

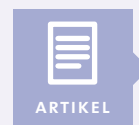
Fulminante pancreatitis door hypertriglyceridemie bij gebruik van quetiapine

J.J. LUYKX, J. HUYGH, J. DAEMS, K. SCHOONHEYDT

SAMENVATTING Een belangrijke oorzaak van hypertriglyceridemie bij patiënten met een psychiatrische stoornis is het gebruik van een (atypisch) antipsychoticum. Meestal gaat het om een lichte stijging van de triglyceriden (tot 500 mg/dl) na recente start met een antipsychoticum. Of (overmatig) alcoholgebruik een oorzaak kan zijn van hypertriglyceridemie is nog niet opgehelderd. Wij zagen een 38-jarige vrouw met schizofrenie die vijf jaar quetiapine gebruikte en twee glazen alcohol per dag consumeerde en zich meldde met buikpijn. Laboratoriumonderzoek liet een hypertriglyceridemie (8348 mg/dl) zien, waarop zij in korte tijd een fulminante pancreatitis met trombotische trombocytopenische purpura (TTP) doormaakte. Dit is de meest gecompliceerd verlopen gevalsbeschrijving van een pancreatitis en TTP die tot op heden bij gebruik van een antipsychoticum beschreven is. Aandacht voor nauwkeurige monitoring en behandeling van hypertriglyceridemie bij patiënten met psychiatrische aandoeningen is geboden.

TUJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)8, 552-556

TREFWOORDEN antipsychoticum, pancreatitis, quetiapine, trombotische trombocytopenische purpura



Psychiaters zien vaak patiënten die zowel antipsychotica als alcohol gebruiken. De meeste bijwerkingen van antipsychotica en de meeste effecten van alcohol ontstaan geleidelijk, hetgeen monitoring en behandeling vergemakkelijkt. Echter, de combinatie van antipsychotica- en alcoholgebruik kan ook tot acute, zeer heftige bijwerkingen leiden, zoals wij illustreren aan de hand van de volgende casus. Deze patiënte kreeg na jaren van gebruik van quetiapine en gerapporteerd beperkt alcoholgebruik in korte tijd een extreme hypertriglyceridemie met als complicaties pancreatitis en trombotische trombocytopenische purpura (TTP).

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënte A, een 38-jarige vrouw, bekend wegens schizofrenie van het katatone type (sinds zij 31 jaar oud was) en recidiverende depressies (sinds haar 26ste jaar), meldde zich op de spoedeisende hulp met heftige buikpijn sinds 5 dagen. Zij gebruikte op dat moment quetiapine 200 mg 1 dd 1 's avonds sinds ruim 5 jaar en escitalopram 10 mg 1 dd 1 's ochtends sinds ongeveer 1 jaar. Eerder gebruikte zij

voor de recidiverende depressies achtereenvolgens venlafaxine en sertraline, maar escitalopram werd nadien geprobeerd ter terugvalpreventie vanwege teleurstellend resultaat van de eerdergenoemde twee middelen. Ook kreeg zij enige tijd haloperidoldecanoaat 100 mg per maand i.m., maar dit werd op haar 32ste jaar veranderd naar quetiapine 200 mg 1 dd vanwege anorexie; dit had goed resultaat voor het eetpatroon en zij bleef zonder psychotische episoden gedurende 5 jaar.

Patiënte rapporteerde gemiddeld twee consumpties alcohol per dag te gebruiken en was niet bekend wegens gastro-intestinale aandoeningen. Er werd een zieke vrouw met sinustachycardie (134/min) en tachypnoe gezien. Zij werd in verband met hemodynamische instabiliteit overgebracht naar de intensive care (IC).

Bij bloedonderzoek vielen naast extreme hypertriglyceridemie (8348 mg/dl; normaalwaarde: 0-149 mg/dl) op: tekenen van inflammatie, verhoogde lipaseactiviteit, difuus verstoorde leverwaarden met verlengde stollingstijden, hypocalciëmie en pseudohyponatriëmie. Hierop stelden wij de diagnose pancreatitis door hypertriglyceri-

demie secundair aan gebruik van quetiapine, aangezien er geen recente medicatiewijzigingen waren doorgevoerd of ziekten waren gerapporteerd die de hypertriglyceridemie of pancreatitis zouden kunnen verklaren.

Uiteraard kan alcoholgebruik pancreatitis uitlokken, maar haar consistent, al jaren poliklinisch en bij opname op de SEH gerapporteerd gebruik was zo beperkt dat pancreatitis als gevolg daarvan onwaarschijnlijk was. Bovendien zou patiënte naast de hypertriglyceridemie zo twee oorzaken van pancreatitis gehad hebben, hetgeen onwaarschijnlijk leek. Ten slotte was pancreatitis ten gevolge van hypertriglyceridemie eerder beschreven, terwijl de omgekeerde relatie niet beschreven was en pathofysiologisch niet plausibel was.

Patiënte werd behandeld met intraveneuze vochttoediening en pijnmedicatie; de quetiapine werd direct gestaakt. Na plasmaferese met albuminebevattende oplossingen (om de circulerende triglyceriden inclusief metaboliëten te verminderen) daalden de triglyceridenwaarden naar 519 mg/dl. Met fenofibraat en lipidenvrije parenterale voeding werden de triglyceridenwaarden verder verlaagd (tot 145 mg/dl).

Na twee dagen werd patiënte delirant en ontstond in toenemende mate respiratoire insufficiëntie. Het trombocytenaantal daalde naar $10 \times 10^9/l$ met tekenen van coagulopathie, waarna wij trombocytenconcentraat transfundeerden. Vanwege toenemende metabole acidose werd patiënte gesedeerd, geïntubeerd en mechanisch geventileerd. Zij kreeg nogmaals trombocytenconcentraat, 2 eenheden *fresh frozen* plasma en 1 eenheid *packed cells*.

Vijf dagen na opname op de IC stegen de triglyceridenwaarden opnieuw (tot 518 mg/dl) en ontstonden bij patiënte purpura op de onderste ledematen bij persisterende trombocytopenie. Gezien ook het recidief van nierinsufficiëntie en de progressieve tekenen van microangiopathische hemolytische anemie werd gedacht aan trombotische trombocytopenische purpura (TTP), bevestigd met de ADAMTS-13-bepaling (3%). Dagelijkse plasmaferese met humaan plasma werd gestart. Deze werd drie dagen later gestaakt wegens verbetering van de trombocytopenie en de triglyceridenwaarden. Patiënte bleef enkele weken in slechte conditie (zij was afhankelijk van beademing en had sarcopenie) en werd op dag 131 naar de afdeling Algemene heekunde overgebracht.

De geconsulteerde psychiater zag patiënte verschillende malen tijdens haar verblijf op de IC. Haar sombere stemming met doodsgedachten werd succesvol behandeld met citalopram 40 mg i.v. per dag (geleidelijk opgehoogd totdat remissie van de depressie werd bereikt; in intraveneuze vorm niet beschikbaar in Nederland) en de psychose bleef

AUTEURS

JURJEN J. LUYKX, psychiater, afd. Psychiatrie, Ziekenhuis Netwerk Antwerpen (ZNA), Antwerpen; afd. Psychiatrie en afd. Translationele neurowetenschappen, Hersencentrum Rudolf Magnus, Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU), Utrecht, en afd. Psychiatrie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

JOHAN HUYGH, intensivist, afd. intensive care unit, ZNA, Antwerpen, campus Stuivenberg, Antwerpen.

JAN DAEMS, psychiater, Psychiatrisch Centrum Bethanië, Zoersel.

KAREN SCHOONHEYDT, intensivist, afd. intensive care unit, ZNA, campus Stuivenberg, Antwerpen.

CORRESPONDENTIEADRES

Jurjen Luykx.

E-mail: j.luykx@umcutrecht.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 21-12-2017.

succesvol in remissie met een maandelijks depot aripiprazol 400 mg i.m. (start- en onderhoudsdosering).

Wij kozen voor citalopram en aripiprazol omdat deze geen orale toedieningsweg vereisen. Bovendien is aripiprazol van de antipsychotica het minst met dyslipidemie geassocieerd: in totaal werden drie gevalsbeschrijvingen gerapporteerd van dyslipidemie bij aripiprazol (Tarraf & Naja 2016). Voor alle andere antipsychotica van de tweede generatie is het bewijs van een ongunstig effect op lipidenprofiel echter veel overtuigender. Bovendien worden de beperkte effecten van aripiprazol op de lipidenhuishouding van de mens ondersteund door een zogenaamde *metabolic-mapping* studie, waarin werd aangetoond dat aripiprazol beduidend minder effect heeft op een groep van 300 lipiden dan olanzapine en risperidon (Kaddurah-Daouk e.a. 2007). Van aripiprazol is zelfs gerapporteerd dat het dyslipidemie kan verminderen (Stroup e.a. 2011). De triglyceridenwaarden bleven tot een half jaar na ontslag normaal.

BESPREKING

Opvallende aspecten

De score op de Naranjo-schaal (Naranjo e.a. 1981) was 7 (1+2+1+0+2+0+0+0+1) en dus is het waarschijnlijk dat het hier een bijwerking betrof. De meeste auteurs van

gevalsbeschrijvingen over pancreatitis bij gebruik van antipsychotica vonden geen verhoogde triglyceridenwaarden als oorzaak voor de pancreatitis, maar vermoedden dat sprake is van voor de pancreas toxische metabolieten die vrijkomen bij de metabolisering van antipsychotica (Silva e.a. 2016). Hoewel pancreatitis door hypertriglyceridemie ten gevolge van antipsychoticagebruik in één eerdere gevalsbeschrijving is gerapporteerd (Liou e.a. 2014), vallen als verschillen met onze gevalsbeschrijving op: de relatief beperkte hypertriglyceridemie (1508 mg/dl), het vlotte herstel en de afwezigheid van complicaties zoals TTP in de gevalsbeschrijving van Liou e.a. (2014).

Het opvallendste aspect aan onze gevalsbeschrijving betreft de relatie in de tijd tussen de aanvang met quetiapine en de klinische presentatie van de pancreatitis. In caseseries adviseert men vooral in de eerste 10 weken na het starten met antipsychotica alert te zijn op pancreatitis (Silva e.a. 2016), hetgeen gebaseerd is op de observatie dat de mediane duur tot het ontstaan van de pancreatitis na de start van een antipsychoticum 49 dagen is en de maximaal gevonden duur 650 dagen (Silva e.a. 2016). Ook in de eerdere gevalsbeschrijving over hypertriglyceridemie door quetiapine met als gevolg pancreatitis was sprake van kortdurend gebruik van dit middel (3 maanden) (Liou e.a. 2014).

Onze casusbeschrijving illustreert hoe meer dan 2 jaar na het starten met een antipsychoticum zelfs een extreme hypertriglyceridemie kan ontstaan en bovendien dat monitoring eens per half jaar onvoldoende kan zijn om zo'n gevaarlijke stijging te detecteren.

In een gevalsbeschrijving van pancreatitis bij langdurig gebruik van quetiapine (zonder hypertriglyceridemie) konden de auteurs niet onwaarschijnlijk maken dat de door deze patiënte gebruikte valproïnezuur de oorzaak was van de pancreatitis (Chang e.a. 2014).

Pancreatitis of hypertriglyceridemie ten gevolge van escitalopramgebruik is nog nooit gerapporteerd in de literatuur.

Ook van alcoholgebruik is beschreven dat het triglyceriden kan doen stijgen. Mogelijke mechanismen achter verhoogde plasmawaarden van triglyceriden door alcoholgebruik zijn: verhoogde *very-low-density*-lipoproteïnen(VLDL)-secretie, verminderde lipolyse en verhoogd transport van vrije vetzuren naar de lever (Klop e.a. 2013). De relatie tussen alcoholgebruik en de triglyceridenconcentratie in plasma is echter controversieel aangezien deze op basis van twee cohortstudies J-vormig lijkt (Tolstrup e.a. 2009; Whitfield e.a. 2013), terwijl een meta-analyse geen verband vond tussen alcoholgebruik en hypertriglyceridemie (Briene e.a. 2011). Geziende genoemde

literatuur is het mogelijk dat het alcoholgebruik nauwelijks van invloed is geweest op de plasmawaarden van triglyceriden bij onze patiënte.

Vraag naar klinische consequenties

De casus roept de vraag op of in de klinische praktijk niet vaker op deze ernstige triglyceridenstijging in plasma dient te worden gecontroleerd dan de vaak geadviseerde jaarlijkse controle bij patiënten die een antipsychoticum en/of alcohol gebruiken. Wij adviseren in ieder geval alert te zijn op deze bijwerking bij deze patiënten en bij een lichte stijging van triglyceridenwaarden vaker (bijvoorbeeld eens per kwartaal) hierop te controleren en behandeling te overwegen. Bij risicogroepen die atypische antipsychotica gebruiken (ouderen en patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis), is nog frequentere controle wellicht aangewezen.

De farmacologische behandelopties van hypertriglyceridemie zijn bovendien divers: fibraten zijn de klassieke therapie voor geïsoleerde hypertriglyceridemie, statinen verlagen de triglyceridenwaarde meestal met 10-30%, terwijl ezetimib een nog sterker verlagend effect heeft. In een recente, omvangrijke review concludeert men dat bijwerkingen van statines zeldzaam en meestal reversibel zijn, terwijl de baten zeer groot zijn (Collins e.a. 2016). Dit ondersteunt ons inzicht dat vroege behandeling van dyslipidemie bij patiënten die atypische antipsychotica en alcohol gebruiken patiëntvriendelijk en nuttig kan zijn. Aangaande monitoring van alcoholgebruik kunnen regelmatige controles van de markers carbohydraatdeficiënt transferrine (CDT), fosfatidylethanol (PEth) en gamma-glutamyltransferase (GGT) bijdragend zijn.

Wij beschouwen de TTP in onze casus als een gevolg van de pancreatitis gezien de chronologie. In de afgelopen jaren zijn enkele casereports gepubliceerd die deze causaliteit beschrijven (McDonald e.a. 2009). Echter, TTP kan ook een pancreatitis uitlokken (Olsen 1973). TTP direct veroorzaakt door quetiapine is bij vijf patiënten gerapporteerd (Huyh e.a. 2005; Husnain e.a. 2016), steeds na kortdurend gebruik (meestal dagen). Het ontstaansmechanisme van TTP door pancreatitis is onduidelijk, maar vermoed wordt dat cytokines die door de pancreatitis vrijkomen, o.a. door verlagening van de activiteit van ADAMTS-13, een rol spelen (Bockmeyer e.a. 2008). Mutaties in ADAMTS-13 zijn een andere belangrijke genetische oorzaak van TTP.

Behandeling van TTP geschiedt, naast behandeling van eventuele uitlokkende aandoeningen, vooral middels dagelijkse plasmaferese met humaan plasma, ter suppletie van het deficiënte ADAMTS-13 en om mogelijke antilichamen te verwijderen.

CONCLUSIE

Deze gevalsbeschrijving illustreert dat patiënten die atypische antipsychotica en alcohol gebruiken levensbedreigende bijwerkingen kunnen krijgen. Door dergelijke patiënten gerapporteerde buikpijn kan een eerste uiting zijn van pancreatitis door extreme hypertriglyceridemie. Deze hypertriglyceridemie kan in luttele weken ontstaan. Pancreatitis kan vervolgens fulmineren in trombotische trombocytopenische purpura met hemodynamische instabiliteit en langdurig verblijf op de ic ten gevolge.

Wij concluderen dat preventie, zorgvuldige monitoring en vroege behandeling van hypertriglyceridemie bij patiënten met een psychiatrische aandoening van groot belang zijn om potentieel letale consequenties te voorkomen. Bij patiënten met hypertriglyceridemie, metabool syndroom of een positieve familieanamnese voor (één van) beide dient de clinicus volgens ons te overwegen een antipsychoticum te kiezen dat minder sterk met dergelijke dyslipidemie geassocieerd is, zoals aripiprazol.

LITERATUUR

- Bockmeyer CL, Claus RA, Budde U, Kentouche K, Schneppenheim R, Losche W, e.a. Inflammation-associated adamts13 deficiency promotes formation of ultra-large von Willebrand factor. *Haematologica* 2008; 93: 137-40.
- Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: Systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011; 342: d636.
- Chang TG, Chiu NY, Hsu WY. Acute pancreatitis associated with quetiapine use in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 382-3.
- Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, e.a. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532-61.
- Husnain M, Gondal F, Raina AI, Riaz IB, Anwer F. Quetiapine associated thrombotic thrombocytopenic purpura: A case report and literature review. *Am J Ther* 2016; 24: e615-6.
- Huynh M, Chee K, Lau DH. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with quetiapine. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1346-8.
- Kaddurah-Daouk R, McEvoy J, Baillie RA, Lee D, Yao JK, Doraiswamy PM, e.a. Metabolomic mapping of atypical antipsychotic effects in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 934-45.
- Klop B, do Rego AT, Cabezas MC. Alcohol and plasma triglycerides. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24: 321-6.
- Liou LS, Hung YJ, Hsieh CH, Hsiao FC. Aggravation of hypertriglyceridemia and acute pancreatitis in a bipolar patient treated with quetiapine. *Yonsei Med J* 2014; 55: 831-3.
- McDonald V, Laffan M, Benjamin S, Bevan D, Machin S, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura precipitated by acute pancreatitis: A report of seven cases from a regional uk ttp registry. *Br J Haematol* 2009; 144: 430-3.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, e.a. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
- Olsen H. Thrombotic thrombocytopenic purpura as a cause of pancreatitis. Report of a case and review of the literature. *Am J Dig Dis* 1973; 18: 238-46.
- Silva MA, Key S, Han E, Malloy MJ. Acute pancreatitis associated with antipsychotic medication: Evaluation of clinical features, treatment, and polypharmacy in a series of cases. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36: 169-72.
- Stroup TS, McEvoy JP, Ring KD, Hamer RH, LaVange LM, Swartz MS, e.a. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: Comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP). *Am J Psychiatry* 2011; 168: 947-56.
- Tarraf C, Naja WJ. Aripiprazole-induced hyperlipidemia: An update. *Prim Care Companion CNS Disord* 2016; doi: 10.4088/PCC.16r01958.
- Tolstrup JS, Gronbaek M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Alcohol intake, alcohol dehydrogenase genotypes, and liver damage and disease in the danish general population. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2182-8.
- Whitfield JB, Heath AC, Madden PA, Pergadia ML, Montgomery GW, Martin NG. Metabolic and biochemical effects of low-to-moderate alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 2013; 37: 575-86.

SUMMARY

Pancreatitis and thrombotic thrombocytopenic purpura caused by quetiapine-induced hypertriglyceridemia

J.J. LUYKX, J. HUYGH, J. DAEMS, K. SCHOONHEYDT

An important cause of hypertriglyceridemia in psychiatric patients is the administration of antipsychotics. Mildly elevated levels of triglycerides are seen most often, occurring shortly after treatment inception. Whether hypertriglyceridemia may be caused by alcohol use has not been fully elucidated. We describe the case of a 38-year-old woman suffering from schizophrenia who had been prescribed quetiapine for five years and consumed two glasses of alcohol daily. Upon presentation with stomach pain, lab results showed alarming triglyceride levels (8348 mg/dl). She rapidly developed both a severe pancreatitis and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). We discuss how this most severe case of pancreatitis and TTP in a patient on an antipsychotic described in the literature to date should encourage prevention and early management of hypertriglyceridemia in psychiatric patients.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)8, 552-556

KEY WORDS antipsychotic, pancreatitis, quetiapine, thrombotic thrombocytopenic purpura