



## Quetiapine

### Algemeen

Quetiapine fumarate is een atypisch antipsychoticum dat met name werkt door blokkade van de serotonine (5HT<sub>2A</sub>), adrenerge (alfa-1), muscarine en histamine (H<sub>1</sub>) receptoren [1]. Het is geregistreerd voor de behandeling van schizofrenie, behandeling van matig tot ernstige manische episode en ernstige depressieve episode bij bipolaire stoornis, preventie van een recidief manische of depressieve episode bij patiënten met bipolaire stoornis die eerder goed gereageerd hebben op quetiapine en als aanvullende behandeling van een ernstige depressieve episode bij patiënten met een unipolaire depressie die onvoldoende reageren op monotherapie met een antidepressivum. De maximale dagdosering bedraagt 800 mg [2].

### Preparaten

#### Quetiapine

- Tablet, omhuld: 25mg, 100mg, 150mg, 200mg, 300mg
- Tablet met gereguleerde afgifte (retard): 50mg, 150mg, 200mg, 300mg, 400mg

#### Seroquel®

- Tablet, omhuld: 25mg, 100mg, 200mg, 300mg
- Tablet met gereguleerde afgifte (XR): 50mg, 150mg, 200mg, 300mg, 400mg [2]

### Synoniemen

Geen opmerkingen

### Toxische dosis

Er is geen eenduidige relatie tussen de ingenomen hoeveelheid en toxische effecten [1, 3, 4, 5, 6]. Over het algemeen kan worden gesteld dat bij acute inname van een hoeveelheid quetiapine die de voorgeschreven dagdosering overschrijdt, toxische effecten verwacht kunnen worden.

Er is een casus bekend met fatale afloop na vermoedelijke inname van 10,8 gram. In deze casus was sprake van een cardiale voorgeschiedenis, wat mogelijk heeft bijgedragen aan de fatale afloop [7]. Ook zijn casus beschreven van inname van 36 gram quetiapine gevolgd door volledig klinisch herstel [8, 9].

### Kinetiek

#### Absorptie

Wordt na orale toediening goed geabsorbeerd [10]. De maximale plasmaspiegel bij therapeutische dosis wordt na ca. 1,5 uur bereikt [11]. Bij het preparaat met gereguleerde afgifte wordt de maximale plasmaspiegel na ca. 6 uur bereikt [10]. Bij massale ingestie kan de absorptie vertraagd zijn door bijvoorbeeld bezoar formatie en de anticholinerge effecten van quetiapine [12].

#### V<sub>d</sub>

513-710 L bij 3 dd 250mg [11].

#### Eiwitbinding

De plasma-eiwitbinding bedraagt ca. 83% [11].

#### Eliminatie



Quetiapine wordt hoofdzakelijk door CYP3A4 en mogelijk in beperkte mate door CYP2D6 gemetaboliseerd tot verschillende metabolieten, waaronder de actieve metaboliet norquetiapine (= N-desalkylquetiapine). De actieve metaboliet wordt ook gemetaboliseerd door CYP3A4 [10].

Quetiapine wordt voor 73% uitgescheiden met de urine en voor 21% met de faeces. Minder dan 5% wordt onveranderd of in de vorm van de actieve metaboliet uitgescheiden in de urine [10].

#### *Halfwaardetijd*

Ca. 7 uur, actieve metaboliet ca. 12 uur. Verlengd bij ouderen (30-50% lagere klaring) en ernstige lever- en nierfunctiestoornis (25% lagere klaring) [10].

In geval van intoxicatie is melding gemaakt van zowel normale als verlengde ( $16 \pm 12$  uur) eliminatiehalfwaardetijden [1, 5, 8, 13]. Ook is na massale ingestie een initiële fase met eerste orde kinetiek beschreven met een  $t_{1/2}$  van 4.1 uur, gevolgd door een tweede fase waarbij de terminale eliminatie trager verliep, vermoedelijk door redistributie vanuit de weefsels [12].

#### **Klinisch beeld**

Er is geen eenduidige relatie tussen de serumconcentratie en de klinische effecten [1, 3]. Intoxicaties met quetiapine komen veelvuldig voor. De toxische effecten van quetiapine in afwezigheid van andere toxische stoffen of pathologie zijn in het algemeen gering. Een intoxicatie met quetiapine wordt gekenmerkt door somnolentie, hypotensie en tachycardie. Coma en ademhalingsdepressie kunnen optreden. Er is melding gemaakt van insulden. Verlenging van het QT interval kan optreden [1, 3, 4, 5, 6]. In een studie werd een abnormaal QT interval gevonden bij 10/202 quetiapine overdoseringen (5%; 95% CI 3-9%). Deze waren geassocieerd met tachycardie en niet dosis afhankelijk, waardoor een verhoogd risico op torsades de points onwaarschijnlijk werd geacht [14]. Optreden van maligne neuroleptica syndroom is beschreven [15].

De symptomen houden over het algemeen enkele uren aan [1]. Bij intoxicatie met een preparaat met gereguleerde afgifte moet rekening worden gehouden met een langere tijd tot intreden van de symptomen en langer aanhouden van de symptomen [16]. Bij massale ingestie kan de absorptie vertraagd en de halfwaardetijd verlengd zijn, wat ook tot een langere tijd tot intreden van symptomen en langer aanhouden van de symptomen kan leiden.

#### **Differentiaal diagnose**

Intoxicatie met andere antipsychotica en/of benzodiazepines.

#### **Serum-/plasma-/spiegelbepaling**

Benodigd voor het bepalen van quetiapine:

*Medium:* serum

*Methode:* HPLC

Er is een zwakke relatie tussen plasmaconcentratie en klinisch effect. In het algemeen lijkt een plasmaspiegel van 50-500  $\mu\text{g/l}$  te passen bij een therapeutische dosering van 200-800mg quetiapine per dag. Er zijn hogere spiegels gemeten zonder toxische effecten. Voor de actieve metaboliet norquetiapine zijn referentiewaarden nog schaars [17].

#### **Overige diagnostiek**

ECG, CAVE QT-verlenging. Er kan gebruik gemaakt worden van het QT nomogram om te bepalen of er op basis van QT-tijd in verhouding tot hartfrequentie sprake is van een verlengde QT-tijd [14].



### Therapie

Bij QT-verlenging is bewaking van de cardiale functie gewenst. Bij hypotensie kan vulling nodig zijn. Intubatie kan noodzakelijk zijn.

#### *Absorptievermindering*

Maagspoelen indien binnen 1 uur na inname.

Achterlaten van actieve kool in combinatie met laxantia (tabel 1).

Bij sufheid, cave aspiratie, eerst intuberen.

#### *Eliminatieversnelling*

Er zijn geen gegevens over de effecten van dialyse/perfusie, maar gezien het relatief grote verdelingsvolume lijkt dialyse/perfusie niet zinvol.

#### *Intralipid*

Er zijn enkele beschrijvingen van succesvolle behandelingen met Intralipid [18, 19, 20].

#### *Symptoombestrijding*

Naloxon en Anexate zijn niet werkzaam.

tabel 1. doseerschema geneesmiddelen

Geneesmiddel	leeftijd (in jaren)	Dosering	bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12	50 g (1 flacon)	Evt. om de 3-4 uur
	< 12	25 gr (1/2 flacon)	
	< 4	12,5 gram (1/4 flacon)	
Natrium sulfaat	> 12	30 g	Concentratie drank 1 g = 10 ml
	< 12	1 g per levensjaar	

### Auteurs

Drs. I.C.A. de Jong

Dr. C. Kramers

### Literatuur

1 Hunfeld NGM, Westerman EM, Boswijk DJ, de Haas JAM, van Putten MJAM, Touw DJ.

Quetiapine in overdosage: A clinical and pharmacokinetic analysis of 14 cases. Submitted for publication Ther Drug Monit 2005, Jan.

2 Farmacotherapeutisch kompas. Geraadpleegd 25-06-2020.

3 Balit CR, Isbister GK, Hackett LP, Whyte IM. Quetiapine poisoning: a case series. Ann Emerg Med 2003;42:751-8.

4 Isbister GK, Duffull SB. Quetiapine overdose: predicting intubation, duration of ventilation, cardiac monitoring and the effect of activated charcoal. Int Clin Psychopharmacol. 2009 Jul;24(4):174-80.

5 Eyer F, Pfab R, Felgenhauer N, Strubel T, Saugel B, Zilker T. Clinical and analytical features of severe suicidal quetiapine overdoses - a retrospective cohort study. Clin Toxicol (Phila). 2011 Nov;49(9):846-53.

6 Peridy E, Hamel JF, Rolland AL, Gohier B, Boels D. Quetiapine poisoning and factors influencing severity. J Clin Psychopharmacol. 2019 Jul/Aug;39(4):312-317.

7 Fernandes PP, Marcil WA. Death associated with quetiapine overdose. Am J Psychiatr 2002;159:12.



- 8 Müller C, Reuter H, Dohmen C. Intoxication after extreme oral overdose of quetiapine to attempt suicide: Pharmacological concerns of side effects. *Case Rep Med.* 2009;2009:371698.
- 9 Capuano A, Ruggiero S, Vestini F, Ianniello B, Rafaniello C, Rossi F, Mucci A. Survival from coma induced by an intentional 36-g overdose of extended-release quetiapine. *Drug Chem Toxicol.* 2011 Oct;34(4):475-7.
- 10 KNMP Kennisbank. Geraadpleegd 25-06-2020.
- 11 DeVane CL, Nemeroff CB. Clinical pharmacokinetics of quetiapine. *Clin Pharmacokinet*
- 12 Bodmer M, Burkard T, Kummer O, Beyrau R, Krähenbühl S, Haschke M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of quetiapine in a patient with a massive overdose. *Ther Drug Monit.* 2008 Aug;30(4):553-6.
- 2001;40(7):509-22
- 13 Ibister GK, Friberg LE, Hackett LP, Duffull SB. Pharmacokinetics of quetiapine in overdose and the effect of activated charcoal. *Clin Pharmacol Ther.* 2007 Jun;81(6):821-7.
- 14 Berling I, Ibister GD. Prolonged QT risk assessment in antipsychotic overdose using the QT nomogram. *Ann Emerg Med.* 2015 Aug;66(2):154-64.
- 15 Ninčević Z, Lasić D, Glavina T, Mikačić M, Carev M, Podrug K. Quetiapine poisoning associated with neuroleptic malignant syndrome, rhabdomyolysis and renal failure: a case report. *Psychiatria Danubina*, 2017; Vol. 29, No. 1, pp 84-86.
- 16 Taylor C, Graudins A. Extended-release quetiapine overdose is associated with delayed onset of toxicity compared to immediate-release quetiapine overdose. *Emerg Med Australas.* 2019 Aug;31(4):562-568.
- 17 TDM Monografie Quetiapine.
- 18 Finn SDH, Uncles DR, Willers J, Sable N. Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid. *Anaesthesia.* 2009 Feb;64(2):191-4.
- 19 Bartos M, Knudsen K. Use of intravenous lipid emulsion in the resuscitation of a patient with cardiovascular collapse after a severe overdose of quetiapine. *Clin Toxicol (Phila).* 2013 Jul;51(6):501-4.
- 20 Purg D, Markota A, Grenc D, Sinkovic A. Low-dose intravenous lipid emulsion for the treatment of severe quetiapine and citalopram poisoning. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2016 Jun 1;67(2):164-6.

**Revisie**

Nvt

**Bijlagen**

Geen