

Clozapine en selectieve serotonineheropnameremmers: risico's op toxiciteit

P.J.S. MICHELSEN, M.M. THUNNISSEN, B. VAN DEN BOSSCHE

SAMENVATTING Een 25-jarige vrouw die bekend is met een schizoaffectieve stoornis, ontwikkelt binnen enkele weken klachten die wijzen op een toxische bloedspiegel van clozapine. Als oorzaak hiervan wordt de farmacokinetische interactie gezien tussen citalopram en clozapine ter hoogte van cytochroom P450. Literatuuronderzoek wijst op het belang van monitoring van interacties tussen alle selectieve serotonineheropnameremmers en clozapine, zo nodig aan de hand van bloedspiegelbepaling. Vooral bij niet-rokers is waakzaamheid geboden.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)9, 655-659]

TREFWOORDEN citalopram, clozapine, cytochroom P450

Clozapine is een atypisch antipsychoticum, een dibenzodiazepine, en wordt volgens de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie beschouwd als middel van eerste keuze bij therapieresistente psychose.

Een soms gebruikte strategie om negatieve symptomen te bestrijden is het toevoegen van een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) aan een klassiek of atypisch antipsychoticum (Silver 2003). Hierdoor werd in verschillende kleinschalige, open onderzoeken een effect op negatieve symptomatologie gevonden, gemeten met de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) of de Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS).

Zoals blijkt uit de volgende gevalsbeschrijving kan toevoeging van een SSRI aan clozapine ook leiden tot toxische bloedspiegels, zelfs indien het cytochroom P450 in theorie nauwelijks beïnvloed wordt, zoals bij citalopram. Deze bevinding was aanleiding om te onderzoeken in welke mate SSRI's bloedspiegels van clozapine verhogen en welke gevolgen dat heeft voor toxiciteit. In Med-

line (1950-2007) werd relevante literatuur gezocht met als zoektermen 'clozapine metabolism', 'clozapine AND SSRI's' en 'clozapine AND CYP1A2', de laatste met de beperking 'review'. Dit leverde respectievelijk 24, 37 en 23 treffers op, waarvan er in totaal 17 gebruikt werden.

GEVALSBESCHRIJVING

Een 25-jarige vrouw is ruim 10 jaar bekend in de ggz met een schizoaffectieve stoornis, waardoor zij af en toe opgenomen wordt wegens een psychotische terugval. Zij krijgt als onderhoudsbehandeling clozapine 300 mg 's avonds, risperidon 4 mg 's avonds, valproïnezuur 3 x daags 500 mg, temazepam 10 mg 's avonds en sinds 8 maanden citalopram tot 30 mg.

Haar voorlaatste opname volgde op een plots psychotisch recidief dat gekenmerkt werd door gedachten dat auto's op haar afreden en dat de lichten haar doorboorden. Ook hoorde ze stemmen die haar opdroegen zich in de buik te snijden

en voelde ze zich zwart en vies. Tijdens de opname kreeg ze chloorprotixeen 15 mg extra, tot 2 maal daags, waardoor de psychose na een week verbleekte. Hierop werd dit middel gestaakt. Patiënte werd meteen weer ontslagen.

Twee weken later klaagt zij over een gevoel van leegte en somberheid en vermoeidheidsklachten die blijven aanhouden, waardoor ze haar vrijwilligerswerk in een lunchroom moet staken. Omwille van de ontstane depressie wordt de dosis citalopram, wat ze dan reeds 8 maanden neemt, verhoogd van 30 naar 40 mg. Na 4 weken verdwijnen de somberheidsklachten. Twee maanden later klaagt patiënte bij poliklinische controle over 14 dagen geleden ontstane kortademigheid (reeds bij rust), duizeligheid, gewichtstoename van 15 kilogram in 4 weken. Ook is er dan sprake van opnieuw ontstane auditieve en visuele hallucinaties.

Bij controle van de bloedspiegel blijkt deze voor clozapine fors gestegen (clozapine 1069 µg/l; desmethylclozapine 261 µg/l) ten opzichte van de 2 vorige metingen, respectievelijk 11 en 6 maanden daarvoor (zie figuur 1). Er wordt besloten de dosis clozapine te verminderen naar 125 mg daags, waarna de bloedspiegel normaliseert tot 143 µg/l

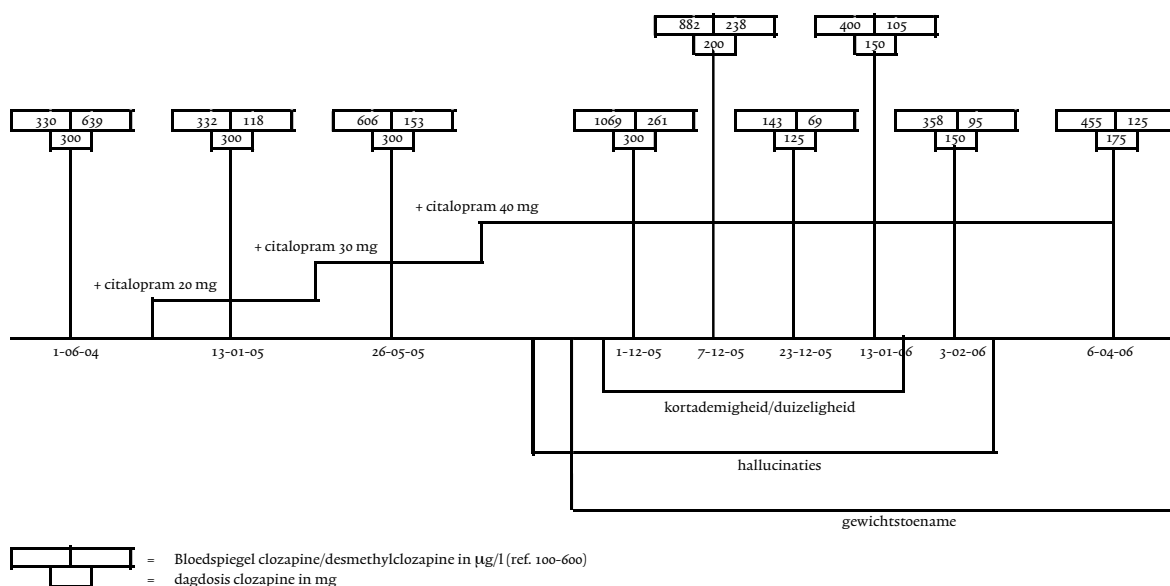
voor clozapine. De klachten van duizeligheid en kortademigheid zijn na 1 maand hierdoor weer verdwenen, de gewichtstoename van 15 kg was enkele maanden later nog een feit. De psychotische kenmerken hebben nog tot ongeveer 2 maanden na de intoxicatie voortgeduurd. Sindsdien zijn deze verschijnselen weer naar de achtergrond verdwenen, woont patiënte weer zelfstandig en gaat ze naar het dagactiviteitencentrum.

BESPREKING

Clozapine wordt in de lever voornamelijk gemetaboliseerd door CYP1A2. Door dit enzym van het cytochroom-P450-systeem wordt het eveneens actieve desmethylclozapine gevormd. In de literatuur worden ook CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 genoemd als *minor pathways* voor de metabolisering van clozapine (Ulrich e.a. 2003; Wetzels e.a. 1998).

Als verklaring voor de gestegen bloedspiegel van clozapine werden achtereenvolgens de meetmethode, inductoren en inhibitoren ter hoogte van bovengenoemde cytochroomenzymen en genetisch polymorfisme onderzocht.

FIGUUR 1 Bloedwaarden van (desmethyl)clozapine door de jaren heen bij een patiënte die toxiciteit ontwikkelde bij gelijktijdig gebruik van clozapine en een selectieve serotonineheropnameremmer



De zeer verschillende meetresultaten kunnen te maken hebben met de meetmethode in het laboratorium. Zo is er een discrepantie tussen gemeten serumspiegels en plasmaspiegels van clozapine (Kaladjian e.a. 1999). In dit geval ging het telkens om bepaling van de serumspiegel, zodat dit de gemeten verschillen niet kan verklaren; er werd standaard bloed geprikt om 8.00 uur 's ochtends.

Er werd navraag gedaan naar bekende inductoren/inhibitoren van bovengenoemde enzymen, maar dit leverde geen verklaring voor de intoxicatie. De therapietrouw werd hoog geschat door ouders en begeleiding. Patiënte rookt niet. Evenmin heeft ze in de betreffende periode een infectie door-gemaakt wat bioactivatie van clozapine tot het nitrenium-ion kan geven en zo het CYP1A2 kan remmen (Haacke e.a. 2003).

Wat de comedicaatie betreft geldt dat risperidon en valproïnezuur reeds meer dan twaalf maanden verstrekt werden en dat het hier om therapeutische bloedspiegels ging. Valproïnezuur heeft geen of slechts een minimaal, klinisch insignificant effect op serumspiegels van clozapine (Ulrich e.a. 2003). Evenmin verhoogt risperidon de serumspiegels van clozapine (Raaska e.a. 2002).

De hypothese die overbleef was dat er sprake was van: (1) een remmende werking van citalopram op het metabolisme van clozapine; en/of (2) dat patiënte een genetisch bepaalde trage metaboli-serder is van clozapine.

Om de eerste hypothese te ondersteunen zochten we in de literatuur naar farmacokinetische interacties tussen SSRI's en clozapine. Voor citalopram is geen gerandomiseerd onderzoek naar interacties met clozapine voorhanden, in tegenstelling tot voor de andere SSRI's. De interactie tussen fluvoxamine en clozapine is uitvoerig beschreven en steunt voornamelijk op de remming van CYP1A2 (Hiemke e.a. 1994; Ulrich 2003; Wetzel e.a. 1998). Mogelijk kan dit inhiberende effect ook therapeutisch benut worden door een lage dosis fluvoxamine toe te voegen, wanneer met clozapine geen voldoende hoge bloedspiegel bereikt wordt (Veltkamp & Kaiser 2003).

Er zijn geen gecontroleerde dubbelblinde on-

derzoeken verricht naar de invloed van de andere SSRI's op het metabolisme van clozapine en de gevolgen voor werking en bijwerkingen. Centorrino e.a. (1996) voerden wel een gerandomiseerd, open onderzoek uit waarbij toevoeging van paroxetine, fluoxetine of sertraline ($n = 80$) aan clozapine vergeleken werd met een controlegroep die geen SSRI toegevoegd kreeg. In de groep die met een SSRI behandeld werd, waren de serumspiegels clozapine en desmethylclozapine respectievelijk 41% en 44% hoger dan in de controlegroep. Bij 1 op de 40 patiënten in de controlegroep was sprake van een clozapine + desmethylclozapinespiegel (som) boven 1000 µg/l tegen 10 op de 40 in de SSRI-groep ($p = 0,003$; Fisher's exact test). De verschillen tussen de SSRI's onderling waren klein, met paroxetine voorop (56,6% stijging clozapine + desmethylclozapine/dosis ratio tegen 29,6% voor fluoxetine en 20,1% voor sertraline).

Wetzel e.a. (1998) bestudeerden additie met fluvoxamine of paroxetine ($n = 30$). Terwijl fluvoxamine een stijging gaf met een factor 1,7 tot 6 van de clozapinespiegel, gaf paroxetine een lichte, niet-significante stijging van de clozapinespiegel. Spina e.a. (2000) zagen in een prospectief onderzoek ($n = 17$) een stijging van clozapinespiegels van 31% bij toevoeging van paroxetine, terwijl sertraline geen significante stijging gaf. Het ging hier wel om laaggemiddelde doseringen van sertraline (50-100 mg daags). Toevoeging van fluoxetine gaf in een klein onderzoek ($n = 10$) een stijging met respectievelijk 58% en 36% voor clozapine- en desmethylclozapinespiegels (Spina e.a. 1998).

Citalopram is zelf geen sterke remmer van CYP2D6, in geringe mate wel de metaboliet desmethylcitalopram. In vergelijking met de andere SSRI's zou citalopram de minst potente CYP2D6-remmer zijn. Een rechtstreeks effect op CYP1A2 kan ook een mogelijke verklaring zijn voor het gremde metabolisme van clozapine. Bovendien zou het risico toenemen bij een hogere dosis citalopram (40 mg/dag) in vergelijking met een standaarddosering van 20 mg/dag (Borba & Henderson 2000). Het effect zou zich ook langzaam manifesteren, wat kan verklaren waarom patiënte ongeveer

2 maanden na de dosisverhoging van 30 naar 40 mg citalopram klachten ontwikkelde die duiden op een intoxicatie. Ten slotte is het risico ook hoger bij dagdoseringen van clozapine boven 300 mg of 3,5 mg/kg lichaamsgewicht.

De tweede hypothese, dat patiënte een trage metaboliseerder is van clozapine, wordt allereerst gestaafd door de hoge desmethylclozapineconcentratie voordat patiënte ingesteld werd op citalopram. Dit wijst op een langzame CYP1A2-activiteit in die periode (Özdemir e.a. 2001), waarschijnlijk omdat het CYP1A2 ook sterk betrokken is in de verdere afbraak van desmethylclozapine.

Genotypering heeft tot dusver alleen bij rokers een puntmutatie in intron 1 (-164C > A) van het CYP1A2*1F-allel laten zien, wat resulteerde in een relatief versnelde werking van CYP1A2; het betreft hier een puntmutatie als gevolg van roken, die in principe reversibel is. Andere genetische polymorfismen zijn nog niet gevonden voor CYP1A2; een omgevingsinvloed als roken zou in sterke mate differentiëren tussen trage en snelle metabolisering. Özdemir e.a. (2001) vonden in een klein onderzoek (n = 18) reeds een 3,2 maal hogere clozapinebloedspiegel bij niet-rokers ten opzichte van rokers en respectievelijk een 2,3 maal hogere desmethylclozapinespiegel. Het feit dat patiënte niet rookt kan op zich de reeds vooraf bestaande langzame metabolisering via CYP1A2 verklaren.

Na het opstarten van citalopram volgt een forse daling in de verhouding desmethylclozapine/clozapine en een stijging van de clozapinespiegel, wat bij inhibitie van de CYP1A2-activiteit door een SSRI te verwachten is (Özdemir e.a. 2001; Wetzel e.a. 1998).

Concluderend: patiënte was reeds een langzame metaboliseerder voor CYP1A2 en citalopram heeft via CYP1A2 en CYP2D6 de afbraak van clozapine verder geremd. Beperkingen bij deze gevalsbeschrijving zijn uiteraard het beperkte aantal bloedspiegelmetingen bij een lagere dosis citalopram en van de periode daarvoor, en het complexe metabolisme van clozapine dat nog niet helemaal in kaart is gebracht.

CONCLUSIE

Zoals blijkt uit deze gevalsbeschrijving kunnen SSRI's het metabolisme van clozapine ernstig remmen. De mate waarin CYP1A2 en CYP2D6 geremd worden door SSRI's is mede bepalend voor de tragere metabolisering van clozapine. Vooral indien de metabolisering via CYP1A2 reeds langzaam verloopt, bijvoorbeeld bij niet-rokers, is de kans op toxische bloedspiegels van clozapine een risico. Dit risico neemt toe bij dagdoseringen boven 300 mg of 3,5 mg/kg lichaamsgewicht. Een bloedspiegelbepaling kan een hulpmiddel zijn om deze interacties op te sporen, naast het aandachtig volgen van bijwerkingen of tekenen van intoxicatie ten gevolge van clozapine.

LITERATUUR

- Borba, C.P., & Henderson, D.C. (2000). Citalopram and clozapine: potential drug interaction. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 301-302.
- Centorrino, F., Baldessarini, R.J., Frankenburg, F.R., e.a. (1996). Serum levels of clozapine and norclozapine in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *The American Journal of Psychiatry*, 153, 820-822.
- Haack, M.J., Bak, M.L., Beurskens, R., e.a. (2003). Toxic rise of clozapine plasma concentrations in relation to inflammation. *European Neuropsychopharmacology: the Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 13, 381-385.
- Hiemke, C., Weigmann, H., Härtter, S., e.a. (1994). Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 14, 279-281.
- Kaladjian, A., Bery, B., Deturmeny, E., e.a. (1999). Clozapine monitoring: plasma or serum levels? *Therapeutic Drug Monitoring*, 21, 327-329.
- Raaska, K., Raitasuo, V., & Neuvonen, P.J. (2002). Therapeutic drug monitoring data: risperidone does not increase serum clozapine concentration. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 58, 587-591.
- Silver, H. (2003). Selective serotonin reuptake inhibitor augmentation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, 18, 305-313.
- Spina, E., Avenoso, A., Facciola, G., e.a. (1998). Effect of fluoxetine on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites

in patients with schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, 13, 141-145.

Spina, E., Avenoso, A., Salemi, M., e.a. (2000). Plasma concentrations of clozapine and its major metabolites during combined treatment with paroxetine or sertraline. *Pharmacopsychiatry*, 33, 213-217.

Özdemir, V., Kalow, W., Posner, P., e.a. (2001). CYP1A2 activity as measured by a caffeine test predicts clozapine and active metabolite steady-state concentration in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21, 398-407.

Ulrich, S., Baumann, B., Wolf, R., e.a. (2003). Therapeutic drug monitoring of clozapine and relapse--a retrospective study of routine clinical data. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 41, 3-13.

Veltkamp, R., & Kaiser, L.H.W.M. (2003). Clozapine en fluvoxamine samen is meer dan twee keer alleen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 45, 347-351.

Wetzel, H., Anghelescu, 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

P.J.S. MICHELSEN is psychiater en werkzaam bij GGZ Westelijk Noord Brabant.

M. THUNNISSEN is psychiater en A-opleider bij GGZ Westelijk Noord Brabant.

B. VAN DEN BOSSCHE is psychiater en werkzaam bij GGZ Westelijk Noord Brabant.

Correspondentieadres: P.J.S. Michielsen, GGZ Westelijk Noord Brabant, Postbus 371, 4600 AJ Bergen op Zoom.

E-mail: philip.michielsen@ggzwnb.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 13-4-2007.

SUMMARY

Clozapine and selective serotonin reuptake inhibitors: risks of toxicity – P.J.S. Michielsen, M. Thunnissen, B. van den Bossche –

A 25-year-old woman, known to have schizoaffective disorder, presented with symptoms that had arisen a few weeks earlier. The symptoms indicated that she had a toxic clozapine blood level. The probable cause of the toxicity was a pharmacokinetic interaction between citalopram and clozapine at the level of the cytochrome P450 system. A literature search reveals the importance of monitoring the interactions between selective serotonin reuptake inhibitors and clozapine, a procedure which should, if possible, be accompanied by blood level measurements. Caution is called for, particularly when non-smokers are involved.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)9, 655-659]

KEY WORDS citalopram, clozapine, cytochrome P-450 enzyme system