

# Een patiënt met clozapinebehandeling in het algemeen ziekenhuis: intercollegiale consultatie en bewaken van de bloedspiegel noodzakelijk

S. VAN ZUILEKOM, H.J. GIJSMAN

**SAMENVATTING** Een 49-jarige man kreeg vanwege gallekkage bij een cholecystectomie ciprofloxacine voorgeschreven. Hij was bekend wegens schizofrenie, waarvoor hij clozapine gebruikte. Vier dagen postoperatief kreeg hij een clozapine-intoxicatie, vermoedelijk vanwege inhibitie van cytochroom P450-iso-enzym CYP1A2 door ciprofloxacine. In het vervolgtraject werd de clozapinespiegel weliswaar veelvuldig bepaald, maar omdat dit nooit cito gebeurde, liepen de behandelaars voortdurend achter de feiten aan. Hierdoor was er eerst een periode met een gevaarlijk hoge plasmaspiegel, gevolgd door sterke daling en een terugval in psychose. Wij adviseren bij een patiënt met clozapinebehandeling in het algemeen ziekenhuis proactieve consultatie tussen de psychiater en de andere medisch specialisten en op indicatie altijd citobepaling van de clozapinespiegel.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)12, 955-959]

**TREFWOORDEN** ciprofloxacine, clozapine

Clozapine is een effectief antipsychoticum dat gebruikt wordt bij de behandeling van schizofrenie. Het is geïndiceerd bij therapieresistente positieve en negatieve symptomen die niet reageren op twee andere antipsychotica, gegeven in adequate dosering en gedurende voldoende lange tijd. Dit geneesmiddel wordt niet als antipsychoticum van eerste keus toegepast vanwege de relatief smalle therapeutische breedte en de ernst van de mogelijke bijwerkingen.

Een zeldzame, maar ernstige bijwerking van clozapine is agranulocytose. Andere bijwerkingen zijn sedatie, hypersalivatie, obstipatie, orthostatische hypotensie en metabool syndroom. Bij een snelle dosisverhoging van clozapine of (onverwacht) hoge spiegels (> 1000 µg/l) treden intoxicatieverschijnselen op zoals extreme speekselvloed, gestoorde slikreflex, dysartrie, ataxie, sedatie,

tachycardie, delier, convulsies en coma. De therapeutische spiegel zit over het algemeen tussen de 200 en 600 µg/l voor clozapine en tot 600 µg/l voor de actieve metaboliet desmethylclozapine. Bij non-respons wordt een clozapinespiegel boven de 350 µg/l aanbevolen (ClozapinePlusWerkGroep 2013).

De prevalentie van schizofrenie is ongeveer 1% en het aantal patiënten met schizofrenie in Nederland wordt derhalve op 150.000 geschat. Ongeveer 20-30% van de patiënten is therapieresistent. Bij 60% van deze patiënten geeft clozapine een significante afname van psychotische symptomen (multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie 2012). In de afgelopen vijf jaar is het gebruik van clozapine gestegen van 8194 gebruikers in 2007 tot 9912 gebruikers in 2011 (GIP-databank, College voor zorgverzekeringen 2011. Aantal gebruikers clozapine. [www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl)).

In deze bijdrage beschrijven wij een patiënt bij wie toevoeging van ciprofloxacine aan clozapine leidde tot een toxische spiegel van dit laatste middel.

#### GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 49-jarige man, onderging wegens galstenen een electieve laparoscopische cholecystectomie. Hij was bekend wegens schizofrenie, waarvoor hij clozapine (150 mg/dag) gebruikte. De laatst bepaalde clozapinespiegel, anderhalve maand eerder, was clozapine 677 g/l en desmethylclozapine 270 g/l. Patiënt was een halfjaar geleden gestopt met roken, waarop de clozapinedosering was verminderd om te corrigeren voor het wegvallen van de inductie van cytochroom P450-iso-enzym CYP1A2 door de polycyclische aromatische koolwaterstoffen in tabaksrook. Verder gebruikte hij midazolam, oxazepam, pantoprazol, promethazine, tamsulosine, clomipramine (50 mg/dag), formoterol, tiotropium en molaxole. Hij functioneerde al maanden stabiel op clozapine.

Per abuis had de patiënt op de dag van operatie (dag 0) een dubbele dosering clozapine (300 mg) en clomipramine (100 mg) ingenomen. Zijn dochter gaf hem namelijk dagelijks zijn gebruikelijke medicatie. In het ziekenhuis gaf zowel de dochter van patiënt als een verpleegkundige de dagelijkse dosering clozapine. De psychiatrisch consultant werd in consult gevraagd. De clozapinespiegel werd (niet cito) aangevraagd en de dosering op dag 1 werd éénmalig verlaagd naar 75 mg/dag.

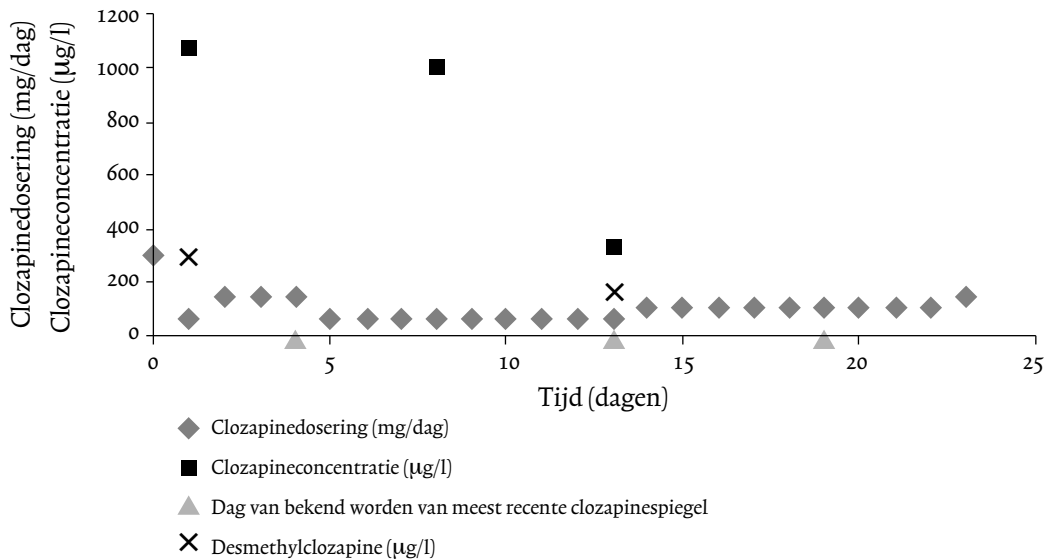
Tijdens de operatie was er sprake van gallekage door een perforatie waarvoor volgens protocol postoperatief behandeling met antibiotica werd gestart. Deze bestond uit amoxicilline, metronidazol en ciprofloxacine gedurende 5 dagen. Op dag 1 waarschuwde de ziekenhuisapotheker voor de interactie tussen clozapine en ciprofloxacine; echter, de behandelend arts achtte de ciprofloxacine noodzakelijk en liet de medicatie ongewijzigd. De apotheker adviseerde om frequent de clozapinespiegel te bepalen en het klinische beeld zorgvuldig te observeren.

Op dag 3 ging de patiënt in goeden doen met ontslag naar huis. Op dag 4 kreeg hij thuis een sterk wisselend beeld met desoriëntatie en voor hem ongewoon veel visuele hallucinaties. Bij een helder bewustzijn was het denken betreffende de vorm incoherent en inhoudelijk meende hij onder andere dat zijn kat was geopereerd en niet hijzelf. De ambulante psychiater stuurde patiënt naar de SEH ter analyse van somatische oorzaken van een delier. Bloedonderzoek gaf behoudens een verhoogde waarde van C-reactief proteïne (CRP: 225 mg/l) en leukocytose geen aanknopingspunten. Aanvullend onderzoek toonde een urineweginfectie waarop nitrofurantoin tweemaal daags 100 mg gedurende vijf dagen werd gestart.

Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een clozapine-intoxicatie. Later op dag 4 was hij vrijwillig opgenomen op een psychiatrische afdeling ter observatie van het klinische beeld. De direct postoperatief (dag 1) bepaalde clozapinespiegel was op dag 5 bekend: clozapine 1076 µg/l en desmethylclozapine 293 µg/l. Hierop werd de dosering clozapine weer gehalveerd naar 75 mg per dag. De postoperatief voorgeschreven antibiotica waren deze dag conform protocol gestopt.

Op dag 8 werd voor de tweede maal bloed afgenomen om de clozapinespiegel te bepalen. Deze was op dag 13 bekend: clozapine 1007 µg/l. De metaboliet was per abuis niet bepaald. De dosering clozapine was die dag onveranderd gelaten, maar er was wel een derde maal bloed afgenomen om een spiegel te bepalen. Op dag 14 was er een toename van psychotische verschijnselen, bestaande uit achterdocht en hallucinaties en was de dosis weer verhoogd naar 125 mg per dag. Op dag 19 was de spiegel van dag 13 bekend: clozapine 338 µg/l. Op dag 23 waren de psychotische verschijnselen verminderd, maar niet verdwenen en was de clozapine verder verhoogd naar 150 mg per dag. Zie figuur 1 voor het verloop in de tijd. In de weken na opname was de dosis verder verhoogd naar 200 mg/dag en kwam de clozapineconcentratie op 555 µg/l en desmethylclozapine op 276 µg/l en daalde de CRP-concentratie langzaam binnen de normaalwaarden.

FIGUUR 1 Het verloop van de (desmethyl)clozapineconcentratie en -dosering vanaf de dag van operatie (dag 0) tot de dag van ontslag; patiënt gebruikte van dag 0 tot en met dag 5 ciprofloxacin



## BESPREKING

Onze patiënt vertoonde vier dagen na een cholecystectomie een delirant beeld. Delirium is een bekend intoxicatieverschijnsel van clozapine. Het kan verklaard worden door de toegenomen anticholinerge effecten op het centrale zenuwstelsel bij toxische spiegels.

### Clozapinespiegel en operaties

Er zijn verschillende factoren die pre-, peri- en postoperatief de clozapinespiegel kunnen beïnvloeden. Om deze reden is het ook aan te bevelen dat indien mogelijk psychiater, anesthesioloog en chirurg preoperatief overleggen over de behandeling.

Preoperatief heeft patiënt per abuis een dubbele dosis clozapine ingenomen op de dag van operatie. Goede informatie en begeleiding vanuit het ziekenhuis kunnen dit risico beperken. De extra dosis is gecorrigeerd door éénmalig de dosering clozapine te halveren.

Perioperatief kan het gebruik van een gasvormig anestheticum de clozapinespiegel beïnvloeden (Huyse e.a. 2007). Postoperatief speelt het optreden van een ontstekingsreactie door de operatiewond en gallekkage een additionele rol (ClozapinePlus-Werkgroep 2013). Van der Molen-Eijgenraam e.a. (2001) en Van Gool e.a. (2010) beschrijven een stijging van de clozapineconcentratie tijdens een ontstekingsreactie. De interleukinen 1 en 6 en tumornecrosefactor-alfa (TNF- $\alpha$ ) remmen de activiteit van het leverenzym CYP1A2, dat betrokken is bij de klaring van clozapine. Hypothetisch zou het bestaan van galblaasproblemen op zichzelf invloed kunnen hebben op de clozapinespiegel vanwege leverfunctiestoornissen, maar dit is niet beschreven in de literatuur. Tot slot is het toevoegen van ciprofloxacin postoperatief van wezenlijk belang in deze casus.

### Invloed van ciprofloxacin

In de literatuur zijn enkele casussen beschreven waarbij ciprofloxacin werd toegevoegd aan clozapine. De remming van CYP1A2 door cipro-

floxacin is dosisafhankelijk en leidde bij de patiënten tot symptomen passend bij een verhoogde clozapineconcentratie (Brouwers e.a. 2009; Brownlowe & Sola 2008; Markowitz e.a. 1997; Sambhi e.a. 2007; Sandson e.a. 2007). Raaska en Neuvonen (2000) deden een gerandomiseerde dubbelblinde cross-overstudie, waarbij zeven patiënten met schizofrenie naast clozapine een lage dosering ciprofloxacine of placebo toegediend kregen. Zij concludeerden dat ciprofloxacine de clozapineconcentratie verhoogt met 29% ( $p < 0,01$ ) en N-desmethylclozapine met 31% ( $p < 0,05$ ).

Er zijn grote individuele verschillen in het effect van ciprofloxacine op de clozapinespiegel. Dit kan verklaard worden door farmacokinetische factoren en de eliminatie van clozapine. Het cytochroom P450-iso-enzym CYP1A2 is het belangrijkste enzym in het metabolisme van clozapine (Doude van Troostwijk e.a. 2003). Daarnaast spelen mogelijk CYP3A4 en CYP2D6 een rol. Interindividuele verschillen in de enzymactiviteit van CYP1A2 bepalen de klaring van clozapine. Clozapine wordt omgezet in de metabolieten N-desmethylclozapine en N-oxide door het leverenzymstelsel cytochroom P450 en flavinebevattend mono-oxidase (FMO).

Er zijn gevalsbeschrijvingen waarin verschillende factoren de enzymactiviteit van CYP1A2 inhiberen zoals cafeïne, antimicrobiële fluorochinolonen en comedicaatie zoals fluvoxamine, fluoxetine en paroxetine. Roken en omeprazol induceren juist dit enzym (Prior & Baker 2003).

### Praktijkadviezen

Een snelle en adequate aanpassing van de clozapinedosering is belangrijk om intoxicatiesymptomen te voorkomen. In veel apotheken wordt de clozapinespiegel op enkele vaste dagen per week bepaald. De clozapinespiegel zal cito bepaald moeten worden bij het gebruik en na staken van een medicament met een bekend interactie-effect, verandering in rookgewoonten en een ontstekingsreactie. In deze casus duurde het gemiddeld vijf dagen voordat de clozapinespiegel bekend was.

Hierdoor bleef men achter de feiten aanlopen bij het aanpassen van de dosering clozapine en kon ook onvoldoende worden geanticipeerd op het weer dalen van de clozapinespiegel.

Tot slot is een (consultatieve) bemoeienis van de ambulante psychiater en/of ziekenhuispsychiater belangrijk bij somatische complicaties bij patiënten die clozapine gebruiken. Specifieke kennis over clozapine en de mogelijke interacties met de genoemde factoren is hierin essentieel. De ambulante psychiater kan inschatten of het bij ontslag nodig is de intensiteit van de ambulante zorg tijdelijk te vergroten, bijvoorbeeld door het overschakelen op een intensievere team-caseload (FACT-bord).

### CONCLUSIE

De belangrijkste les die uit deze casus getrokken kan worden, is dat bij een patiënt in het algemeen ziekenhuis die clozapine gebruikt actieve afstemming tussen alle behandelend medisch specialisten noodzakelijk is, waarbij de consultatief psychiater naast de ambulante psychiater een toegevoegde waarde kan hebben. Het is belangrijk om het klinisch beeld nauwgezet te volgen en de dosering zo nodig snel aan te passen. Wij adviseren de clozapinebloedspiegel laagdrempelig en vooral ook cito te bepalen en zo nodig frequent te herhalen. Dit geldt in ieder geval bij de mogelijke interactie met comedicaatie, bij een vermoeden van een ontsteking en bij verandering in rookgedrag.

### LITERATUUR

- Brouwers EE, Söhne M, Kuipers S, van Gorp EC, Schellens JH, Koks CH e.a. Ciprofloxacine strongly inhibits clozapine metabolism: two case reports. *Clin Drug Investig* 2009; 29: 59-63.
- Brownlowe K, Sola C. Clozapine toxicity in smoking cessation and with ciprofloxacine. *Psychosomatics* 2008; 49: 176.
- Centraal Bureau voor de Statistiek, Statline. Cholecystectomie totaal, laparoscopisch en overig in 2009 bij alle mannen en vrouwen van alle leeftijden. <http://statline.cbs.nl>
- ClozapinePlusWerkgroep. Richtlijn voor het gebruik van clozapine, versie 5 februari 2013. <http://clozapinepluswerkgroep.nl>

- Doude van Troostwijk LJ, Koopmans RP, Vermeulen HD, Guchelaar HJ. CYP1A2 activity is an important determinant of clozapine dosage in schizophrenic patients. *Eur J Pharm Sci* 2003; 20: 451-7.
- Gool AR van, de Jong MH, Verhoeven WM. Toxische plasmaconcentratie van clozapine bij ontstekingsprocessen. *Tijdschr Psychiatr* 2010; 52: 791-6.
- Huysse FJ, Touw DJ, Strack van Schijndel RJM, de Lange JJ, Slaets JJP. Maatregelen bij patiënten die psychofarmaca gebruiken en die een electieve operatie moeten ondergaan. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151: 353-7.
- Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ. Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie. Utrecht: Trimbos-instituut; 2012 [Http://www.ggzrichtlijnen.nl/uploaded/docs/Multidisciplinaire%20richtlijn%20Schizofrenie%202012.pdf](http://www.ggzrichtlijnen.nl/uploaded/docs/Multidisciplinaire%20richtlijn%20Schizofrenie%202012.pdf)
- Markowitz JS, Gill HS, Devane CL, Mintzer JE. Fluoroquinolone inhibition of clozapine metabolism. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 881.
- Molen-Eijgenraam M van der, Blanken-Meijis JT, Heeringa M, van Grootheest AC. Delirium door stijging van clozapinespiegels tijdens ontstekingsreactie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 427-30.
- Prior TI, Baker GB. Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28: 99-112.
- Raaska K, Neuvonen PJ. Ciprofloxacin increases serum clozapine and N-desmethylclozapine: a study in patients with schizophrenia. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 585-9.
- Sambhi RS, Puri R, Jones G. Interaction of clozapine and ciprofloxacin: a case report. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 895-6.
- Sandson NB, Cozza KL, Armstrong SC, Eckermann G, Fischer BA, Phillips B. Clozapine case series. *Psychosomatics* 2007; 48: 170-5.

## AUTEURS

STEPHANIE VAN ZUILEKOM, student Geneeskunde, Radboud Universiteit, Nijmegen.

HARM GIJSMAN, psychiater en hoofd zorgprogramma Psychose van Pro Persona, Nijmegen.

Correspondentieadres: dr. Harm Gijsman, Pro Persona Expertisecentrum Psychose, Reinier Postlaan 6, 6525 GC Nijmegen.

E-mail: [h.gijsman@propersona.nl](mailto:h.gijsman@propersona.nl)

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 21-5-2013.

## SUMMARY

A patient on clozapine in the general hospital: the need for discussion between specialists from different disciplines and for close monitoring of the patient's plasma level – S. van Zuilekom, H.J. Gijsman –

A 49-year-old man being treated with clozapine for schizophrenia was prescribed ciprofloxacin because of bile spill following cholecystectomy. Four days after surgery he showed symptoms of clozapine intoxication, probably because the ciprofloxacin had inhibited CYP1A2. Over the next few days the patient's plasma level was measured frequently but without any real sense of urgency. As a result, the patient's plasma level remained too high for a long period, then decreased, the decrease being accompanied by the recurrence of psychotic symptoms. Our advice, therefore, is that if a patient on clozapine is in a general hospital there needs to be pro-active discussion of the case between a psychiatrist and other medical specialists and the patient's clozapine plasma level should be measured whenever the patient's condition appears to be deteriorating.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)12, 955-959]

KEY WORDS ciprofloxacin, clozapine