

# Acute dystonie bij een patiënte met een door infectie verhoogde clozapinespiegel

H.C. VAN MIERLO, C.D. SCHUBART, N.M.S. GOLÜKE, K.M. BESSEBINDERS, J.K. TIJDINK

**SAMENVATTING** Acute dystonie is een bijwerking geassocieerd met het gebruik van antipsychotica. Wij beschrijven een 75-jarige patiënte met late-onsetschizofrenie waarvoor zij clozapine gebruikte. Gedurende een opname vanwege een pneumonie kreeg patiënte een acute dystonie bestaande uit een dwangstand van de nek. Deze verdween vlot en volledig na behandeling met biperideen. Er bleek sprake te zijn geweest van een kortdurend verhoogde clozapinespiegel, waarschijnlijk op basis van een infectie. Deze casus illustreert dat acute dystonie, hoewel zeer zeldzaam, zou kunnen voorkomen bij gebruik van clozapine en dat alertheid is geboden op omstandigheden die kunnen leiden tot een verandering van de clozapinespiegel.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)12, 843-847

**TREFWOORDEN** clozapine, dystonie, infectie, psychose



Dystonie is een aandoening waarbij er aanhoudende of intermitterende contracties van een spier of spiergroep zijn, wat kan resulteren in herhaalde bewegingen of een afwijkende houding (van Harten e.a. 1999). Er bestaat zowel een acute als een tardieve dystonie. Acute dystonie ontstaat kort, meestal binnen uren tot dagen, na het starten of in dosering verhogen van dopamineblokkerende medicatie (van Harten 1997). Tardieve dystonie ontstaat na langer durend gebruik van dergelijke medicatie (van Harten e.a. 1992).

Dystonie is naast parkinsonisme, akathisie en tardieve dyskinesie een van de extrapiramidale bijwerkingen die zijn geassocieerd met het gebruik van klassieke, en in mindere mate atypische antipsychotica (Raja & Azzoni 2001; Pierre 2005). De potentere klassieke antipsychotica leiden het frequentst tot acute dystonie (van Harten e.a. 1999). Patiëntgebonden risicofactoren voor het ontstaan van acute dystonie zijn een jonge leeftijd, mannelijk geslacht, eerdere acute dystonie en gebruik van cocaïne. Acute dystonie kan zich voordoen in alle spiergroepen, maar komt het frequentst voor in het hoofd- en halsgebied. De exacte pathofysiologie van acute dystonie is onbekend; mogelijk speelt blokkade van D<sub>2</sub>-receptoren in de basale ganglia een belangrijke rol. Anticholinergica, zoals biperideen, zijn de aangewezen behandeling voor een acute dystonie en kunnen ook preventief ingezet worden (van Harten 1997; van Harten e.a. 1999).

In dit artikel beschrijven wij een patiënte die een acute dystonie kreeg gedurende het gebruik van clozapine. Wij verklaren het ontstaan van deze mogelijke bijwerking en geven achtergrondinformatie over het voorkomen van acute dystonie.

## GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A werd op 71-jarige leeftijd opgenomen in ons ziekenhuis vanwege sinds enkele weken bestaande auditieve verbale hallucinaties en paranöide en bizarre wanen. Patiënte rapporteerde daarnaast lichte depressieve klachten. Zij had tot aan deze opname een blanco psychiatrische voorgeschiedenis en haar somatische voorgeschiedenis beperkte zich tot een pneumonie en discopathie. Patiënte rookte niet en gebruikte geen medicatie of middelen. De psychiatrische familieanamnese vermeldde dat een zus en een tante van patiënte mogelijk 'in de war' waren geweest, maar verdere details hierover ontbraken.

Gezien de late ontstaansleeftijd van de psychotische klachten werd er uitgebreid aanvullend onderzoek verricht. Er bleek sprake te zijn van hyperthyreoïdie, waarvoor behandeling werd gestart. Liquoronderzoek en CT-, MRI- en MRA-scans van de hersenen lieten, behoudens een *empty sella*, geen afwijkingen zien. De hypofysefuncties waren echter intact. Tijdens neuropsychologisch onderzoek werd een *mild cognitive impairment* vastgesteld.

Patiënte startte behandeling met olanzapine en nortriptyline, vanwege de differentiaaldiagnose depressie met psychotische kenmerken. Vanwege onvoldoende effect werd olanzapine omgezet in haloperidol. Dit werd vanwege klachten van stramheid en wazig zien omgezet in quetiapine.

Na een *second opinion* werd dit vervolgens omgezet in risperidon. Patiënte had hierbij last van spierpijn, trillen en moeite met lopen en er was geen duidelijke verbetering. Patiënte werd na een *third opinion* bij een academisch centrum ingesteld op clozapine eenmaal daags 225 mg, met een spiegel van 307 µg/l (normaalwaarde 200-600 µg/l). Gezien de aanhoudende psychotische klachten werd de diagnose *very late-onsetschizofrenie* gesteld, waarbij differentiaaldiagnostisch een (comorbide) beginnend dementieel syndroom werd overwogen. Patiënte werd verwezen naar een centrum voor ouderenpsychiatrie.

### Latere opname

Vier jaar later, op 75-jarige leeftijd, werd patiënte opnieuw naar ons ziekenhuis verwezen vanwege een vermoeden op een infectie. Patiënte was thuis verward aangetroffen door de thuiszorg. Bij beoordeling op de spoedeisende hulp constateerde men een wisselend bewustzijn, stoornissen in de oriëntatie, aandacht, concentratie en het geheugen, motorische onrust, wanen en hallucinaties. Patiënte had een bloeddruk van 167/97 mmHg, een hartslag van 112 per minuut, een temperatuur van 38,1°C, een saturatie van 97% bij kamerlucht en een CRP van 37 mg/l.

Patiënte werd met vermoeden van een luchtweginfectie opgenomen op de afdeling Klinische geriatrie. Als thuismedicatie gebruikte patiënte simvastatine, nitrazepam, colecalciferol, ascorbinezuur, macrogol en paracetamol met codeïne, naast eenmaal daags 200 mg clozapine. Zij had 3 weken voor opname een clozapinespiegel van 475 µg/l.

Na opname werd er gestart met amoxicilline en nitrazepam werd omgezet in lorazepam. Op de eerste dag na opname kreeg patiënte mogelijk abusievelijk tweemaal de dagdosering clozapine toegediend. Op de tweede dag na opname steeg het CRP verder naar 111 mg/l en kreeg patiënte een koortspiek met een temperatuur van 39,1°C. Een röntgenopname van de thorax toonde een infiltraat in de rechter long.

Drie dagen na opname bleek patiënte een dwangstand van de nek naar rechts te hebben, hierop werd de psychiatrische consultatieve dienst verzocht patiënte te beoordelen. Met als werkdiagnose acute dystonie werd gestart met biperideen 2 mg. Daarnaast werd een clozapinedalspiegel bepaald, deze was 772 µg/l.

In de uren na inname van de biperideen verminderde de dystonie en na 4 uur werd de gift herhaald. De volgende

### AUTEURS

**HANS C. VAN MIERLO**, arts in opleiding tot psychiater, afd. Psychiatrie, Tergooi Ziekenhuis, Blaricum, en afd. Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

**CHRIS D. SCHUBART**, psychiater, afd. Psychiatrie, Tergooi Ziekenhuis, Blaricum.

**NIENKE M.S. GOLÜKE**, arts in opleiding tot klinisch geriater, afd. Klinische Geriatrie, Tergooi Ziekenhuis, Blaricum.

**KIRSTEN M. BESSEMBINDERS**, klinisch geriater, afd. Klinische Geriatrie, Tergooi Ziekenhuis, Blaricum.

**JOERI K. TIJDINK**, psychiater, afd. Psychiatrie, Tergooi Ziekenhuis, Blaricum, en onderzoeker, afd. Filosofie, Faculteit Geesteswetenschappen, Vrije Universiteit, Amsterdam.

### CORRESPONDENTIEADRES

Hans C. van Mierlo, UMC Utrecht, afd. Psychiatrie, Heidelberglaan 100, 3584 CX, Utrecht.

E-mail: h.vanmierlo@umcutrecht.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-6-2018.

dag was de dwangstand van de nek volledig verdwenen, de dosering clozapine werd verlaagd naar eenmaal daags 100 mg, wat resulteerde in een spiegel van 205 µg/l en de biperideen werd afgebouwd.

In de daaropvolgende dagen ontstond er geen recidiefdystonie. Patiënte werd ontslagen naar een geriatische revalidatiekliniek met het advies de dosering clozapine geleidelijk weer op te bouwen.

### BESPREKING

Bij onze patiënte zou er sprake kunnen zijn van een acute dystonie door gebruik van clozapine. Om dit verder te onderzoeken pasten wij de schaal van Naranjo toe, die eerder in dit tijdschrift is beschreven (Monden e.a. 2015). Daarmee onderzoekt men de waarschijnlijkheid dat een potentiële bijwerking door een geneesmiddel wordt veroorzaakt (Naranjo e.a. 1981). Zoals beschreven in **TABEL 1** scoorde deze casus 5 punten, wat wordt gedefinieerd als een waarschijnlijk verband tussen geneesmiddel en bijwerking. De gestegen clozapinespiegel zou kunnen verklaren waarom deze acute dystonie pas na jarenlang gebruik van clozapine is ontstaan. Deze stijging lijkt te zijn veroorzaakt door een infectie. De eenmalige dubbele dosering clozapine die patiënte mogelijk heeft gekregen, zou hier ook in beperkte mate aan bijgedragen kunnen hebben.

**TABEL 1** Schaal van Naranjo voor waarschijnlijkheid dat bijwerking door geneesmiddel werd veroorzaakt\*

Criteria	Ja	Nee	Weet niet
1. Zijn er eerder overtuigende rapporten gepubliceerd over deze reactie?	+1	0	0
2. Trad de reactie op nadat het verdachte geneesmiddel was toegediend?	+2	-1	0
3. Verbeterde de reactie nadat het gebruik van het geneesmiddel was gestaakt of een specifieke antagonist was toegediend ( <i>dechallenge</i> )?	+1	0	0
4. Kwam de reactie weer terug nadat het geneesmiddel opnieuw was toegediend ( <i>rechallenge</i> )?	+2	-1	0
5. Zijn er andere oorzaken dan het geneesmiddel die op zichzelf de reactie kunnen hebben veroorzaakt?	-1	+2	0
6. Kwam de reactie weer terug nadat een placebo was toegediend?	-1	+1	0
7. Werd het geneesmiddel aangetoond in het bloed (of andere lichaamsvloeistoffen) in concentraties waarvan bekend is dat ze toxisch zijn?	+1	0	0
8. Was de reactie ernstiger als de dosis werd verhoogd of minder ernstig als de dosis werd verlaagd?	+1	0	0
9. Had de patiënt een overeenkomstige reactie op hetzelfde of gelijkende geneesmiddelen bij eerdere blootstellingen?	+1	0	0
10. Kon de reactie worden bevestigd door enig objectief bewijs?	+1	0	0

\*Score bij beschreven patiënte is vetgedrukt. Interpretatie van score: zeker dat bijwerking door geneesmiddel werd veroorzaakt:  $\geq 9$ ; waarschijnlijk: 5-8; mogelijk: 1-4; twijfelachtig:  $\leq 0$ .

### Differentiaaldiagnose

Differentiaaldiagnostisch kan er nog gedacht worden aan een tardieve dystonie, een conversiestoornis, een simulatiestoornis, katatonie, een andere somatische oorzaak of een bijwerking van een ander geneesmiddel. Tardieve dystonie ontstaat weliswaar na langer durend antipsychotica-gebruik, maar reageert niet op behandeling met anticholinergica (van Harten 1997), wat wel het geval was in deze casus. Er waren geen aanwijzingen die erop duiden dat het zou kunnen gaan om een conversiestoornis, een simulatiestoornis of katatonie.

Bij oriënterend lichamelijk en laboratoriumonderzoek en een gedurende de opname gemaakte CT-scan van de hersenen zijn geen aanknopingspunten gevonden voor een andere somatische verklaring voor de dystonie. Bij de andere medicijnen die patiënte gebruikte, is, behoudens een case report over dystonie bij een kind dat codeïne in een combinatiepreparaat gebruikte (Polizzi e.a. 2001), acute dystonie niet beschreven. De dosering van de paracetamol met codeïne die patiënte gebruikte, is gedurende de opname echter niet gewijzigd.

### Acute dystonie bij gebruik van clozapine

Uit een eerder literatuuroverzicht blijkt dat acute dystonie bij clozapinegebruik zeer zelden is beschreven (van Harten 1997). In een naturalistisch cohort van 1337 patiënten die werden opgenomen op een psychiatrische afdeling en werden behandeld met verschillende antipsychotica,

kreeg 3,1% van de patiënten een acute dystonie. In dit cohort gebruikten 142 patiënten clozapine en geen van deze patiënten kreeg een acute dystonie (Raja & Azzoni 2001).

Op PubMed, Embase en PsycINFO (zoektermen acute dystonia AND clozapine) vonden wij vijf andere gevalbeschrijvingen. Een 43-jarige vrouw die gelijktijdig clozapine en sulpiride gebruikte, een 50-jarige en 30-jarige man die langdurig clozapine gebruikte en recent hun benzodiazepinegebruik hadden afgebouwd, een 44-jarige man die werd ingesteld op clozapine en recent een risperidondepot toegediend had gekregen en een 67-jarige vrouw die langdurig clozapine gebruikte en werd ingesteld op rivastigmine. Drie van deze patiënten kregen een acute dystonie van de nek, een van de tong en een van de romp (Kastrup e.a. 1994; Chen e.a. 2016; Nathalia & Jancy, 2016; Kaplan e.a. 2017; Chao e.a. 2018). In twee gevallen werd echter gebruikgemaakt van een ander antipsychoticum naast clozapine en in een geval van rivastigmine, deze middelen zouden ook de oorzaak kunnen zijn van de beschreven dystonie.

Daarnaast zijn er bij Lareb enkele meldingen bekend van spierspasme en dystonie bij gebruik van clozapine en is er een melding van een kaakklem (Lareb 2018). Bij de producent van clozapine zijn er enkele meldingen van spierpijn en spierspasme bij gebruik van clozapine bekend (Mylan 2017).

In eerdere studies is beschreven dat blokkade van 5-HT<sub>2A</sub>-receptoren mogelijk leidt tot een vermindering van sommige extrapiramidale bijwerkingen van antipsychotica. Een daaruit voortkomende hypothese is dat clozapinegebruik tot weinig extrapiramidale bijwerkingen leidt vanwege de hoge ratio tussen 5-HT<sub>2A</sub>- en D<sub>2</sub>-antagonisme (Miller e.a. 1998).

### Clozapinespiegel bij infectie

Een recente systematische review toont aan dat er inmiddels 40 gevalsbeschrijvingen zijn van patiënten bij wie een verhoogde clozapinespiegel werd gemeten gedurende een infectie. Een mogelijke verklaring hiervoor is een verminderde expressie van CYP450-enzymen onder invloed van inflammatoire cytokines en chemokines. Voornamelijk CYP1A<sub>2</sub> en in mindere mate CYP2C<sub>19</sub> en CYP3A<sub>4</sub> metaboliseren clozapine tot norclozapine (Clark e.a. 2018). Daarom kan

men overwegen om gedurende een infectie de clozapine-dosering preventief te verlagen, zoals ook wordt besproken in de multidisciplinaire richtlijn schizofrenie (Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie 2012).

### CONCLUSIE

De door ons beschreven casus illustreert dat acute dystonie mogelijk kan ontstaan na het gebruik van clozapine, hoewel dit zeer zeldzaam lijkt te zijn. Deze bijwerking lijkt bij onze patiënte te zijn ontstaan door een stijging van de clozapinespiegel onder invloed van een infectie. Vanwege het risico op het ontstaan van potentieel ernstige bijwerkingen is het belangrijk om alert te zijn op factoren die de clozapinespiegel kunnen beïnvloeden, zoals interactie met andere geneesmiddelen, veranderde toedieningstijden, verandering in rookgedrag van de patiënt, of zoals in deze casus, een infectie.

### LITERATUUR

- Chao PC, Li JC, Yeh TC, Yeh C Bin. A very low dose of rivastigmine-induced Pisa syndrome in a clozapine-treated patient. *Aust N Z J Psychiatry* 2018; 52: 204-5.
- Chen W-H, Huang W-L, Hsieh MH. Metformin-induced acute dystonia in a schizophrenic patient treated with sulpiride and clozapine. *Psychiatry Clin Neurosci* 2016; 70: 362-3.
- Clark SR, Warren NS, Kim G, Jankowiak D, Schubert KO, Kisely S, et al. Elevated clozapine levels associated with infection: A systematic review. *Schizophr Res* 2018; 192: 50-6.
- Harten PN van. Acute dystonie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 1471-4.
- Harten PN van, Hoek HW, Kahn RS. Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ* 1999; 319: 623-6.
- Harten PN van, Kamphuis DJ, Matroos GE. Tardieve dystonie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 1519-22.
- Kaplan AM, Pitts WB, Ahmed I. An unexpected circumstance: acute dystonic reaction in the setting of clozapine administration. *J Pharm Pract* 2017: 897190017737696.
- Kastrup O, Gastpar M, Schwarz M. Acute dystonia due to clozapine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 119.
- Lareb. Databank Lareb. 2018.
- Miller CH, Mohr F, Umbricht D, Woerner M, Fleischhacker WW, Lieberman JA. The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone, and conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 69-75.
- Monden MAH, Nederkoorn PJ, Tijmsa M. Downbeatnystagmus als zeldzame bijwerking van lithiumcarbonaat. *Tijdschr Psychiatr* 2015; 57: 49-53.
- Mylan. Summary of product characteristics clozapine. 2017.
- 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.
- Nathalia, Jancy R. A case of acute extrapyramidal side effects due to clozapine. *Indian J Psychiatry* 2016; 58: S64.
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie. Utrecht: de Tijdstroom; 2012.
- Pierre JM. Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics. *Drug Saf* 2005; 28: 191-208.
- Polizzi A, Incorpora G, Ruggieri M. Dystonia as acute adverse reaction to cough suppressant in a 3-year-old girl. *Eur J Paediatr Neurol* 2001; 5: 167-8.
- Raja M, Azzoni A. Novel antipsychotics and acute dystonic reactions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 393-7.

## SUMMARY

# Acute dystonia in a patient with an elevated clozapine level due to an infection

H.C. VAN MIERLO, C.D. SCHUBART, N.M.S. GOLÜKE, K.M. BESSEMBINDERS, J.K. TIJDINK

Acute dystonia is a side-effect associated with the use of antipsychotics. We describe the case of a 75-year-old patient with late-onset schizophrenia who used clozapine. During a hospital admission due to pneumonia, she developed a form of acute dystonia consisting of a rotational torticollis, which disappeared rapidly after treatment with biperiden. Blood examination showed an increase of the clozapine level, probably due to the infection. This case report shows that acute dystonia, although very rare, can occur during treatment with clozapine; therefore awareness is needed of the circumstances that can alter clozapine levels.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)12, 843-847

**KEY WORDS** clozapine, dystonia, infection, psychosis