

Sterke stijging van clozapinespiegel na overschakelen van traditionele op elektronische sigaretten

T.S.E. NONNER, S.J. TIMMER

SAMENVATTING Het fenomeen elektronische sigaretten wint aan populariteit en doet daarmee ook zijn intrede in de spreekkamer van de psychiater. Bij een 45-jarige man zagen wij een forse stijging van de bloedspiegel van clozapine na een switch van traditionele naar elektronische sigaretten. Deze hogere spiegel leidde tot duidelijke bijwerkingen en aanpassing van de dosering was noodzakelijk. Het is theoretisch te verklaren dat de spiegel stijgt na een dergelijke verandering in het rookgedrag. Omdat het echter een relatief nieuw fenomeen is, dienen behandelaren en patiënten hierop bedacht te zijn om overdosering te voorkomen.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)4, 314-317

TREFWOORDEN elektronische sigaret, clozapine, polycyclische aromatische koolwaterstoffen, sigaret



Of het nu gaat om roken op een afdeling of dat het ter sprake komt bij individuele gesprekken, bij de behandeling van psychiatrische patiënten is rookgedrag een veelbesproken thema. Het gebruik van tabak is wijdverbreid binnen onze doelgroep (Taylor e.a. 2014) en verdient daarom de aandacht van hulpverleners. Stoppen met roken is voor de lichamelijke gezondheid van de patiënt belangrijk, maar kan op korte termijn ook gevolgen hebben voor de psychische en fysieke stabiliteit. Er kunnen onttrekkingsverschijnselen optreden en daarnaast heeft zowel beginnen als stoppen met roken invloed op de werking van sommige medicamenten. Artsen dienen dan ook extra alert te zijn bij veranderingen in het rookgedrag. Een ontwikkeling die de laatste jaren op populatieniveau heeft plaatsgevonden, is de opmars van de elektronische sigaret. Uit informatie van het Trimbos-instituut blijkt dat in 2014 4,1% van de Nederlandse bevolking van 15 jaar en ouder 'damp't', zoals het gebruik van e-sigaretten ook wel wordt genoemd. Dit is 1,6% meer dan een jaar eerder (Nationaal Expertisecentrum Tabaksontmoediging 2015). Op wetenschappelijk gebied is het aantal onderzoeken naar de toepassingen en gevolgen van deze nieuwe rookmethode de laatste jaren explosief gestegen. In het bijzonder worden de claims van producenten over het gezonde aspect van de elektronische sigaret fel bediscussieerd in de

literatuur (Palazzolo 2014). Recent is er een rapport van het RIVM verschenen dat de schadelijkheid van het dampen beoordeelt. Daarin wordt geconcludeerd dat elektronische sigaretten significante gezondheidsrisico's met zich meebrengen, zoals irritatie en schade aan de luchtwegen, hartkloppingen en een verhoogde kans op kanker. Vergelijken met conventionele sigaretten zijn deze gezondheids-effecten echter veel minder ernstig (RIVM 2015).

De interactie van geneesmiddelen en de elektronische sigaret is daarentegen een onderbelicht onderwerp. Van de klassieke sigaret is bekend dat deze de farmacokinetiek van diverse geneesmiddelen, waaronder clozapine, verandert. Voor artsen die clozapine voorschrijven hoort het dan ook gemeengoed te zijn om bij veranderingen in het rookgedrag de dosis op geleide van de spiegel aan te passen. In dit artikel laten we een casus zien waarbij er een zeer opmerkelijke spiegelstijging van clozapine optrad toen de patiënt wisselde van de traditionele naar de elektronische sigaret.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A was een man van 45 jaar met schizofrenie van het paranoïde type. Er was al jaren een stabiel evenwicht waarbij hij een uitgebreid sociaal netwerk had opgebouwd en goed functioneerde. Hij was tevreden met zijn psychia-

trische medicatie die enkel uit clozapine 100 mg 4 dd bestond (hij gebruikte geen somatische medicatie) en waarbij er met 186 µg/l sprake was van een lage spiegel. Wel viel op dat hij bij dit gebruik een geringe leukocytose had (10-17 x 10⁹/l). Na overleg met de huisarts werd afgesproken dit expectatief te benaderen, omdat het vooralsnog geen klinische betekenis had.

Bij spanning was er een toename van negatieve stemmen, maar patiënt kon deze met afleiding goed onder controle houden. Hij wenste dan ook geen verhoging van de clozapine, hoewel zijn spiegel van 186 µg/l buiten het therapeutisch venster (350-700 µg/l) viel. Bij dergelijke spiegels was hij lange tijd stabiel, totdat bij een jaarlijkse controle een spiegel van 696 µg/l clozapine werd ontdekt (een stijging van 274%). Dit betrof een dalspiegel, evenals de eerdere bepalingen.

Anamnestic bleek patiënt al een half jaar geleden over te zijn gestapt van traditionele naar elektronische sigaretten (merk Dekang, sterkte 18 mg/ml, tabaksmaak). Patiënt had geen vermoeden dat dit invloed zou kunnen hebben op de medicatie en in een tussentijds contact was het rookgedrag ook niet ter sprake gekomen. Retrospectief vertelde hij dat hij de laatste maanden toenemend last had van een aantal lichamelijke verschijnselen. Zo klaagde hij over toegenomen vermoeidheid, speekselvloed, onwillekeurige spiersamentrekkingen in het gezicht, obstipatie, achteruitgang van het zicht, tremoren en moeizame lediging van de blaas.

Gezien de combinatie van de hoge spiegel (tegen de bovengrens) en de lichamelijke klachten die daarmee samen leken te hangen, besloten we de dosis clozapine te verminderen. Deze werd in eerste instantie in stapjes teruggebracht naar 300 mg per dag, hierna werd opnieuw de spiegel bepaald. Bij deze dosering was de spiegel gezakt naar 551 µg/l. Patiënt ervoer nauwelijks nog bijwerkingen op deze nieuwe spiegel. Zo was de speekselvloed sterk verminderd en was er van de andere genoemde bijwerkingen geen sprake meer. Besloten werd dan ook om deze dosering te handhaven.

DISCUSSIE

Farmacokinetiek clozapine

Het metabolisme van clozapine wordt voor het grootste deel door de lever gedaan, waar voornamelijk enzym cytochroom P450 (CYP) 1A2 bij betrokken is. De activiteit van dit enzym is niet alleen per individu verschillend, maar kan ook versneld of vertraagd worden door bepaalde stoffen, bijvoorbeeld de rook van sigaretten. Hierin zitten namelijk polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's). Deze worden geproduceerd bij onvolledige verbranding van koolstofhoudende materialen, zoals het

AUTEURS

TIM NONNER, arts, Dimence Groep, Raalte; thans: Instituut voor Hyperbare Geneeskunde.

SIMONE TIMMER, psychiater bij Dimence Groep, Raalte.

CORRESPONDENTIEADRES

S.J. Timmer, Monumentstraat 62, 8102 AM Raalte.

E-mail: s.timmer@dimence.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 7-9-2015.

geval is bij sigarettenrook (RIVM, PAK's). De PAK's binden aan de aromatisch koolwaterstofreceptor van de hepatocyten en induceren daarmee het CYP1A2-enzym. Dit zorgt voor een verhoogde afbraak van diverse geneesmiddelen, waaronder clozapine (Zhou e.a. 2009). Mensen die roken, breken dus sneller clozapine af en bij hen moet het middel daarom hoger gedoseerd worden. Wanneer deze inductie wegvalt, doordat mensen bijvoorbeeld stoppen met roken, wordt clozapine langzamer gemetaboliseerd en stijgt de concentratie in het bloed als dezelfde dagelijkse hoeveelheid wordt gebruikt.

E-sigaretten en clozapine

Om vast te stellen of elektronische sigaretten dezelfde invloed op de farmacokinetiek van clozapine hebben, kan worden gekeken of damp uit deze sigaretten PAK's bevat. Theoretisch zou dit niet kunnen, omdat er bij een elektronische sigaret geen verbranding plaatsvindt; de vloeistof uit de cartridge wordt verdampt en vervolgens ingeademd door de consument. Fabrikanten willen echter dat de damp zo veel mogelijk gelijkenis vertoont met conventionele sigarettenrook en het is daarom de vraag of er via toevoegingen niet alsnog PAK's in de damp terechtkomen. Dit is niet eenvoudig uit te zoeken, zo laat de literatuurstudie van Cheng (2014) zien. Weinig studies onderzoeken PAK's. Daarnaast worden onderzoeken op dit gebied vaak gefinancierd door de fabrikant van de elektronische sigaret zelf, zoals het geval is bij Laugesen (2008) en Tayyarah en Long (2014). Daardoor kan een belangenconflict nooit volledig uitgesloten worden. De bevindingen van de spaarzame studies die wel naar PAK's zochten, zijn dat de hoeveelheid PAK's in de damp van de elektronische sigaret slechts een fractie is van die in de rook van conventionele sigaretten. De literatuur laat echter ook zien dat de chemische samenstelling van de damp tussen de verscheidene merken elektronische sigaretten sterk verschilt (Cheng 2014).

Daarom moeten we een slag om de arm houden met definitieve conclusies over elektronische sigaretten en PAK's. Desondanks lijkt het er wel op dat de hoeveelheid PAK's in damp van elektronische sigaretten miniem is. Een minieme hoeveelheid PAK's betekent dat de inductie van CYP1A2 wegvalt en dat verklaart een hogere clozapinespiegel bij een overstap van conventionele naar elektronische sigaretten.

Praktijkoverwegingen

Veel van de bijwerkingen die patiënt noemde, zijn bekend bij clozapine (speekselvloed, tremor, obstipatie, urinereëntie en accommodatiestoornissen). Het is dan ook aannemelijk dat deze bijwerkingen een gevolg zijn van de hogere clozapinespiegel, vooral omdat de bijwerkingen na verlaging van de dosering verdwenen. Het heeft er dus alle schijn van dat een hele lage concentratie PAK's, dan wel het volledig ontbreken van deze stoffen in de elektronische sigaret bij onze patiënt voor de sterke spiegelstijging van clozapine heeft gezorgd.

Het interessante aan deze casus is de invloed van nieuwe rookmethoden op de farmacokinetiek van geneesmiddelen. Sommige mensen zien een elektronische sigaret als een methode om te stoppen, terwijl anderen het als een goed alternatief voor de conventionele sigaret zien. Onze patiënt was ook deze laatste mening toegedaan. Elektronisch roken is soms goedkoper en zoals we al schreven, claimen de producenten dat het minder schadelijk is.

Hoewel met patiënten wordt besproken dat zij veranderingen in het rookgedrag moeten melden, is het heel goed voor te stellen dat niet iedereen het overstappen naar de elektronische sigaret als een dergelijke verandering

beschouwt; het blijven immers sigaretten. Bij deze casus was het niet bekend dat patiënt over zou stappen naar elektronische sigaretten en kon pas achteraf de dosis worden aangepast. Als het wel bekend zou zijn, kan de eerste 4 dagen na de overstap naar elektronische sigaretten elke dag de clozapinedosering met 10% worden vermindert, zoals de clozapine-richtlijn bij stoppen met roken aangeeft (Clozapine Plus Werkgroep 2013). Daardoor wordt de kans op overdosering miniem.

Het is dus heel belangrijk dat patiënten geïnstrueerd worden om veranderingen in het rookgedrag te melden bij de behandelaar, temeer omdat volgens de richtlijn er op indicatie een spiegelcontrole plaats moet vinden. Een indicatie vormt bijvoorbeeld het stoppen met roken. Deze casus laat zien dat artsen er zich bewust van moeten zijn dat het overstappen naar elektronische sigaretten ook een dergelijke verandering in rookgedrag is. Daarom dient bij de voorlichting over clozapine ook expliciet de overstap van conventionele naar elektronische sigaretten te worden benoemd.

CONCLUSIE

Onze patiënt met schizofrenie had een opmerkelijke spiegelstijging van clozapine na het switchen van traditionele naar elektronische sigaretten. Een dergelijke spiegelstijging is te verklaren, maar is doordat elektronische sigaretten relatief nieuw zijn, nog niet algemeen bekend. Wij pleiten er dan ook voor dat behandelaren patiënten die clozapine gebruiken duidelijk instrueren dat zij behalve beginnen of stoppen met roken, ook overstappen naar elektronische sigaretten bij hen moeten melden.

LITERATUUR

- Cheng T. Chemical evaluation of electronic cigarettes. *Tob Control* 2014; 23: ii11-7.
- Clozapine Plus Werkgroep. Richtlijn voor het gebruik van clozapine, versie 05-02-2013. <http://www.clozapinepluswerkgroep.nl/wp-content/uploads/2012/03/richtlijn-clozapine-definitieve-versie-130221-definitief.pdf>
- Laugesen M. Safety Report on the Ruyan E-cigarette Cartridge and Inhaled Aerosol. Christchurch: Health New Zealand; 2008. <http://www.healthnz.co.nz/RuyanCartridgeReport30-Oct-08.pdf>
- Nationaal Expertisecentrum Tabaksontmoediging. Factsheet continu onderzoek rookgewoonten 2014. Trimbos-instituut; 2015. <http://www.trimbos.nl/~media/Files/Gratis%20downloads/AF1376%202014%20Factsheet%20Continu%20OnderzoekRookgewoonten-DEF.ashx>
- Palazzolo DL. Electronic cigarettes and vaping: a new challenge in clinical medicine and public health. A literature review. *Front Public Health* 2013; 1: 56.
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Rapport 2014-0143, De gezondheidsrisico's van e-sigaret gebruik. RIVM; 2015. http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2015/maart/De_gezondheidsrisico_s_van_het_gebruik_van_e_sigaretten
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Polycyclische aromatische koolwaterstoffen. http://www.rivm.nl/Onderwerpen/B/Binnenmilieu/Chemische_stoffen_in_huisstof/Polycyclische_Aromatische_Koolwaterstoffen_PAK_s
- Taylor G, McNeill A, Girling, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g1151.
- Tayyarah R, Long GA. Comparison of select analytes in aerosol from e-cigarettes with smoke from conventional cigarettes and with ambient air. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014; 70: 704-10.
- Zhou SF, Yang LP, Zhou ZW, Liu YH, Chan E. Insights into the substrate specificity, inhibitors, regulation, and polymorphisms and the clinical impact of human cytochrome P450 1A2. *AAPS J* 2009; 11: 481-94.

SUMMARY

Clozapine and the electronic cigarette; a case study

T.S.E. NONNER, S.J. TIMMER

Electronic cigarettes are becoming increasingly popular and therefore psychiatrists are being confronted more and more frequently by this relatively new phenomenon. We discuss the case of a patient who switched from traditional cigarettes to electronic cigarettes and thereupon had a significant increase in the clozapine serum level. The increased level led to considerable side-effects and, as a result, the patients clozapine dosage had to be reduced. In theory, a rise in the clozapine serum level is to be expected after such a switch. However, since electronic cigarettes have not been on the market for very long, psychiatrists need to be aware of the risks and dangers that can arise as a result of exceptionally high clozapine levels.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)4, 314-317

KEY WORDS clozapine, electronic cigarette, polycyclic aromatic hydrocarbons