van de noradrenerge en dopaminerge turnover.^{6,7} Het therapeutisch effect van haloperidol wordt toegeschreven aan blokkade van dopamine-D2-receptoren in de limbische hersengebieden. Een farmacodynamische interactie op het niveau van de dopaminerge effecten van carbamazepine en haloperidol zou dus een bijdrage kunnen leveren aan een verandering van het klinisch beeld bij gelijktijdig gebruik van deze psychofarmaca.

Literatuur. Een daling van de plasmaspiegel van haloperidol na toevoeging van carbamazepine is enkele malen beschreven in de literatuur, waarbij in totaal 28 patiënten betrokken waren.⁸⁻¹² Het ging hierbij om aanzienlijke dalingen van de plasmaspiegel, 35-90%, die gemeten werden 2-10 weken na toevoeging van carbamazepine aan de behandeling met haloperidol. Enkele weken na het staken van de behandeling met carbamazepine keerden de plasmaspiegels weer terug tot de oorspronkelijke waarden. In onze casus was een daling van de spiegel van haloperidol (vanaf de vervanging van lithium door carbamazepine), hoewel waarschijnlijk, niet gedocumenteerd. De gebruikte doses carbamazepine en haloperidol vertoonden in de literatuur een groot spreidingsgebied, respectievelijk van 400-1400 en 2-100 mg/dag. Bij een deel van deze patiënten ging de daling van de plasmaspiegels van haloperidol gepaard met een verslechtering van het klinisch beeld, zoals in de huidige ziektegeschiedenis. Een fraai overzicht van farmacokinetische interacties door carbamazepine wordt elders

gegeven.¹³ De Nederlandse IB-teksten van carbamazepine en haloperidol vermelden de interacties (www.cbgeb.nl onder 'geneesmiddeleninformatiebank').

CONCLUSIE

Carbamazepine is in de literatuur bekend als enzym-inductor, waardoor het de afbraak tot inactieve metabolieten van zowel haloperidol alsook zichzelf induceert. Dit heeft gevolgen voor de doseringsschema's van beide middelen. Hiernaast kan haloperidol het dopaminerge effect van carbamazepine beperken door blokkade van D₂-receptoren. Bij toevoeging van carbamazepine aan haloperidoltherapie kan een subtherapeutische plasma-spiegel van haloperidol ontstaan. Klinisch kan zich dit manifesteren in het optreden van een recidiefpsychose bij een voorheen adequate haloperidoldosering. Omgekeerd kan het staken van carbamazepine leiden tot een sterk verhoogde plasmaspiegel van haloperidol met alle daarvan bekende verschijnselen, variërend van secundaire negatieve symptomen en een verhoogde prolactinespiegel tot het optreden van acathisie, parkinsonisme of acute dystonie, of het verergeren van deze symptomen.

De klinische relevantie van deze interacties wordt ondersteund door de besproken casus, de literatuur, en de vermelding in de Nederlandse IB-teksten. De interactie wordt ook in de Nederlandse literatuur vermeld,¹⁴ maar ontbreekt in de richtlijnen van de Vereniging van Psychiatrie,¹ overzichtsartikelen^{15 16} en veelgebruikte medicatiebewakingssystemen.^{17 18} Als gevolg hiervan zijn arts en apotheker onvoldoende bekend met deze interactie en de klinische gevolgen daarvan. Gezien de verstrekkende gevolgen van deze interactie verdient het aanbeveling om in deze lacune te voorzien.

Mw.M.Dijkman, assistent-geneeskundige, en dr.M.Heeringa, wetenschappelijk medewerker bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, droegen bij aan de totstandkoming van dit artikel.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

Deterioration of schizoaffective disorder due to an interaction between haloperidol and carbamazepine. – A 40-year-old woman with a schizoaffective disorder was initially treated with lithium carbonate and haloperidol decanoate, but after three years the lithium was replaced with carbamazepine. Following this, her performance deteriorated over several years despite increasing dosages of haloperidol. After withdrawal of the carbamazepine a remarkable recovery occurred. A pharmaco-

kinetic interaction between haloperidol and carbamazepine, which results in decreased haloperidol blood levels, provides a good explanation of this clinical picture. This clinically relevant interaction should be incorporated into pharmacovigilance systems.

LITERATUUR

- 1 Nolen WA, Knopper-van der Klein EAM, Bouvy PF, Honig A, Klompenhouwer JL, Ravelli P. Richtlijn farmacotherapie bipolaire stoornissen. Amsterdam: Boom; 2001.
- 2 Moleman P. Praktische psychofarmacologie. 3e dr. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 1998. p. 203, 256.
- 3 Fang J, Baker GB, Silverstone PH, Coutts RT. Involvement of CYP_{3A4} and CYP_{2D6} in the metabolism of haloperidol. *Cell Mol Neurobiol* 1997;17:227-33.
- 4 Pan LP, Wijnant P, Vriendt C de, Rosseel MT, Belpaire FM. Characterization of the cytochrome P₄₅₀ isoenzymes involved in the in vitro N-dealkylation of haloperidol. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:557-64.
- 5 Kudriakova TB, Sirota LA, Rozova GI, Gorkov VA. Autoinduction and steady-state pharmacokinetics of carbamazepine and its major metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:611-5.
- 6 Waldmeier PC, Baumann PA, Fehr B, Herdt P de, Maitre L. Carbamazepine decreases catecholamine turnover in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;231:166-72.
- 7 Ichikawa J, Meltzer HY. Valproate and carbamazepine increase prefrontal dopamine release by 5-HT_{1A} receptor activation. *Eur J Pharmacol* 1999;380:R1-3.
- 8 Arana GW, Goff DC, Friedman H, Ornstein M, Greenblatt DJ, Black B, et al. Does carbamazepine-induced reduction of plasma haloperidol levels worsen psychotic symptoms? *Am J Psychiatry* 1986;143:650-1.
- 9 Janicak PG. The relevance of clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring: anticonvulsant mood stabilizers and antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1993;54 Suppl:35-41.
- 10 Jann MW, Ereshefsky L, Saklad SR, Seidel DR, Davis CM, Burch NR, et al. Effects of carbamazepine on plasma haloperidol levels. *J Clin Psychopharmacol* 1985;5:106-9.
- 11 Jann MW, Fidone GS, Hernandez JM, Amrung SA, Davis CM. Clinical implications of increased antipsychotic plasma concentrations upon anticonvulsant cessation. *Psychiatry Res* 1989;28:153-9.
- 12 Kahn EM, Schulz SC, Perel JM, Alexander JE. Change in haloperidol level due to carbamazepine – a complicating factor in combined medication for schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:54-7.
- 13 Spina E, Pisani F, Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:198-214.
- 14 Veefkind AH. Geneesmiddeleninteracties met speciale aandacht voor het cytochroom-P-450-systeem. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 1997;39:712-9.
- 15 Touw DJ, Breimer DD. Het cytochroom P₄₅₀-enzymstelsel. Deel 1. *Pharm Weekbl* 1997;132:948-63.
- 16 Touw DJ, Breimer DD. Het cytochroom P₄₅₀-enzymstelsel. Deel 2. *Pharm Weekbl* 1997;132:996-1009.
- 17 Commentaren medicatiebewaking. Stichting Health Base. Houten: Pharmacon Medicom; 2001.
- 18 WinAp geneesmiddelenatbank. CD-ROM WinAp. Den Haag: Kombirom, augustus 2001.

Aanvaard op 20 augustus 2002