

Acute interstitiële nefritis, een zeldzame, maar potentieel gevaarlijke bijwerking van clozapine

E.J.M. van Melick, R.J.G. Peters van Neijenhof, F. Hoekstra, M.M. de Wolf

Samenvatting Clozapine is een effectief antipsychoticum dat offlabel ingezet kan worden bij de behandeling van een therapie-resistente bipolaire stoornis. Na het starten met clozapine kan een atypische ontstekingsreactie ontstaan. Deze is meestal van voorbijgaande aard. Incidenteel kan een ontsteking van een orgaan optreden zoals myocarditis, hepatitis, pancreatitis of acute interstitiële nefritis (AIN). Aan de hand van een casus en de literatuur beschrijven wij dat AIN door clozapine waarschijnlijk zeldzaam, maar potentieel gevaarlijk is. Naast een afname van de glomerulusfiltratie kunnen ook tubulaire stoornissen zoals polyurie en hyponatriëmie optreden. Behoudens staken van de clozapine is behandeling met corticosteroiden een optie. Na staken treedt meestal herstel op van de nierfunctie, maar lang niet altijd tot het oude niveau. Het is belangrijk om vóór de start van clozapine de nierfunctie te bepalen om daarna bij optreden van een inflammatoire reactie of aspecifieke klachten AIN vroegtijdig te kunnen signaleren.

Clozapine is een atypisch antipsychoticum dat in Nederland is geregistreerd voor de behandeling van therapie-resistente schizofrenie (Siskind e.a. 2016) en psychotische symptomen bij de ziekte van Parkinson (Kyle & Bronstein 2020). Offlabel kan het middel ook worden gebruikt voor therapieresistente bipolaire stoornis (Delgado e.a. 2020).

Clozapine is een effectief middel, dat echter nogal wat bijwerkingen kan hebben. Naast bijwerkingen die terug te voeren zijn naar het effect op verschillende receptoren, zijn er ook ernstige bijwerkingen waarvan het mechanisme niet is opgehelderd en waarbij geen duidelijke relatie lijkt te bestaan met de voorgeschreven dosis. De bekendste bijwerking van deze aard is agranulocytose.

Daarnaast is gebleken dat er een lichte overgevoelheidsreactie kan optreden tijdens de eerste weken van behandeling, die gepaard kan gaan met koorts, lichte stijging van het CRP en eosinofilie. Meestal is deze reactie zonder andere klinische symptomen en van voorbijgaande aard (Vink 2000). In een aantal gevallen kunnen de lichte symptomen overgaan in een ontstekingsbeeld van een specifiek orgaan of organen (Lally e.a. 2018). Myocarditis is het frequentst beschreven (Higgins e.a. 2019); minder bekend is dat ook hepatitis, acute interstitiële nefritis (AIN) en pancreatitis kunnen optreden (Lally e.a. 2018). Het is belangrijk om alert te blijven op deze potentieel levensbedreigende complicaties zodat clozapine tijdig gestaakt kan worden. Wij beschrijven een casus van een patiënte met AIN

door clozapine en gaan kort in op overeenkomstige casuïstiek die eerder in de literatuur is verschenen.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 63-jarige vrouw, werd opgenomen op de afdeling Ouderenpsychiatrie van een ggz-instelling wegens een ernstige depressie met veel onrust en claimend gedrag. Haar somatische voorgeschiedenis was vrijwel blanco. Sinds haar adolescentie was ze bekend wegens een bipolaire stoornis. Lange tijd was zij stabiel op lithium, maar de afgelopen vijf jaar was sprake van rapid cycling waarbij zeer ernstige depressieve episodes op de voorgrond stonden. Deze episodes manifesteerden zich abrupt en zonder aanleiding. Sindsdien was ze meermaals opgenomen.

De lithium werd steeds gecontinueerd, maar daarnaast werd zij behandeld met diverse psychofarmaca uit verschillende groepen, o.a. citalopram, mirtazapine, tranylcypromine, lamotrigine, schildklierhormoon, carbamazepine, olanzapine (gecombineerd met fluoxetine), quetiapine en aripiprazol. Vanwege het claimende, angstige, onrustige beeld werden hier vaak ook tijdelijk benzodiazepines aan toegevoegd. Soms leek een middel of combinatie effect te hebben; de depressie verbleekte dan in korte tijd. Echter, binnen enkele weken viel ze, ondanks deze medicatie, weer net zo diep en snel terug in een depressieve episode.

AUTEURS

Els J.M. van Melick, klinisch geriater, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft; consulterend geriater GGZ Delfland, Delft.

Rian J.G. Peters van Neijenhof, ouderenpsychiater, GGZ Delfland, Delft.

Franciska Hoekstra, internist-nefroloog, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft.

Marcus M. de Wolf, ouderenpsychiater, GGZ Delfland, Delft.

Correspondentie

Dr. E.J.M. van Melick (E.vanmelick@rdgg.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 4-1-2022.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2022;64(3):173-177

Twee jaar geleden werd ze behandeld met elektroconvulsivetherapie (ECT). Ook hier verbleekte de depressie na enkele sessies volledig, om vervolgens weer te recidiveren. Herstart van de ECT gaf geen verbetering en vanwege cognitieve bijwerkingen werd de ECT gestaakt. Na een ineffectieve behandeling met lurasidon werd een jaar later besloten tot een opname. Bij de opname gebruikte patiënte lithiumcarbonaat eenmaal daags 800 mg, trazodon a.n. 50 mg en lorazepam z.n. 1 mg, maximaal tweemaal daags. Ze was helder en georiënteerd in trias. De waarneming was ongestoord. Het denken was normaal van vorm en tempo, maar inhoudelijk erg nihilistisch: patiënte was ervan overtuigd dat haar overlijden nabij was. De stemming was zeer somber, waarbij een angstig en claimend gedrag en een zeer hoge lijdensdruk op de voorgrond stonden.

Bij laboratoriumonderzoek werden de volgende waarden gevonden: BSE: 5 mm (1-20), Hb: 9,2 mmol/l (7,3-9,8), geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR): 71 ml/min (> 60), Na: 139 mmol/l (135-145), K: 3,6 mmol/l (3,2-4,7), TSH: 0,78 mU/l (0,27-4,2) en lithiumspiegel: 1,1 mmol/l (0,4-1,2). De lithiumdosis werd tijdelijk verlaagd en na een week hervat met eenmaal daags 800 mg waarna de spiegel rond 0,6 mmol/l bleef. Gezien de psychotische symptomen en vanwege mogelijk positief effect bij een bipolaire depressie werd patiënte ingesteld op clozapine. Deze werd in 2 weken opgebouwd tot 100 mg. Hierna sliep patiënte beter en was haar gedrag minder onrustig/claimend.

Daags na de laatste dosisverhoging kreeg patiënte koorts (38,4°C) zonder verdere klachten of afwijkingen bij lichamenlijk onderzoek. De clozapine werd verlaagd naar 50 mg. Laboratoriumonderzoek van een dag later toonde: CRP: 33 mg/l (0-10), leukocytenaantal: 13,9 x 10⁹/l (3,5-11,0 x 10⁹/l), eGFR: 82 ml/min, en lithiumspiegel: 0,8 mmol/l. Een coronatest bleek negatief. Wegens veel angst bij nihilistische wanen werd de clozapine na twee dagen weer verhoogd naar 75 mg per dag.

In de dagen hierna bleef patiënte wisselend lichte verhoging houden zonder verdere klinische symptomen. Bij herhaling van het bloedonderzoek enkele dagen later

bleek dat de CRP-waarde was opgelopen naar 165 mg/l naast een leukocytose van 13,9 x 10⁹/l met eosinofielen 0,58 x 10⁹/l (0,00-0,45 x 10⁹/l). Hierna stuurden we patiënte naar de SEH van het naburige ziekenhuis. Een röntgenopname van de thorax, ecg en aanvullend bloedonderzoek lieten geen bijzonderheden zien, zodat patiënte weer werd teruggestuurd.

Een week hierna werd ze in consult gezien door de geriater omdat zij opvallend veel dronk. Ze had geen specifieke lichamelijke klachten, behoudens veel dorst. Bij lichamenlijk onderzoek werden wederom geen bijzonderheden gevonden. Het aanvullend labonderzoek toonde: CRP: 63 mg/l, BSE: 48 mm, leukocytenaantal: 17,1 x 10⁹/l, eGFR: 57 ml/min, Na: 138 mmol/l, Ca: 2,51 mmol/l (2,20-2,65), albumine: 27 g/l (35-50), serumosmolaliteit: 296 mosmol/kg (280-300), urineosmolaliteit: 166 mosmol/kg (300-1000).

Aanvankelijk was de werkhypothese nefrogene diabetes insipidus (NDI) bij langdurig lithiumgebruik, met achteruitgang van de nierfunctie door te lage intake.

Vreemd was echter dat ze tot 2 weken daarvoor ondanks de ernstige depressie erg gestimuleerd moest worden tot drinken en desondanks de nierfunctie stabiel bleef.

Toen na een aantal dagen de nierfunctie verder achteruitging bij goede intake (met eGFR 33 ml/min) was de overweging dat het kon gaan om een clozapinegeïnduceerde nefritis. De clozapine werd gestaakt en de lithiumdosis werd aangepast vanwege de verslechterende nierfunctie. In overleg met de nefroloog volgde aanvullend onderzoek. Bij een blaasscan was er geen blaasretentie, de echo van de nieren toonde geen afwijking en in het urinesediment zaten een spoor eiwit en 1+ leukocyten (d.w.z. circa 5-10 leukocyten per gezichtsveld). De dagen hierna verslechterde de nierfunctie verder.

Bij een eGFR van 14 ml/min werd patiënte opgenomen op de afdeling Interne geneeskunde van het algemeen ziekenhuis waar kweken werden afgenomen en gestart werd met cefuroxim. Inmiddels was ook sprake van een hyponatriëmie van 126 mmol/l met een urine-Na-uitscheiding van 63 mmol/l.

Patiënte was afwerend en motorisch zeer onrustig. Hierdoor lukte het niet altijd om bloed af te nemen. Omdat lorazepam eerder een averechts effect had gehad, was er veel onzekerheid wat haar kon helpen. De eerste dagen werd promethazine gegeven, maar wegens een sterk vermoeden van een delier werd overgegaan op midazolam. Dit maakte haar iets rustiger. Het klinisch beeld met de grote onrust maakte dat afgezien werd van een nierbiopt. Vanwege zorg over verdere verslechtering van het psychiatrisch beeld werd ook afgezien van het geven van corticosteroiden.

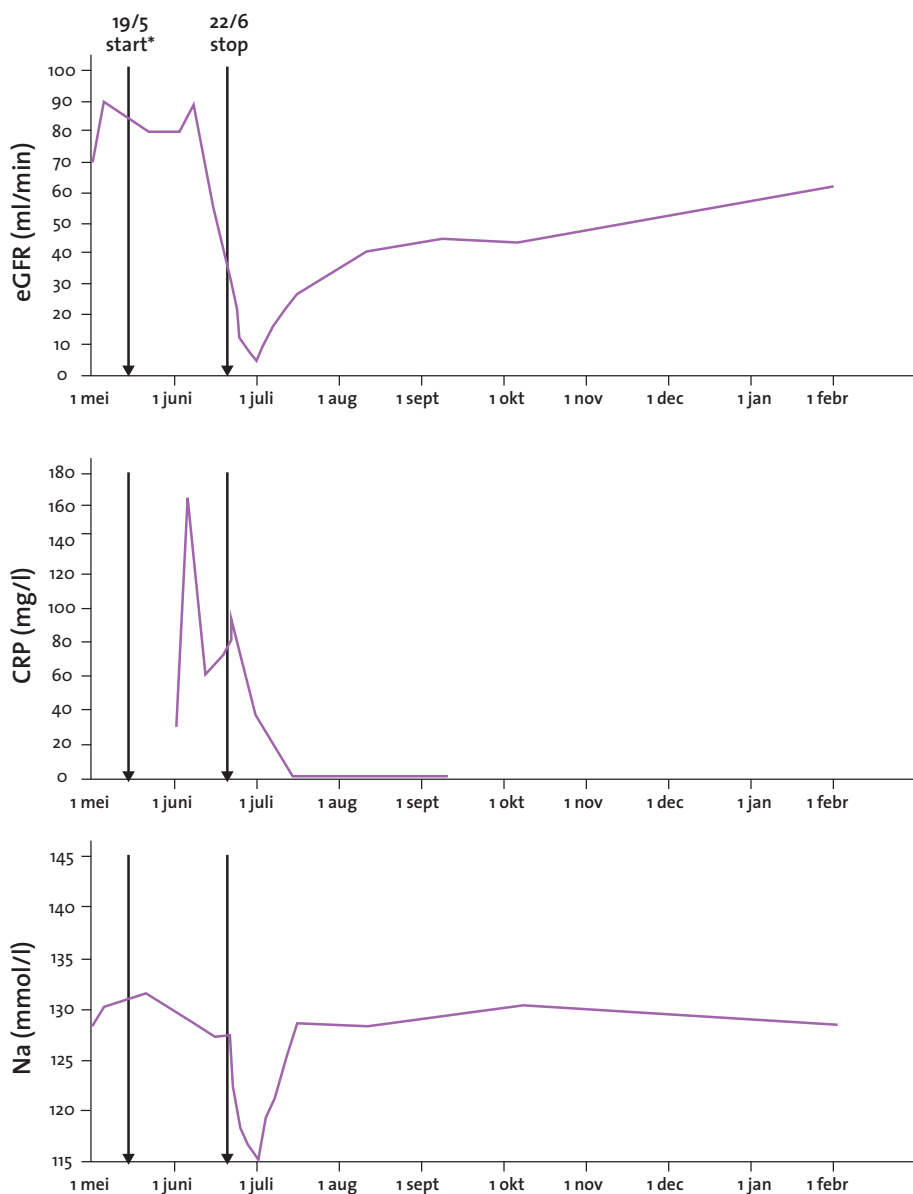
Wegens acidose en hyperkaliëmie werd patiënte tijdelijk behandeld met respectievelijk natriumwaterstofcarbonaat en polystyreennatrium. Ook kreeg ze tijdelijk zouttabletten. De antibiotica werden na 3 dagen gestaakt omdat alle kweken negatief bleven. Aanvullend laboratoriumonderzoek naar systeemziektes bleek negatief.

Gedurende twee dagen was sprake van macroscopische hematurie bij een catheter à demeure.

Twee weken na het staken van de clozapine trad langzaam herstel op van de eGFR- en de natriumwaarde (figuur 1) Bij terugplaatsing naar de afdeling Ouderenpsychiatrie in de ggz werd de lithium hervat in lage dosis. Haar stemming klaarde spontaan verder op zodat patiënte met ontslag naar huis kon.

De eGFR bleef nog lang verlaagd, maar herstelde later tot 63 ml/min (zie figuur 1). Daarnaast persisteerde er een polyurie van ruim 4 liter per dag met onveranderd hoognormale serumosmolaliteit en zeer lage urineosmolaliteit, passend bij een NDI. In de nacht moest patiënte zeker 3x plassen en dronk zij bijna één liter vocht. Dit alles was vóór de start van clozapine niet aanwezig. Hooguit ging ze 's nachts 1x plassen; ze dronk dan niets.

Figuur 1. Beloop van eGFR, Na en CRP



* Start- en stopdatum clozapine

Tabel 1. Kenmerken van 16 casussen met acute interstitiële nefritis (AIN) door clozapine beschreven in de literatuur en kenmerken van onze casus

Kenmerken	16 casussen AIN door clozapine x* (n)**	Huidige casus
Koorts	11 (12)	ja
Tijdstip symptomen na start clozapine < 21 dagen	11 (16)	ja
Verhoogd CRP	6 (6)	ja
Eosinofilie	10 (11)	ja
Afwijkende urine (proteinurie, erythrocyturie en/of leukocyturie)	11 (11)	ja
Afgenomen eGFR	14 (15)	ja
Tijdelijk dialyse nodig	3 (14)	nee
Bij biopsie bevestigd	7 (16)	nee
Steroidtherapie	4 (16)	nee
Herstel eGFR tot uitgangsniveau	7 (14)	nee
Gebruik lithium	5 (15)	ja
Gebruik valproïnezuur	9 (15)	nee
Persisteren polyurie	0 (0)	ja

*x = aantal patiënten met kenmerk.

** (n) = niet ieder kenmerk wordt in elke casus vermeld, daarom is (n) vaak kleiner dan 16.

Bron: An e.a. 2013; Au e.a. 2004, Caetano e.a. 2016; Cherry e.a. 2015; Davis & Kelly 2019; Elias e.a. 1999; Estebanez e.a. 2002; Fraser & Jibani 2000; Hunter e.a. 2009; Kanofsky e.a. 2011; Lally e.a. 2018; McLoughlin e.a. 2019; Mohan e.a. 2013; Parekh e.a. 2014; Siddiqui e.a. 2008; Southall e.a. 2000.

DISCUSSIE

Een AIN kan diverse oorzaken hebben, maar de meest voorkomende (70%) is medicatiegebruik (Raghavan & Eknovan 2014). AIN wordt met name geassocieerd met het gebruik van antibiotica, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) en protonpompremers, maar kan in principe optreden bij elk medicijn. Het betreft een idiosyncratische hypersensitiviteitsreactie, waarbij het medicijn waarschijnlijk als antigeen of hapteen fungeert (Raghavan & Eknovan 2014). De reactie is dosisafhankelijk en recidiveert bij opnieuw aanbieden van het betreffende medicijn. Wanneer het middel op tijd wordt gestopt, treedt meestal herstel op van de nierfunctie, echter niet altijd volledig en in enkele gevallen kan het eindstadium van nierfalen ontstaan, waarvoor dialyse nodig blijft.

Een AIN door clozapine komt waarschijnlijk zelden voor. Sinds de eeuwwisseling wordt er sporadisch over gerapporteerd. Er is in de afgelopen jaren een aantal overzichtsartikelen verschenen met alle casuïstiek van AIN door clozapine (Lally e.a. 2018; McLoughlin e.a. 2019; Davis & Kelly 2019). Hierbij worden in totaal 16 casussen beschreven, waarbij in sommige gevallen andere medicatie een rol kan hebben gespeeld (tabel 1). De kans op een AIN door clozapine lijkt het grootst in de eerste 4 weken van behandeling.

Clozapine is geassocieerd met specifieke ontstekingsverschijnselen in de eerste weken van behandeling, zoals lichte koorts, verhoogde CRP-waarde en eosinofilie (Lally e.a. 2018). Deze verdwijnen meestal na enige tijd. Bij sommige patiënten kan dit echter de voorbode zijn van een AIN.

Vroege symptomen van AIN worden in de literatuur beperkt vermeld, zoals klachten van misselijkheid en/of diarree en algemene malaise met koorts. Dergelijke aspecifieke klachten en symptomen vormen meestal aanleiding tot bloedonderzoek waarbij dan nierfunctieverlechtering en elektrolytafwijkingen naar voren kunnen komen.

In de literatuur wordt gesuggereerd dat patiënten die tevens valproïnezuur of lithium gebruiken mogelijk een verhoogde kans hebben op AIN door clozapine (Lally e.a. 2018; Davis & Kelly 2019).

Vroege herkenning van het ziektebeeld is belangrijk, omdat het aannemelijk lijkt dat snel staken van clozapine kan voorkomen dat er veel ontstekingsreactie met fibrosering in het interstitium optreedt. Restschade wordt in de casuïstiek meestal gerapporteerd als een afgenomen eGFR, wat een gevolg is van de fibrosering. Er wordt niets gezegd over restschade op tubulair niveau zoals polyurie, terwijl men dit op grond van de pathofysiologie wel kan verwachten (Raghavan & Eknovan 2014). In de literatuur wordt vermeld dat zelden nog verbetering wordt gezien 4 weken na staken van de clozapine (Lally e.a. 2018). Bij onze patiënte trad echter wel nog verder herstel op van de eGFR (zie figuur 1). Er waren geen medicatieveranderingen in de twee weken voordat onze patiënte startte met clozapine. Gezien het beloop in de tijd en het klinische beeld lijkt bij onze patiënte clozapine de oorzaak van AIN. De polyurie die manifest werd 3 weken na de start van de clozapine, toen er koorts, eosinofilie en een verhoogde CRP-waarde waren, is vrijwel zeker een van de eerste symptomen van de interstitiële nefritis geweest (Raghavan & Eknovan 2014). Ook de hyponatriëmie met

hoge natriumuitscheiding in de urine past bij tubulaire disfunctie.

Het persisteren van de polyurie kan duiden op een permanente beschadiging van de verzamelbuisjes door de genoemde fibrosering. Lithium kan een NDI veroorzaken, maar dat is een geleidelijk proces dat in de loop van de tijd kan toenemen (Benz e.a. 2001; van Melick e.a. 2008). Het kan zijn dat patiënte door haar langdurig lithiumgebruik al een licht verminderd concentrerend vermogen van de nieren had en daardoor mogelijk extra kwetsbaar was voor verdere beschadiging ten gevolge van AIN met als gevolg nu een persisterende NDI. De behandeling van een AIN door clozapine bestaat primair uit staken van dit middel, ondersteunende maatregelen en eventueel dialyse ter overbrugging tot herstel optreedt.

Over het gebruik van steroïden bij AIN door medicatie zijn alleen retrospectieve studies bekend (Raghavan & Eknovan 2014). Conclusies zijn wisselend, maar vroege start binnen 7 dagen na diagnose lijkt gunstig voor de renale restfunctie. Over het effect van corticosteroiden bij AIN door clozapine is op grond van de beperkte literatuur geen duidelijke uitspraak mogelijk. Het psychiatrisch beeld heeft bij onze patiënte een rol gespeeld om hier vanaf te zien. Of dit terecht is geweest, is niet te beantwoorden. Er is nog steeds veel onduidelijkheid omtrent de risico's van corticosteroidgebruik bij patiënten met psychiatrische comorbiditeit (Seurs e.a. 2011).

CONCLUSIE

Het optreden van een interstitiële nefritis door clozapine is een zeldzame, maar potentieel ernstige bijwerking. Alertheid hierop is geboden bij patiënten die na de start van clozapine last krijgen van koorts, verhoogd CRP en eosinofilie. Voor de dagelijkse praktijk is het belangrijk om voor de start van clozapine een nierfunctie te bepalen zodat er een duidelijke uitgangswaarde is. Indien in de eerste weken na starten sprake is van koorts, algemene malaise of andere specifieke klachten is het aan te bevelen om bij het aanvullend onderzoek ook de nierfunctie en elektrolytenwaarden mee te bepalen. Een vrij acuut ontstaan van een polydipsie/polyurie, ook tijdens lithiumgebruik, kan een eerste signaal zijn van AIN door clozapine.

LITERATUUR

- An NY, Lee J, Noh JS. A case of clozapine induced acute renal failure. *Psychiatry Investig* 2013; 10: 92-94.
- Au AF, Luthra V, Stern R. Clozapine-induced acute interstitial nephritis. *Am J Psych* 2004; 161: 1501.
- Benz H, Aurell M, Lanke J. A historical cohort study of kidney damage in long-term lithium patients: continued surveillance needed. *Eur Psychiatry* 2001; 16: 199-206.
- Caetano D, Sloss G, Piatkov I. Clozapine-induced acute renal failure and cytochrome P450 genotype. *Aust N Z J Psychiatry* 2016; 50: 99.
- Chan SY, Cheung CY, Chan PT, e.a. Clozapine-induced acute interstitial nephritis. *Hong Kong Med J* 2015; 21: 372-4.
- Davis EAK, Kelly DL. Clozapine-associated renal failure: a case report and literature review. *Ment Health Clin* 2019; 9: 124-7.
- Delgado A, Velosa J, Zhang J, e.a. Clozapine in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Psych Res* 2020; 125: 21-7.
- Elias TJ, Bannister KM, Clarkson AR, e.a. Clozapine-induced acute interstitial nephritis. *Lancet* 1999; 354: 1180-1.
- Fraser D, Jibani M. An unexpected and serious complication of treatment with the atypical antipsychotic drug clozapine. *Clin Nephrol* 2000; 54: 78-80.
- Higgins JM, San C, Lagnado G, e.a. Incidence and management of clozapine-induced myocarditis in a large tertiary hospital. *Can J Psych* 2019; 64: 561-7.
- Hunter R, Goughan T, Queirazza F, e.a. Clozapine-induced interstitial nephritis – a rare but important complication: a case report. *J Med Case Rep* 2009; 3: 8574.
- Karnofsky JD, Woesner ME, Harris AZ, e.a. A case of acute renal failure in a patient recently treated with clozapine and a review of previously reported cases. *Prim Care Companion CNS Disord* 2011; 13: 10br01091.
- Kyle K, Bronstein JM. Treatment of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a review. *Park Relat Disord* 2020; 75: 55-62.
- Lally J, al Kalbani H, Krivoy A, e.a. Hepatitis, interstitial nephritis and pancreatitis in association with clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2018; 38: 520-7.
- McLoughlin C, Cooney C, Mullaney R. Clozapine-induced interstitial nephritis in a patient with schizoaffective disorder in the forensic setting: a case report and review of the literature. *Ir J Psychol Med* 2019; 24. Doi:10.1017/jpm.2019.24.
- Melick van EJM, Meinders AE, Hoffman TO, e.a. Renal effects of long-term lithium therapy in the elderly: a cross-sectional study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 685-92.
- Mohan T, Chua J, Kartika J, e.a. Clozapine-induced nephritis and monitoring implications. *Austr N Z J Psychiatry* 2013; 47: 586-7.
- Parekh R, Fattah Z, Sahota D, e.a. Clozapine-induced tubulointerstitial nephritis in a patient with paranoid schizophrenia. *BMJ Case Rep* 2014; doi: 10.1136/bcr-2013-203502.
- Raghavan R, Eknovan G. Acute interstitial nephritis; a reappraisal and update. *Clin Nephrol* 2014; 82: 149-62.
- Seurs L, Mierzejewska A, Claes SJ. Paranoïde psychose geïnduceerd door corticosteroiden: gevalsbeschrijving en literatuuroverzicht. *Tijdschr Psychiatr* 2011; 53: 37-47.
- Southall KE, Fernando SN. A case of interstitial nephritis on clozapine. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 697-8.
- Vink J. Koorts en leukocytose als voorbijaande bijwerkingen van clozapine. *Tijdschr Psychiatr* 2000; 42: 121-5.

