

# Clozapine en fluvoxamine samen is meer dan twee keer alleen

R. VELTKAMP, L.H.W.M. KAISER

**SAMENVATTING** Een in een psychiatrisch ziekenhuis opgenomen patiënt moest langdurig gesepareerd worden wegens agressie bij een ogenschijnlijk therapieresistente schizofrene psychose. Daar zowel zuclopentixol, quetiapine en clozapine niet werkten en verhoging van de dosering clozapine niet resulteerde in een bloedspiegelstijging, werd fluvoxamine toegevoegd aan clozapine. Hiermee steeg de bloedspiegel van clozapine globaal 2,5 keer, verbleekte de psychose en kon patiënt naar huis ontslagen worden.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 6, 347-351]

**TREFWOORDEN** augmentatie, clozapine, fluvoxamine

Bij een therapieresistente schizofrene psychose wordt, conform de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging van Psychiatrie, gekozen voor behandeling met clozapine nadat klassieke middelen en/of een atypisch antipsychoticum gefaald hebben (Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie 1998). Bij patiënten die dezelfde dosering clozapine krijgen, worden vaak zeer verschillende bloedspiegels verkregen. Dat wordt wel geweten aan het metabolisme in de lever door de polymorfe cytochroom-P450-enzymen en het complexe metabolisme van clozapine. Bij onderstaande gevalsbeschrijving bleef effect van clozapine uit en bleef de bloedspiegel laag. Sterker nog, verder ophogen leidde niet tot een klinische verbetering en deed de bloedspiegels niet verder stijgen. Gekozen werd voor toevoeging van fluvoxamine aan clozapine. Hierna verbleekte de psychose. Er werd hier bewust gebruikgemaakt van de geneesmiddeleninteractie tussen clozapine en fluvoxamine.

## GEVALSBESCHRIJVING

Een 23-jarige rokende man werd heropgenomen met een paranoïde psychotische decompen-

satie in het kader van een chronische vorm van schizofrenie. Patiënt waande dat mensen over hem spraken, had zowel auditieve als visuele hallucinaties, en was van daar uit fors dreigend agressief. Er waren geen redenen om organiciteit te vermoeden en er waren geen tekenen van een delier. Patiënt gebruikte in de periode voor opname zuclopentixol 30 mg/dag. Er waren geen aanwijzingen voor medicatieontrouw en patiënt werd aanvankelijk op een gesloten groep opgenomen. Na korte tijd was hij echter dermate dreigend en daadwerkelijk agressief vanuit zijn psychose, dat besloten werd om hem te separeren. Deze separatie heeft bijna een jaar geduurd: herhaalde pogingen tot deseparatie mislukten omdat hij telkens vanuit zijn psychose weer agressief en geladen werd zodra hij aan de prikkels in het contact met anderen werd blootgesteld. Er vonden diverse incidenten plaats, bedreigingen en ook daadwerkelijke forse agressie als gevolg van imperatieve akoestische hallucinaties. Medicamenteus was deze psychose niet te bestrijden met zuclopentixol en quetiapine, ondanks voldoende hoge dosering en langdurige toediening. Er werd besloten om deze schizofre-

TABEL 1 Verloop clozapinespiegels bij verschillende doseringen en bij toevoeging van fluvoxamine

Tijdstip (dagen)	Clozapinespiegel ( $\mu\text{g/l}$ )	Dagdosis clozapine (mg)	Clozapinespiegel/dagdosis ( $\mu\text{g/l/mg}$ )	Dagdosis fluvoxamine (mg)
0	45	200	0,23	
70	80	350	0,23	
100	310	400	0,78	
161	124	400	0,31	
171	118	500	0,24	
178	134	600	0,22	
185	408	600	0,68	50
192	278	600	0,46	50
199	340	600	0,57	50
206	205	600	0,34	50
213	296	600	0,49	50
220	331	600	0,55	50
234	436	600	0,73	50
248	452	600	0,75	50
273	325	600	0,54	50
290	304	600	0,51	50

ne psychose conform protocol te bestrijden met clozapine. Het klinische effect van clozapine bleef uit, ondanks een uiteindelijke dagdosis van 600 mg/dag. Opmerkelijk was de variatie in bloedspiegels: patiënt had – met constante dagdosis – verschillende bloedspiegels (zie tabel 1). De hoogte van de bloedspiegels van clozapine bleven bijzonder laag, ondanks de verhoging van 200 mg naar uiteindelijk 600 mg (134 $\mu\text{g/l}$ ). Uitgaande van een lineaire relatie tussen dosering en bloedspiegel zou dan een wel zeer hoge dosering gegeven moeten worden om een effectieve bloedspiegel van minimaal 350 a 420  $\mu\text{g/l}$  te bereiken. Bovendien bleef patiënt psychotisch en bleef het klinische effect dus uit. Er werd besloten om 50 mg fluvoxamine toe te voegen aan de clozapine, omdat fluvoxamine een sterke remmer is van het cytochroom-P450-1A2 (CYP1A2), het enzym dat de belangrijkste rol speelt in de afbraak van clozapine. Het beoogde effect werd bereikt: de psychose verbleekte. De clozapinespiegel nam toe

tot waarden rondom 400  $\mu\text{g/l}$  (zie tabel 1), globaal een stijging van zo'n 2,5 keer de oorspronkelijke bloedspiegel. Patiënt kon na bijna een jaar psychotisch te zijn geweest en langdurige separatie, in korte tijd met succes gedeseparatied worden en naar huis ontslagen worden.

#### BESPREKING CASUS

Bij de besproken patiënt resulteerde het opheffen van de dagdosis clozapine van 400 naar 600 mg/dag niet in een klinische verbetering en ook niet in een stijging van de bloedspiegel (zie tabel 1), ondanks therapietrouw. Dat is opvallend, omdat (bij therapeutische hoeveelheden) er meestal sprake is van een lineaire relatie tussen hoeveelheid clozapine en de hoogte van de bloedspiegel (Cheng e.a. 1988). Variabelen als geslacht, roken, gewicht en cafeïne-inname zijn van invloed op het cytochroom-P450(CYP)-systeem en daarmee uiteindelijk op de bloedspiegel van clo-

zapine (Chang e.a. 1999). Van de P450-enzymen zijn vooral het CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 van klinisch belang, waarbij het CYP1A2 10-15% uitmaakt van de totale hoeveelheid en grotendeels verantwoordelijk is voor de afbraak van clozapine. Door de remming van CYP1A2 is fluvoxamine in staat om de afbraak van clozapine te vertragen (Hiemke e.a. 1994). Bij deze patiënt bleek dit vanuit de praktijk bevestigd te worden. Er zijn echter beperkingen bij deze gevalsbeschrijving. Het aantal bloedspiegelmetingen met een dosering van 600 mg clozapine is gering. Uit de klinische observaties bleek evenwel dat er gedurende langere tijd geen herstel optrad. Er kan sprake zijn van toeval dat er verbetering optrad nadat fluvoxamine aan de clozapine was toegevoegd. Het is ook mogelijk dat de verbetering door de werking van fluvoxamine is opgetreden, maar dat is onwaarschijnlijk, omdat er vanuit de symptomatologie geen indicatie was voor een antidepressivum. We achtten een experiment om de fluvoxamine te staken nadat patiënt grotendeels hersteld was gezien zijn goede toestand niet verantwoord. In de literatuur staat immers beschreven dat de clozapinespiegel weer daalt als de fluvoxamine gestaakt wordt.

#### ACHTERGROND

*Clozapinespiegelen klinisch effect* Onderzoek van de literatuur met behulp van Medline betreffende de periode van 1960 tot en met 2002 toonde dat er meerdere prospectieve onderzoeken beschreven zijn waarin effecten van fluvoxamine op clozapine op specifiek negatieve symptomatologie onderzocht zijn. Er is echter geen enkel prospectief onderzoek waarin specifiek gekeken is naar het effect van fluvoxamineaugmentatie op positieve symptomatologie. Mogelijk hangt dit samen met het gegeven dat de resultaten van een dergelijk onderzoek moeilijk te interpreteren zullen zijn, daar farmacokinetische en farmacodynamische effecten bij gelijktijdig gebruik van twee interacterende farmaca moeilijk te ontrafelen zijn. Uit de literatuur komt naar voren dat

bij de meeste patiënten de minimale effectieve hoogte van de bloedspiegel clozapine zo rond de 350-420 µg/l lijkt te liggen (Bell e.a. 1998; Kronig e.a. 1995). Een bovengrens is nog niet gedefinieerd.

*Effect van fluvoxamineaugmentatie op de clozapinespiegel en bijwerkingen* Szegeedi e.a. (1999) behandelden 16 patiënten met schizofrenie met voornamelijk negatieve symptomatologie met 50 mg fluvoxamine nadat ze een stabiele clozapinebloedspiegel hadden. Bij alle patiënten steeg de clozapinespiegel, gemiddeld werd de spiegel 2-3 keer zo hoog (maximale stijging was 5 keer de aanvangsspiegel); de bijeffecten veranderden niet in frequentie of intensiteit van optreden. Er werden geen veranderingen gezien in ECG en laboratoriumparameters. Wel was er een minimale toename van EEG-abnormaliteiten, echter zonder klinische verschijnselen. In het onderzoek van Wetzel e.a. (1998) werd bij 30 patiënten, na toevoeging van 50 mg fluvoxamine aan clozapine een clozapinespiegelstijging gemeten van 1,6-6,0 keer de basisspiegel. Binnen 14 dagen na toevoeging werd een stabiele spiegel bereikt. De bijeffecten van clozapine, zoals hypersalivatie, sedatie, gewichtstoename en obstipatie namen af. Lu e.a. (2000) stelden in een prospectief onderzoek patiënten met schizofrenie in op een stabiele hoeveelheid clozapine en voegden 50 mg fluvoxamine toe: de clozapinespiegel steeg gemiddeld 2,3 maal (1,3-6,4), de concentraties van clozapine en metabolieten stabiliseerden binnen 14 dagen en de behandeling werd goed getolereerd.

Het voorkomen van agranulocytose leek niet gerelateerd aan de clozapinespiegel (Centorrino e.a. 1994). EEG-abnormaliteiten en bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel, zoals insulteren of delier, namen wel toe met de dosis en met stijging van de spiegel (Gunther e.a. 1993). Te hoge spiegels kunnen tevens toename van psychotische fenomenen veroorzaken (Chong e.a. 1997). Bovenstaande is van belang, omdat na toevoegen van fluvoxamine ook spiegelstijgingen van clozapine van tien tot twaalf maal de uitgangswaarde be-

schreven zijn (Hiemke e.a. 1994; Jerling e.a. 1994) en deze kunnen dus schadelijk voor de patiënt zijn. Dergelijke effecten zijn ook beschreven bij olanzepinespiegels, hoewel deze combinatie een beduidend minder sterke stijging van de olanzepinespiegel gaf (Hiemke e.a. 2002; De Jong e.a. 2002).

## CONCLUSIE

Toevoeging van fluvoxamine aan clozapine is een vorm van adjuvante medicatie die bewust gekozen kan worden om effecten te bereiken op de positieve en negatieve symptomatologie bij schizofrenie, mogelijk door effectieve(re) spiegels van clozapine te bewerkstelligen. In de literatuur is geen gerandomiseerd prospectief onderzoek te vinden waarin het effect van fluvoxamineadditie bij clozapinegebruik op de symptomatologie onderzocht is. Dit betekent dat er op basis van klinische ervaring, maar zonder dat er voldoende wetenschappelijke onderbouwing is, het volgende slechts aanbevolen kan worden voor individuele gevallen. Fluvoxamine kan in lage dosering toegevoegd worden aan clozapine om de bloedspiegel te verhogen als met de gangbare dosering clozapine een onvoldoende hoge bloedspiegel (350-420 µg/l) bereikt wordt. De kans op agranulocytose neemt niet toe, maar de andere bekende bijwerkingen van clozapine wel naarmate de spiegel stijgt. Behoudens de matig in te schatten spiegelstijging en de bij de spiegelstijging behorende mogelijke toename van bijwerkingen zijn in de literatuur geen contra-indicaties beschreven voor het toevoegen van fluvoxamine aan clozapine. Controle van de bloedspiegels is vooral in het begin van de combinatietherapie noodzakelijk: het toevoegen van fluvoxamine geeft een van tevoren niet nauwkeurig in te schatten spiegelstijging, terwijl ophogen van de dagdosis volgens lineaire kinetiek zou geschieden. Dat betekent dat de clozapinespiegel bepaald moet worden voordat fluvoxamine toegevoegd wordt. Alleen bij een lage clozapinespiegel is het verantwoord fluvoxamine toe te voegen. Na toediening van fluvoxamine

stellen wij voor wekelijks een clozapinebloedspiegel te bepalen, waarbij normaliter na twee weken een evenwicht zal zijn bereikt, en de frequentie van bepalingen kan worden afgebouwd tot wat gebruikelijk is.

## LITERATUUR

- Bell, R., McLaren, A., Galanos, J., e.a. (1998). The clinical use of plasma clozapine levels. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 32, 567-574.
- Centorrino, F., Baldessarini, R.J., Kando, J., e.a. (1994). Serum concentrations of clozapine and its major metabolites: effects of cotreatment with fluoxetine or valproate. *American Journal of Psychiatry*, 151, 123-125.
- Chang, W.H., Augustin, B., Lane, H.Y., e.a. (1999). In-vitro and in-vivo evaluation of the drug-drug interaction between fluvoxamine and clozapine. *Psychopharmacology*, 145, 91-98.
- Cheng, Y.F., Lundberg, T., Bondesson, U., e.a. (1988). Clinical pharmacokinetics of clozapine in chronic schizophrenic patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 34, 445-449.
- Chong, S.A., Tan, C.H., & Lee, H.S. (1997). Worsening of psychosis with clozapine and selective serotonin reuptake inhibitor combination: two case reports. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 17, 68-69.
- Gunther, W., Baghai, T., Naber, D., e.a. (1993). EEG alterations and seizures during treatment with clozapine. A retrospective study of 283 patients. *Pharmacopsychiatry*, 26, 69-74.
- Hiemke, C., Peled, A., Jabarin, M., e.a. (2002). Fluvoxamine augmentation of olanzapine in chronic schizophrenia: pharmacokinetic interactions and clinical effects. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22, 502-506.
- Hiemke, C., Weigmann, H., Hartter, S., e.a. (1994). Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 14, 279-281.
- Jerling, M., Lindstrom, L., Bondesson, U., e.a. (1994). Fluvoxamine inhibition and carbamazepine induction of the metabolism of clozapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Therapeutic Drug Monitoring*, 16, 368-374.
- Jong, J. de, Hoogenboom, B., Doude van Troostwijk, L., e.a. (2002). Klinische consequenties van interactie tussen olanzapine en fluvoxamine. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 44, 703-707.
- Kronig, M.H., Munne, R.A., Szymanski, S., e.a. (1995). Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 152, 179-182.

- Lu, M.L., Lane, H.Y., Chen, K.P., e.a. (2000). Fluvoxamine reduces the clozapine dosage needed in refractory schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 594-599.
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. (1998). Richtlijn antipsychotica gebruik bij schizofrene psychosen. Amsterdam: Boom.
- Szegedi, A., Angheliescu, I., Wiesner, J., e.a. (1999). Addition of low-dose fluvoxamine to low-dose clozapine monotherapy in schizophrenia: drug monitoring and tolerability data from a prospective clinical trial. *Pharmacopsychiatry*, 32, 148-153.
- Wetzel, H., Angheliescu, I., Szegedi, A., e.a. (1998). Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 18, 2-9.

## AUTEURS

R. VELTKAMP is psychiater in opleiding bij de Gelderse Roos, Gespecialiseerde Psychiatrie Wolfheze.

DR. L.H.W.M. KAISER is als psychiater werkzaam bij de Gelderse Roos, Gespecialiseerde Psychiatrie Wolfheze.

Correspondentieadres: R. Veltkamp, De Gelderse Roos Wolfheze, afdeling Lantaarn, Wolfheze 2, 6874 BE Wolfheze. Telefoon: (026)4833142.

E-mail: r.veltkamp@degelderseroos.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 10-3-2003.

## SUMMARY

**Clozapine and fluvoxamine together: more than two times alone. A case study – R. Veltkamp, L.H.W.M. Kaiser –**

*A 22-year-old man, suffering from a paranoid psychotic relapse due to a chronic schizophrenia, was admitted to our psychiatric hospital. Because of aggression secondary to his psychosis he had to be secluded for almost one year. Zuclopentixol, quetiapine and clozapine had no clinical effects, neither did the augmentation of clozapine result in an increase in plasma levels. We decided to augment the clozapine treatment with fluvoxamine. This resulted in an approximately 2,5 fold rise in the clozapine serum concentration and a remission of the psychosis, and the patient was discharged.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 6, 347-351]

**KEY WORDS** augmentation, clozapine, fluvoxamine

