

Ileus tijdens onderhoudsbehandeling met clozapine

J.D.H. Kok, S. Tuinier, F.M.M.A. van der Heijden en W.M.A. Verhoeven

Kernpunten

- Clozapine is een krachtig antipsychoticum dat soms uitkomst biedt bij therapieresistente schizofrenie.
- Bekende bijwerkingen zijn bloedbeeldafwijkingen, gewichtstoename, glucose- en vetstofwisselingsstoornissen.
- Minder bekende bijwerkingen zijn darmobstructie en myocarditis.
- Dit artikel beschrijft het optreden van een paralytische ileus bij een koortsende ziekte tijdens clozapinegebruik.

Clozapine – een dibenzodiazepinederivaat – is een zogenaamd atypisch antipsychoticum dat eind jaren vijftig werd gesynthetiseerd en dat bleek te beschikken over een krachtige antipsychotische werking zonder extrapiramidale bijwerkingen. Het werkingsmechanisme berust op een affiniteit voor de dopaminerge en serotonerge receptoren, meer uitgesproken in de limbische dan in de nigrostriatale gebieden [1]. In 1974 werd clozapine uit de handel genomen vanwege een aantal fataal verlopende gevallen van agranulocytose. In Nederland bleef het beschikbaar op artsenverklaring. In 1990 werd clozapine in de Verenigde Staten en de Europese landen geherintroduceerd met therapieresistente schizofrenie als indicatie [2, 3]. Van de effectiviteit van clozapine en de andere atypische antipsychotica in vergelijking met de klassieke antipsychotica is enkele jaren geleden een overzicht verschenen [4]. Vanwege het risico op hematologische afwijkingen dient periodieke controle van het ‘witte’ bloedbeeld plaats te vinden. Hierdoor is tot voor kort de aandacht vooral gericht geweest op agranulocytose als bijwerking van clozapine [5, 6], ofschoon de prevalentie ervan slechts 0,4-0,7 % bedraagt. De prevalentie van neutropenie ligt hoger en varieert tussen 0,9 en 4,1 % [7-10]. De laatste jaren zijn andere – potentieel levensbedreigende maar weinig frequente – bijwerkingen van clozapine gerapporteerd, zoals insulten, myocarditis, cardiomyopathie, diabetes mellitus, intestinale obstructie, delieren en extrapiramidale bijwerkingen [11]. In Nederland zijn in de periode 1994-2001 gevallen gepubliceerd van levercelnecrose [12], diabetes mellitus [13], delirium [14] en cardiomyopathie [15].

Het risico op ernstige bijwerkingen van clozapine kan toenemen tijdens een koortsende ziekte, omdat hierbij sterk verhoogde plasmaconcentraties zijn beschreven. Het onderliggend mechanisme is nog onvoldoende onderzocht en berust mogelijk op een vermin-

Abstract

Ileus during maintenance therapy with clozapine

The atypical antipsychotic agent clozapine is frequently indicated in patients with treatment-resistant schizophrenia. Several serious adverse events have been described such as agranulocytosis, myocarditis, delirium, seizures and ileus. Less known is the occurrence of intestinal obstruction possibly related to toxic plasma concentrations in cases of infectious diseases. In this report, five older patients are described who developed a paralytic ileus, which had a fatal outcome in one case. The importance of this adverse effect is probably as relevant as that of agranulocytosis. Biotransformation of clozapine may be inhibited in patients with fever. Somatic comedication has to be monitored for interactions with clozapine via the cytochrome P450 isoenzyme system.

PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(1):22-24

derde activiteit van het iso-enzymstelsel van cytochroom P450 (CYP450), met als gevolg een afgenomen biotransformatie van clozapine via de iso-enzymen CYP1A2 en CYP3A4 [16]. In de literatuur is gesuggereerd dat het vrijkomen van cytokinen – hetzij ten gevolge van de infectie, hetzij door een direct effect van clozapine – hiervoor verantwoordelijk is [17, 18].

Recentelijk werden wij geconfronteerd met een letaal verlopende paralytische ileus tijdens een koortsende gastro-enteritis bij een chronisch gehospitaliseerde patiënt die al vele jaren werd behandeld met clozapine. Retrospectief bleken de afgelopen drie jaar nog vier patiënten een ileusbeeld te hebben doorgemaakt, waarbij in eerste instantie niet was gedacht aan de klinische consequenties van een koortsende ziekte tijdens onderhoudsbehandeling met clozapine. In die periode zijn in ons psychiatrisch ziekenhuis 214 patiënten chronisch behandeld met clozapine. Op jaarbasis werd per patiënt gemiddeld tweemaal de plasmaconcentratie bepaald, meestal in het kader van *therapeutic drug monitoring* (gegevens Stichting ZiekenhuisApotheek en Laboratorium Venray). De literatuur geeft aan dat er een relatie tussen plasmaconcentratie en effect bestaat waarbij een drempelwaarde van 350-400 µg/l is aangetoond [16, 19].

Ziektegeschiedenissen

Patiënt 1 is een 73-jarige vrouw, 40 jaar bekend met een schizofrenie van het paranoïde type, die de laatste 15 jaar probleemloos behandeld is met clozapine in een dosering van 700 mg per dag (plasmaconcentraties van clozapine en de metaboolt desmethylclozapine respectievelijk 590 en 415 µg/l). De patiënt ontwikkelt een virale gastro-enteritis met lichte temperatuurstijging. Biochemisch en hematologisch routineonderzoek toont geen afwijkingen. De plasmaconcentraties van clozapine en desmethylclozapine blijken echter fors verhoogd te zijn (1597 respectievelijk 817 µg/l) en de

behandeling met deze middelen wordt gestopt. Vijf dagen later wordt de vrouw met spoed opgenomen in een algemeen ziekenhuis vanwege een paralytische ileus. De patiënt ondergaat verscheidene chirurgische ingrepen, maar zij overlijdt twee weken later aan complicaties.

Patiënt 2 is een man van 61 jaar, 20 jaar bekend met een bipolaire affectieve stoornis en het syndroom van Korsakoff. Onderhoudsbehandeling vindt plaats met 500 mg clozapine (plasmaconcentraties van clozapine en desmethylclozapine respectievelijk 230 en 125 µg/l), 600 mg lithiumcarbonaat en 1500 mg natriumvalproaat. Lithiumcarbonaat wordt gestaakt in verband met een intoxicatie (1,84 mmol/l) tijdens een virale gastro-enteritis met waterdunne diarree en een lichte temperatuurstijging. Het witte bloedbeeld toont geen afwijkingen. De patiënt wordt onder de verdenking van een ileus ingestuurd naar een algemeen ziekenhuis. Beeldvormend onderzoek toont een uitgebreide dunnedarmileus die vervolgens volledig herstelt onder conservatieve behandeling. Aangezien de patiënt daarna niet gunstig reageert op twee klassieke antipsychotica (haloperidol en zuclopentixol) wordt opnieuw gestart met clozapine, maar in een veel lagere dosering van 25 mg per dag. Hierop verbetert het functioneren van de patiënt.

Patiënt 3 is een 47-jarige man, sinds 20 jaar bekend met een schizofrenie van het paranoïde type. De laatste jaren is hij behandeld met 200-350 mg clozapine (plasmaconcentraties van clozapine en desmethylclozapine bij 350 mg respectievelijk 920 en 695 µg/l) in combinatie met 100 mg clomipramine. De patiënt krijgt een influenza-achtig beeld met koorts (39,5° C) en wordt twee dagen later met een paralytische ileus acuut opgenomen in een algemeen ziekenhuis. Clozapine is kort tevoren gestaakt. De patiënt blijkt een bacteriële pneumonie te hebben met de daarbij behorende veranderingen in het witte bloedbeeld en de bezinking. Een overzichtsfoto van de buik toont een dilatatie van het colon. Met antibiotica volgt een spoedig herstel. Na terugplaatsing uit het ziekenhuis wordt clozapine opnieuw gegeven in een dosering van 200 mg per dag (plasmaconcentraties van clozapine en desmethylclozapine respectievelijk 495 en 221 µg/l).

Patiënt 4 is een 67-jarige vrouw bekend met de diagnose schizofrenie van een ongedifferentieerd type. Ze gebruikt clozapine sinds 10 jaar (600 mg; plasmaconcentraties clozapine en desmethylclozapine respectievelijk 646 en 422 µg/l). Binnen één dag krijgt zij hoge koorts (39,9° C) en wordt zij vanwege haar ernstige toestand met spoed opgenomen in een algemeen ziekenhuis. Clozapine wordt gestaakt. Er blijkt sprake te zijn van pneumonie met sepsis en een paralytische ileus, bevestigd bij beeldvormend onderzoek. Onder behandeling met antibiotica herstelt de pneumonie. Vanwege het uitblijven van resultaat van conservatieve behandeling van de ileus, wordt de patiënt na 10 dagen geopereerd en wordt een ileostoma aangelegd. Het somatische herstel verloopt moeizaam en de patiënt blijft volledig verzorgingsbehoefstig. Clozapine wordt vervangen door olanzapine.

Patiënt 5 is een 55-jarige man, meer dan 30 jaar bekend met schizofrenie van het paranoïde type, waarvoor de laatste 15 jaar behandeling plaatsvindt met clozapine (600 mg per dag; plasmaconcentraties clozapine en desmethylclozapine respectievelijk 495 en 210 µg/l) in combinatie met 500 mg natriumvalproaat (plasmaconcentratie 72 mg/l). Na één dag milde koorts (38,1° C) wordt de

patiënt wegens heftige buikklachten acuut opgenomen in een algemeen ziekenhuis. Er blijkt sprake te zijn van een paralytische ileus – bevestigd met beeldvormend onderzoek – en een dubbelzijdige pneumonie met de daarbij behorende bloedbeeldafwijkingen. In het ziekenhuis wordt clozapine voortgezet en de pneumonie wordt behandeld met erytromycine en Augmentin. De ileus herstelt met een conservatieve behandeling. Een week later wordt de patiënt opnieuw met een paralytische ileus en koorts (38° C) opgenomen. Spoedig herstel volgt onder conservatieve behandeling. Na ontslag wordt door ons de onderhoudsbehandeling met clozapine voortgezet in een lagere dosering (400 mg; plasmaconcentraties clozapine en desmethylclozapine respectievelijk 400 en 140 µg/l); natriumvalproaat wordt gestaakt.

Beschouwing

Bij de hier beschreven, relatief oudere, patiënten die allemaal chronisch werden behandeld met clozapine in een stabiele dosering, ontwikkelde zich een ileus in de beginfase van een koortsende ziekte die in alle gevallen aanleiding vormde voor een acute opname in een algemeen ziekenhuis. Vanwege het spoedeisende karakter was bepaling van de plasmaconcentratie van clozapine slechts bij één patiënt vóór opname in het ziekenhuis realiseerbaar. Bij deze patiënt (patiënt 1) bleek de plasmaconcentratie van clozapine verdrievoudigd te zijn. Bij vier van de vijf patiënten werd clozapine kort voor de overplaatsing door ons gestaakt. In het algemeen ziekenhuis werd een samenhang met clozapinegebruik niet overwogen en vond derhalve geen bepaling van de plasmaconcentratie plaats.

Na terugplaatsing in ons psychiatrisch ziekenhuis, werd bij patiënt 3 clozapine in de oude dosering voorgeschreven en bij de patiënten 2 en 5 in een lagere dosering. Bij patiënt 4 werd gekozen voor een ander atypisch antipsychoticum.

Ernstige constipatie met coprostase als gevolg van het anticholinerge effect van clozapine, is een frequente bijwerking met soms een fataal verlopende ileus [20, 21]. Het Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb vermeldt slechts één geval van ernstige constipatie. De prevalentiecijfers van paralytische ileus zijn onbekend. Schattingen vermelden percentages van 0,2 tot 1,3 [22]. Een epidemiologische studie van enkele jaren geleden met een zeer groot aantal patiënten laat zien dat de mortaliteit als gevolg van gastro-intestinale complicaties, inclusief paralytische ileus, tweemaal zo hoog is als die door agranulocytose [23]. Lareb vermeldt slechts twee gevallen van paralytische ileus. Alhoewel hierover weinig zekerheid bestaat, is aannemelijk dat ernstige gastro-intestinale bijwerkingen zeker zo ernstig zijn als agranulocytose [22, 24, 25]. Het onverwacht optreden van ernstige bijwerkingen zoals delieren, insulpen en ileus hangt waarschijnlijk ook samen met infecties die de biotransformatiesnelheid van clozapine verlagen, met als gevolg een toxische plasmaconcentratie [11].

Zoals ook bij de hier beschreven patiënten waarneembaar is, bestaat er een grote interindividuele variabiliteit in de verhouding tussen dosis en plasmaconcentratie. Bij een standaarddosering van 400 mg is een variatie vastgesteld van 5 tot 2051 µg/l [26]. In hoeverre een hoge plasmaconcentratie van clozapine geassocieerd is met het optreden van een (sub)ileus is voornamelijk onduidelijk, omdat hiervan over het algemeen geen melding wordt gemaakt.

Ofschoon deze gevalsbeschrijvingen en de andere casuïstische rapportages de indruk zouden kunnen wekken dat behandeling met clozapine alleen maar risicovol is, moet die indruk worden afgewogen tegen de evidente meerwaarde van clozapine bij patiënten met moeilijk behandelbare schizofrenie [3] en de sterke afname van suïcidaal gedrag bij patiënten met schizofrenie [23, 27]. Benadrukt dient te worden dat ernstige bijwerkingen van clozapine zoals darmobstructie met name relevant zijn in chronische behandel- dan wel verblijfssettingen waar de aandacht niet primair gericht is op de diagnostiek van somatische aandoeningen.

Voorts is van belang dat de plasmaconcentratie van clozapine – en dus het risico op intoxicaties – bepaald wordt door farmacokinetische interacties via het iso-enzymstelsel van CYP450. Sterke verhoging van de plasmaconcentratie, zoals ook het geval was bij patiënt 5 met een recidiverende paralytische ileus, kan optreden bij remming van dit systeem door bijvoorbeeld fluvoxamine en ciprofloxacine (CYP1A2) of door cimetidine, ketoconazol, erytromycine en claritromycine (CYP3A4) of door kinidine, fluoxetine, paroxetine en sertraline (CYP2D6) [28, 29]. Het moge duidelijk zijn dat, ingeval van een infectieziekte, de keuze voor het antibioticum hierop dient te worden gebaseerd. Opmerkelijk is dat de waarschuwingen in verband met geneesmiddeleninteracties zowel in de officiële productinformatie van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen als in de Amerikaanse bijsluiters veel explicieter zijn weergegeven dan in het door de meeste artsen gebruikte *Farmacotherapeutisch Kompas*.

Met deze gevalsbeschrijvingen hebben wij willen wijzen op een belangrijk en relatief weinig gerapporteerd risico van onderhoudsbehandeling met clozapine, in het bijzonder het risico op een ileus bij een infectieziekte. Zowel de psychiater als de somatische specialisten die te maken krijgen met psychiatrische patiënten, dienen zich te vergewissen van deze potentieel levensbedreigende complicatie.

J.D.H. Kok: huisarts; S. Tuinier: psychiater; F.M.M.A. van der Heijden: psychiater; allen werkzaam in het Vincent van Gogh Instituut voor Psychiatrie te Venray.

W.M.A. Verhoeven: zenuwarts/opleider psychiatrie, Vincent van Gogh Instituut voor Psychiatrie te Venray; bijzonder hoogleraar farmacotherapie van chronisch psychiatrische aandoeningen, afdeling psychiatrie, Erasmus MC te Rotterdam.

Correspondentie: prof. dr. W.M.A. Verhoeven, wverhoeven@vvgi.nl.

LITERATUUR

- Arnt J, Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology*. 1998;18:63-101.
- Verhoeven WMA, Doesburg WH, Snoej R, et al. Efficacy of clozapine in treatment-resistant psychosis and neuroleptic sensitivity: results of the Dutch open multi-center project. *Eur Psychiatry*. 1992;7:77-84.
- Verhoeven WMA, Van der Heijden FMMA, Wijers FWHM, et al. Novel antipsychotics: facts and fictions. *Clin Neuropsychiatry*. 2005;2:212-2.
- Kahn RS. Atypische antipsychotica. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2000;144:1627-30.
- Kok RC, Veenhoven WA, Hoogschagen MJ. Agranulocytose door clozapine. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1992;136:795-6.
- Van Melick EJM, Touw DJ, Haak HL. Agranulocytose door clozapine: het belang van leucocytencontrole en het nut van bloedgroefactoren. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1995;139:2437-40.
- Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, et al. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the clozaril national registry. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(suppl 3):3-7.
- Munro J, O'Sullivan D, Andrews C, et al. Active monitoring of 12760 clozapine recipients in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry*. 1999;175:576-80.
- Lambertenghi Deliliers G. Blood dyscrasias in clozapine-treated patients in Italy. *Haematologica*. 2000;85:233-7.
- Levoyer D, Martinet JP, Badiche A, et al. Dix ans d'expérience de la clozapine portant sur 170 patients. *Encéphale*. 2004;30:285-95.
- Fitzsimons J, Berk M, Lambert T, et al. A review of clozapine safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4:731-44.
- Hovens JE, Vogtländer LM, Verhoeve HAR, et al. Levercelnecrose tijdens gebruik van clozapine. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1994;138:362-5.
- Brugman NJ, Cohen D, De Vries RH. Diabetes mellitus ontstaan na behandeling met clozapine. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2000;144:437-9.
- Van der Molen-Eijgenraam M, Blanken-Meijis JTHM, Heeringa M, et al. Delirium door stijging van clozapinespiegels tijdens een ontstekingsreactie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2001;145:427-30.
- De Knijff DWW, Schepers PHMW, Blanken-Meijis JTHM. Cardiomyopathie tijdens clozapinegebruik. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2001;145:1697-9.
- Freeman DJ, Oyewumi LK. Will routine therapeutic drug monitoring have a place in clozapine therapy? *Clin Pharmacokinet*. 1997;32:93-100.
- Haack MJ, Bak MLFJ, Beurskens R, et al. Toxic rise of clozapine plasma concentrations in relation to inflammation. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003;13:381-5.
- De Leon J, Diaz FJ. Serious respiratory infections can increase clozapine levels and contribute to side effects: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27:1059-63.
- Spina E, Avenoso A, Facciola G, et al. Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacol*. 2000;148:83-9.
- Theret L, Germaine ML, Burde A. Current aspects of the use of clozapine in the Chalons-sur Marne Psychiatric Hospital: intestinal occlusion with clozapine. *Ann Med Psychol (Paris)*. 1995;153:474-7.
- Levin TT, Barrett J, Mendelowitz A. Death from clozapine-induced constipation. Case report and literature review. *Psychosomatics*. 2002;43:71-3.
- Khalidi S, Gourevitch R, Matmar M, et al. Necrotizing enterocolitis after antipsychotic treatment involving clozapine and review of severe digestive complications. *Pharmacopsychiatry*. 2005;38:220-1.
- Walker AM, Lanza LL, Arellano F, et al. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology*. 1997;8:671-7.
- Naber D, Leppig M, Grohmann R, et al. Efficacy and adverse effects of clozapine in the treatment of schizophrenia and tardive dyskinesia: a retrospective study of 387 patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989;99:573-6.
- Bender S, Grohmann R, Engel RR, et al. Severe adverse drug reactions in psychiatric inpatients treated with neuroleptics. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37(suppl 1):S46-53.
- Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, et al. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(suppl B):133-6.
- Meltzer HY, Alphas L, Green AL, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:82-91.
- Touw DJ, Verhoeven WMA, Noten JBG. Het cytochroom P450 enzymstelsel: wat is de relevantie voor de praktijk? Deel II, Interacties. *Acta Neuropsychiatrica* 1998;10:58-62.
- Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. *Clinical handbook of psychotropic drugs*. Ashland: Hogrefe & Huber Publishers; 2005.