

Coma door clozapine met benzodiazepinen: de rol van flumazenil

J.J. PEETOOM, P.F.J. SCHULTE

SAMENVATTING Drie patiënten raken in coma na een eerste inname van 100 mg clozapine ten gevolge van een verkeerde medicatieverstrekking of tijdens het opbouwschema met clozapine. Zij gebruikten allen voorafgaand aan de clozapine-intoxicatie benzodiazepinen en werden tegen de intoxicatie behandeld met flumazenil 0,5 mg. Twee van de 3 ontwaakten vlot na de intraveneuze injectie uit hun coma. Mogelijk is flumazenil werkzaam bij sommige comateuze intoxicaties met clozapine.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)3, 185-190]

TREFWOORDEN clozapine, flumazenil, intoxicatie

Clozapine heeft als antipsychoticum bij de behandeling van therapieresistente schizofrenie een onovertroffen effectiviteit, zodat de afweging ten opzichte van de risico's ervan gunstig is, mits de voorgeschreven bloedbeeldcontroles worden betracht (Schulte 2001). Tevens is clozapine geregistreerd voor de behandeling van psychotische klachten bij de ziekte van Parkinson.

Hoewel het niet ongewoon is dat psychiatrische patiënten de hun voorgeschreven medicijnen soms gebruiken in het kader van suïcidepogingen, is het relatief zeldzaam dat clozapine hiervoor wordt aangewend. Dit heeft mogelijk met een antisuïcidaal effect van dit middel te maken (Meltzer e.a. 2003). Wel komt het voor dat klinische patiënten soms abusievelijk medicijnen toegediend krijgen die niet voor hen bedoeld zijn, of de juiste medicatie in een onjuiste dosis (Baks 2002). Van een aantal accidentele intoxicaties met clozapine die op de laatstgenoemde wijze zijn ontstaan, wordt hier verslag gedaan.

Het is bekend dat patiënten die nog weinig of helemaal niet gewend zijn aan clozapine ook bij een normale dosis intoxicatieverschijnselen

kunnen vertonen (Reith e.a. 1998). Deze kunnen bestaan uit klachten als gedaald bewustzijn (sommolentie tot coma), tachycardie en (zelden) ernstige aritmie en hypotensie (Le Blaye e.a. 1992). Het coma kan worden gecompliceerd door een aspiratiepneumonie; hypotensie door nierfalen.

GEVALSBESCHRIJVING 1

Een 74-jarige patiënt verblijft al enkele jaren in het algemeen psychiatrisch ziekenhuis in verband met recidiverende depressieve episodes in het kader van een bipolaire stoornis. Het ECG toont een oud anteroseptaal infarct en een eerste-graads AV-blok. Zijn medicatie – die hij sinds minimaal 4 weken ongewijzigd gebruikt – is: pimozide 6 mg, lithiumcarbonaat 400 mg (spiegel 0,60 mmol/l), paracetamol 3 dd 500 mg, temazepam 10 mg voor de nacht en lorazepam 1 mg zo nodig.

Door een vergissing bij de medicatieverstrekking krijgt hij 100 mg clozapine en 1 of 2,5 mg lorazepam toegediend. Hij wordt comateus, vertoont speldenknoppupillen, de gesloten ogen reageren niet op pijnprikkels, hij gaat met de ar-

men buigen bij een pijnprikkel, hij maakt wat kreungeluiden en ademt min of meer normaal. Intraveneuze injectie van 0,5 mg flumazenil heeft geen effect. Later op de dag is patiënt bij bewustzijn, maar wel wazig. 's Avonds is zijn temperatuur 39,2 °C. De volgende dag is hij helder wakker en is de temperatuur naar 37 °C gezakt. Zijn bloedbezinking vertoont een voorbijgaande verhoging van 13 naar 45 mm en is ten slotte 9 mm.

GEVALSBESCHRIJVING 2

Een 75-jarige patiënte is sinds kort op de somatische observatieafdeling van het algemeen psychiatrisch ziekenhuis opgenomen in verband met een gevorderd dementiebeeld, niet nader omschreven, met gedragsstoornissen (*mini-mental state examination* 14/30). Zij werd acht jaar eerder ook al een keer opgenomen in verband met zelfverwaarlozing bij alcoholmisbruik. Een leverbiopsie toonde toen leververvetting. In vergelijking met de eerste opname is haar geheugen nu achteruitgegaan. Het afgelopen jaar was zij slofend gaan lopen en incontinent geworden voor urine. Lichamelijk onderzoek laat een pathologische voetzoolreflex zien. De CT-scan van het cerebrum wijst op een verwijd ventrikelsysteem met uitgebreide leuko-araïose. Eenmalige liquordrainage voor diagnostiek van normotensieve hydrocefalie geeft geen veranderingen. Later wordt een reuscellenarteriïtis succesvol behandeld met prednisolon. Haar medicatie bij opname is: zuclopentixol 3 dd 2 mg, prednisolon 1 dd 10 en 1 dd 5 mg, carbamazepine 3 dd 200 mg, oxazepam 2 dd 10 mg zo nodig en lactulose.

Door een vergissing bij de medicatieverstrekking krijgt zij 's morgens in plaats van haar eigen medicatie de volgende medicijnen verstrekt: 100 mg clozapine, 10 mg oxazepam en 400 mg norfloxazine. Zij raakt snel comateus, voelt koud aan, de bloeddruk is 80/40 mm Hg en de polsfrequentie 86/minuut. Door het hoogleggen van de benen stijgt de bloeddruk naar 165/80 mm Hg. Een intraveneuze injectie van 0,4 mg naloxon heeft geen effect. Op het toedienen van 0,5 mg flu-

mazenil i.v. wordt zij snel wakker. Zij blijft hierna verder goed wakker, dan wel goed wekbaar.

GEVALSBESCHRIJVING 3

Een 46-jarige patiënte is in verband met ernstige gedragsstoornissen bij een erfelijke degeneratieve neurologische ziekte opgenomen. Sinds kort wordt zij – naast haar vaste medicatie (diazepam 3 dd 2 mg, oxazepam 75 mg 's morgens, haloperidol 3 dd 10 mg, ibuprofen 3 dd 200 mg, pantozol 1 dd 40 mg 's morgens) op clozapine ingesteld, in stappen van 12,5 mg per dag. Als zij voor het eerst een dagdosis van 175 mg heeft bereikt, die om 22.00 uur verstrekt wordt, wordt zij de volgende ochtend, 2 uur na inname van haar gebruikelijke ochtendmedicatie, klam, bleek en slecht aanspreekbaar. Zij vertoont speldenknoppupillen, speekselvloed en spierslapte. De bloeddruk is 160/100 mm Hg, de pols is krachtig met een frequentie van 36/minuut. De clozapine- en desmethyloclozapinespiegel zijn met 171 mg/l respectievelijk 116 mg/l laag te noemen. Na 0,5 mg flumazenil i.v. wordt zij snel wakker, aanspreekbaar en motorisch actief. Het effect duurt echter maar 5 minuten. Zij krijgt geen medicatie en herstelt langzaam in de loop van de volgende dag, maar slaapt nog veel. Nog een dag later is zij 's morgens nog steeds niet goed wakker, houdt de ogen dicht, maar voert nu opdrachten uit. De speekselvloed is inmiddels verdwenen. In het vervolg zijn geen benzodiazepinen meer gegeven, en is zij in stappen van 6,25 mg per dag probleemloos op een dagdosis van 100 mg clozapine ingesteld.

BESPREKING

Twee bejaarde patiënten worden beschreven, die door een medicijnenverwisseling voor het eerst 100 mg clozapine (een in principe normale onderhoudsdosis) kregen toegediend bij hun gewone medicatie die onder meer bestond uit klassieke antipsychotica en laag gedoseerde benzodiazepinen. Beiden geraakten spoedig na inname in coma. De eerste patiënt kreeg door de

vergissing tevens een lage dosis benzodiazepine, die qua sterkte overeenkomt met zijn gebruikelijke dosis. De tweede nam naast de clozapine de gebruikelijke ochtenddosering oxazepam. In beide gevallen is het niet aannemelijk dat de benzodiazepinen op zich het coma veroorzaakt hebben. Ook norfloxazine leidt in de genoemde dosis niet tot bewusteloosheid. Een dosis hoger dan 50 mg clozapine bij een eerste inname wordt daarentegen wel als acute overdosis beschouwd (Le Blaye e.a. 1992). Beide patiënten waren bejaard, wat hun gevoeligheid voor clozapine zal hebben verhoogd, en geraakten snel na de inname van clozapine in coma. Clozapine moet daarom hier als oorzaak van de bewusteloosheid worden verondersteld, ook al kan een zekere versterking door de benzodiazepinen niet worden uitgesloten (zie hieronder).

De derde patiënt bevond zich in een opbouwschema van clozapine en geraakte pas in coma toen – zoals gebruikelijk – vijfde deel van de benzodiazepinedagdosering tien uur na inname van de clozapine werd verstrekt. Zij had deze benzodiazepinedosering voorheen steeds probleemloos verdragen. De literatuur vermeldt talrijke gevallen van farmacodynamische interacties tussen benzodiazepinen en clozapine die leiden tot onder meer delier, ataxie, hypersalivatie, verwardheid, sedatie, dysartrie en in ernstige gevallen ademdepressie (Edge e.a. 1997). Hierbij is ook bewusteloosheid herhaaldelijk beschreven. Het is daarom nodig om extra voorzichtigheid te betrachten bij het gebruik van benzodiazepinen tijdens de instelling op clozapine (Schulte & ClozapinePlusWerkGroep 2002). Bij de derde patiënte maakt de samenhang van de gebeurtenissen in de tijd aannemelijk dat het benzodiazepine pas samen met de clozapineverhoging tot haar coma leidde, ondanks de normale/niet-toxische clozapinespiegels. Zij geraakte immers in coma twee uur na de toediening van het grootste deel van haar dagdosering aan benzodiazepinen, terwijl de laatste inname van clozapine al 12 uur terug lag.

Twee van de drie patiënten ontwaakten uit hun coma onder een flumazenil-injectie. Voor zo-

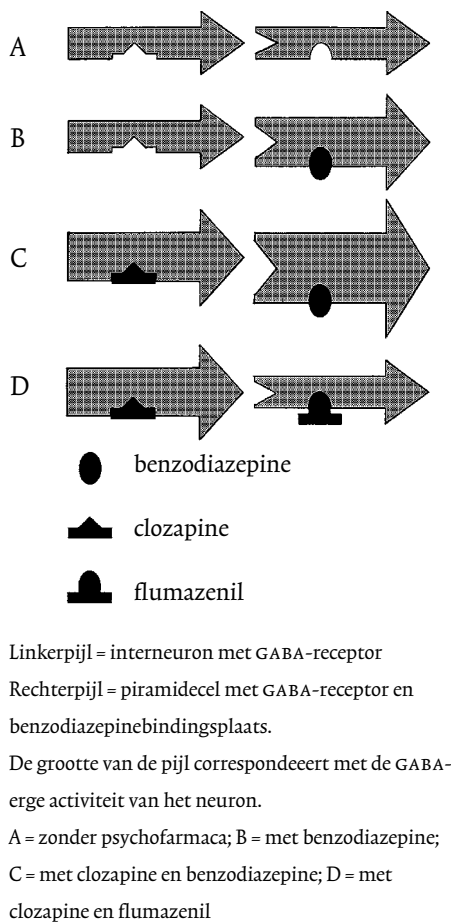
ver bekend is er slechts één eerdere beschrijving van behandeling van een clozapine-intoxicatie met flumazenil (Reith e.a. 1998): een patiënte die door een medicijnverwisseling voor het eerst clozapine en diazepam innam, reageerde met dysartrie en gestoorde oogbewegingen. De eveneens onderdrukte farynxreflex herstelde na toediening van flumazenil.

Helaas is bij onze eerste, niet-reagerende patiënt niet geprobeerd de flumazenildosis te verhogen. Martens e.a. (1990) beschrijven dat het effect van 1 mg flumazenil bij een comateuze benzodiazepine-intoxicatie zwakker is dan dat van 5 mg. Bij mengintoxicaties kan een effect van flumazenil echter helemaal uitblijven, of treedt een terugval in het coma na een eerste ontwaken op flumazenil sneller op dan bij enkelvoudige benzodiazepine-intoxicatie (Weinbroum e.a. 1996). Deze reactievorm is bij de derde patiënte geobserveerd. De behandeling met flumazenil-injecties of -infusen bij een benzodiazepine-intoxicatie wordt soms tot 8 dagen gecontinueerd, vooral bij ademdepressie (Weinbroum e.a. 1996). Bij onze drie patiënten was ademdepressie geen complicatie en konden wij volstaan met een algemeen ondersteunende behandeling, zoals eerder in de literatuur beschreven (Piccini e.a. 1997; Thomas & Pollak 2003). In de literatuur wordt aanbevolen om complicaties (coma, ECG-afwijkingen, epileptische toevallen) symptomatisch te behandelen met respectievelijk intubatie en beademing om aspiratiepneumonie te voorkomen, ECG-bewaking/antiarrhythmica, en benzodiazepinen (Le Blaye e.a. 1992). In geval van hypotensie zijn sympathicomimetica gecontra-indiceerd, omdat clozapine alpha-adrenolytische activiteit bezit.

Psychofarmacologische hypothese

Benzodiazepinen werken via de binding aan de benzodiazepinereceptoren (co-receptoren) in het gamma-aminoboterzuur($GABA_A$)-receptor-chloor-ionofore complex in de hersenen (Stahl 2000b). Door binding van benzodiazepinen aan dit complex neemt de affiniteit voor $GABA$ toe

FIGUUR 1 Farmacodynamiek van benzodiazepinen



(positieve allosterische interactie) en hiermee de algemene inhiberende werking op alertheid, aandacht, bewustzijnsniveau, spiertonus en het ademhalingscentrum (figuur 1A en B).

Flumazenil werkt als competitieve antagonist van benzodiazepinen en cyclopyrrolonen (bv. zopiclon) door verdringing van deze stoffen bij de benzodiazepinereceptor. Bij bewustzijnsdaling of remming van de ademhaling door onbekende oorzaak is een gunstige reactie na flumazenil vrijwel bewijzend voor een bijdrage van benzodiazepinen (Aarseth e.a. 1988). Men moet er rekening mee houden dat na ongeveer een uur een terugval in het coma kan optreden, omdat de flumazenil dan uitgewerkt kan zijn. (Aarseth e.a. 1988; Knudsen e.a. 1988). Er zijn aanwijzingen dat flumazenil

in een hoge dosis (2-5 mg) ook bij coma door alcoholintoxicatie werkzaam is (Lheureux & Askenasi 1991; Martens e.a. 1990). Flumazenil moet intraveneus worden toegediend.

Clozapine heeft een van de meest complexe psychofarmacologische profielen. Meestal wordt de werking op de volgende receptoren genoemd: D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , $5HT_{1A}$, $5HT_{2A}$, $5HT_3$, $5HT_6$, $5HT_7$, H_1 , α_1 , α_2 , en M_1 (Stahl 2000a). Het sterk sederende effect wordt in het algemeen toegeschreven aan de antihistaminerge werking door de binding aan H_1 -receptoren.

Minder bekend is dat clozapine behalve de bovengenoemde receptoren ook een subset van $GABA_A$ -receptoren selectief blokkeert, echter op een andere plaats dan benzodiazepinen (Sano e.a. 1990; Squires & Saederup 1997). Het wordt daarom zelf ook niet geantagoniseerd door flumazenil (Korpi e.a. 1995). De bindingsplaats van clozapine aan $GABA$ -receptoren ligt op specifieke $GABA$ -erge interneuronen, die synaptisch contact hebben met glutamaterge piramidale neuronen (Squires & Saederup 2000). Deze interneuronen scheiden $GABA$ af naar een specifiek type van de $GABA$ -receptor op de piramidecel (figuur 1A en C). De receptor op de piramidecel heeft een lage affiniteit voor clozapine, maar deze wordt wel versterkt door benzodiazepinen. Wanneer clozapine de $GABA_A$ -receptor op het interneuron blokkeert, wordt daar de inhibitie verminderd en meer $GABA$ naar de piramidecel afgegeven. De inhiberende werking van clozapine op de piramidecel zou dan door benzodiazepinen kunnen worden versterkt. Bij patiënten is deze versterkende interactie tussen clozapine en benzodiazepinen herhaaldelijk beschreven (Edge e.a. 1997).

Als de biochemische bevindingen ook bij de mens van toepassing zijn, zouden ze kunnen verklaren waarom bij de bovenbeschreven casus een snelle verhoging van clozapine bij gelijktijdig gebruik van benzodiazepinen tot coma leidde: de effecten van beide stoffen versterkten elkaar op de piramidecel voordat er adaptatie kon optreden. Flumazenil antageert het benzodiazepine-effect met ontwaken uit het coma tot gevolg (figuur

1C en D). De hier gepresenteerde gevalsbeschrijvingen hebben wat het veronderstelde werkingsmechanisme betreft echter slechts een zeer beperkte bewijskracht.

CONCLUSIE

Twee van drie comateuze patiënten met een clozapine-intoxicatie bij benzodiazepinegebruik ontwaakten na intraveneuze toediening van flumazenil. Daar enerzijds de meeste psychiatrische patiënten benzodiazepinen gebruiken en deze ook bij intoxicatie met clozapine vaak een rol zullen spelen en anderzijds flumazenil een relatief ongevaarlijk middel is in vergelijking met het risico van een coma, kan een proefbehandeling met 0,5 tot 1 mg flumazenil i.v. bij een coma en verdenking op clozapine-intoxicatie worden overwogen. Dit kan een bijdrage leveren aan de diagnostiek en bij werkzaamheid de kans op een aspiratiepneumonie verkleinen. Indien de patiënt uit het coma ontwaakt, moet rekening met een terugval worden gehouden wegens een verschil in halfwaardetijden van de betrokken medicijnen. De gevalsbeschrijvingen laten geen conclusie toe hoe groot de kans op een positieve werking van flumazenil bij een comateuze clozapine-intoxicatie is en of het beschreven effect ook kan optreden als er tegelijkertijd geen benzodiazepinen werden ingenomen.

LITERATUUR

Aarseth, H.P., Bredesen, J.E., Grynne, B., e.a. (1988). Benzodiazepine-receptor antagonist, a clinical double blind study. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*, 26, 283-292.

Baks, M. (2002). Uitkomsten Nursing medicatieonderzoek. Even de pillen doen: levensgevaarlijk. *Nursing. Het vakblad voor verpleegkundigen*, 9, 12-13.

Edge, S.C., Markowitz, J.S., & Devane, C.L. (1997). Clozapine drug-drug interactions: a review of the literature. *Human Psychopharmacology*, 12, 5-20.

Knudsen, L., Lonka, L., Sorensen, B.H., e.a. (1988). Benzodiazepine intoxication treated with flumazenil (Anexate, RO 15-1788). *Anaesthesia*, 43, 274-276.

Korpi, E.R., Wong, G., & Luddens, H. (1995). Subtype specificity of gamma-aminobutyric acid type A receptor antagonism by clozapine. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 352, 365-373.

Le Blaye, I., Donatini, B., Hall, M., e.a. (1992). Acute overdosage with clozapine: a review of the available clinical experience. *Pharmaceutical Medicine*, 6, 169-178.

Lheureux, P., & Askenasi, R. (1991). Efficacy of flumazenil in acute alcohol intoxication: double blind placebo-controlled evaluation. *Human & Experimental Toxicology*, 10, 235-239.

Martens, F., Koppel, C., Ibe, K., e.a. (1990). Clinical experience with the benzodiazepine antagonist flumazenil in suspected benzodiazepine or ethanol poisoning. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*, 28, 341-356.

Meltzer, H.Y., Alphs, L., Green, A.I., e.a. (2003). Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Archives of General Psychiatry*, 60, 82-91.

Piccini, G., Ceroni, P., Marchesi, C., e.a. (1997). Acute clozapine overdose. *British Journal of Psychiatry*, 170, 290.

Reith, D., Monteleone, J.P., Whyte, I.M., e.a. (1998). Features and toxicokinetics of clozapine in overdose. *Therapeutic Drug Monitoring*, 20, 92-97.

Sano, T., Uchida, M.K., & Suzuki-Nishimura, T. (1990). The effects of clozapine on rat mast cells are different from those of benzodiazepines. *General Pharmacology*, 21, 559-561.

Schulte, P.F.J. (2001). De plaats van clozapine bij de behandeling van schizofrenie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 43, 715-719.

Schulte, P.F.J., & ClozapinePlusWerkGroep. (2002). Een laatst redmiddel. Clozapine - toelichting bij een protocol. *Pharmaceutisch Weekblad*, 137, 1007-1012.

Squires, R.F., & Saederup, E. (2000). Additivities of compounds that increase the numbers of high affinity [3H]muscimol binding sites by different amounts define more than 9 GABA(A) receptor complexes in rat forebrain: implications for schizophrenia and clozapine research. *Neurochemical Research*, 25, 1587-1601.

Squires, R.F., & Saederup, E. (1997). Clozapine and some other anti-psychotic drugs may preferentially block the same subset of GABA(A) receptors. *Neurochemical Research*, 22, 151-162.

Stahl, S.M. (2000a). Antipsychotic agents. In S.M. Stahl, *Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application* (2de editie) (pp. 431-433). Cambridge, UK: Cambridge University Press.

Stahl, S.M. (2000b). Anxiolytics and sedative hypnotics. In S.M. Stahl, *Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application* (2de editie) (pp. 311-323). Cambridge, UK: Cam-

bridge University Press.

Thomas, L., & Pollak, P.T. (2003). Delayed recovery associated with persistent serum concentrations after clozapine overdose.

Journal of Emergency Medicine, 25, 61-66.

Weinbroum, A., Rudick, V., Sorkine, P., e.a. (1996). Use of flumazenil in the treatment of drug overdose: a double-blind and open clinical study in 110 patients. *Critical Care Medicine*, 24, 199-206.

AUTEURS

J.J. PEETOOM is als klinisch geriater werkzaam bij het Medisch Centrum Alkmaar en is tevens consulent somatische geneeskunde bij GGZ Noord-Holland Noord, en is als adviseur verbonden aan de geneesmiddelencommissie van GGZ Noord-Holland Noord.

P.F.J. SCHULTE is psychiater bij de poli-dagkliniek De Dijk,

circuit voor langdurige zorg, GGZ Noord-Holland Noord en is als voorzitter verbonden aan de geneesmiddelencommissie van GGZ Noord-Holland Noord

Correspondentieadres: J.J. Peetoom, Medisch Centrum Alkmaar, Wilhelminalaan 12, 1815 JD Alkmaar. Tel. (072) 5484444.

E-mail: j.peetoom@mca.nl.

Strijdige belangen: P.F.J. Schulte heeft op uitnodiging deelgenomen aan internationale congressen en/of honoraria ontvangen voor lezingen van: Astra-Zeneca, Janssen-Cilag, Lichtwer, Lilly, Lundbeck en Wyeth.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 30-10-2003.

SUMMARY

Flumazenil possibly efficacious in patients in a coma caused by clozapine in combination with benzodiazepines. A case study – J.J. Peetoom, P.F.J. Schulte –

Two elderly patients and a patient with a hereditary degenerative neurological disease went into a coma after ingesting a first dose of 100 mg clozapine either due to medication errors or during the titration phase of clozapine. All patients had used benzodiazepines prior to intoxication with clozapine and were treated with 0,5 mg flumazenil. Two of the 3 came out of their coma quickly after an intravenous injection of flumazenil. Flumazenil may be effective in some cases of comatose intoxication with clozapine.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)3, 185-190]

KEY WORDS clozapine, flumazenil, poisoning