

Delirium bij herstart clozapine na korte onderbreking

J.A.W. BENCKHUIJSEN, I.P.M. KEET

SAMENVATTING De behandeling met clozapine vereist vanwege het bijwerkingenprofiel extra zorgvuldigheid. Een 44-jarige man met schizofrenie krijgt tot twee keer toe een delirium direct na het herstarten van zijn voorheen goed getolereerde dosering clozapine, na een medicatieonderbreking van respectievelijk 2 en 10 dagen. Vanwege deze 'rechallenge' is een causale relatie tussen de directe clozapineherstart en het delirium zeer aannemelijk. Ook na een korte therapieonderbreking blijft een voorzichtige opbouw van de dosis van belang.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)9, 661-665]

TREFWOORDEN clozapine, delirium, olanzapine, therapieonderbreking

Clozapine speelt een belangrijke rol bij de behandeling van patiënten met psychotische stoornissen. Clozapine is geïndiceerd bij de behandeling van therapieresistente schizofrenie en schizoaffectieve stoornissen. Tevens is clozapine het meest effectieve antipsychoticum, ook bij een niet-resistente populatie (Azorin e.a. 2001; Kahn 2000; Schulte 2001; Wahlbeck e.a. 1999). Vanwege het bijwerkingenprofiel, waaronder de kans op agranulocytose, vereist de behandeling met clozapine extra zorgvuldigheid. In de richtlijn voor het gebruik van clozapine en de IB-tekst in het Farmacotherapeutisch Kompas staat het advies om zelfs indien de behandeling met clozapine met slechts 3 of meer dagen is onderbroken, met 1 of 2 keer 12,5 mg clozapine te herstarten en zo mogelijk sneller te titreren (Schulte & ClozapinePlusWerkGroep 2004). In de praktijk kan men in verband met een dreigende psychotische decompensatie geneigd zijn om met een hogere dosering te herstarten. Deze gevalsbeschrijving illustreert echter het risico op een delirium bij een te snelle opbouw van de clozapine, zelfs na een korte therapieonderbreking. Tevens worden andere overwegingen ten

aanzien van diagnostiek en behandeling van delirium bij clozapine besproken.

GEVALSBESCHRIJVING

Een 44-jarige man van Marokkaanse afkomst die bekend is met de diagnose schizofrenie, gebruikt sinds 7 maanden clozapine 500 mg per dag. Patiënt heeft een sterke angst voor bloedprikken. Hierdoor is slechts eenmaal eerder zijn clozapinespiegel bepaald, enkele uren na de clozapine-inname (dus geen dalspiegel): 140 µg/l (streefwaarden bij dalspiegel 200-700). Patiënt gebruikt geen andere medicatie. Er is sprake van cannabismisbruik, maar niet van ander drugsgebruik. Patiënt neemt dagelijks onder toezicht zijn medicatie in. Nadat hij 2 dagen zijn medicatie niet heeft opgehaald, krijgt hij de ochtend hierop zijn normale dosis clozapine van 500 mg. Binnen enkele uren heeft hij een gedaald bewustzijn, is gedesoriënteerd, autistisch en plukkerig.

Ter uitsluiting van andere oorzaken van het delirium dan een clozapine-intoxicatie wordt patiënt naar de spoedeisende hulp gebracht. Het

aanvullende bloedonderzoek (C-Reactive Protein, bloedbeeld, elektrolyten, lever- en nierfuncties, glucose en creatinekinase) levert geen verklaring op voor het delirium. Er wordt geconcludeerd dat er sprake is van een delirium door een clozapine-intoxicatie. Daarna verdwijnt patiënt 6 dagen uit beeld en weigert hij vervolgens medicatie wegens de ramadan. Drie dagen later gaat hij wel akkoord met een vrijwillige opname vanwege een dreigende psychotische decompensatie. Er is een clozapineopbouwschema gemaakt, maar door een vergissing krijgt hij 10 dagen na de vorige medicatie-inname, meteen weer 500 mg clozapine. Opnieuw ontwikkelt patiënt na enkele uren een vergelijkbaar delirant beeld. Patiënt blijft opgenomen in het psychiatrisch ziekenhuis. Diezelfde avond klaart het delirium opnieuw op. Patiënt is helderder, goed georiënteerd en steeds adequater. De avond hierop wordt de behandeling voortgezet met 5 mg olanzapine. Respectievelijk 3 en 10 dagen hierna wordt de dosis verhoogd naar 10 mg en 20 mg. Hierbij ontstaat opnieuw het vermoeden van een delirium. Het beeld van patiënt is wisselend. Overdag is hij rustig en helder, in de nacht geagiteerd en meer paranoïde. De aandacht is verminderd en er is sprake van desoriëntatie. Na het staken van de olanzapine zijn er geen delirante symptomen meer waargenomen.

BESPREKING

Een causale relatie tussen het direct herstarten van de voorheen goed getolereerde dosis clozapine en het delirium lijkt zeer aannemelijk omdat door een fout sprake is van een *rechallenge*. Het delirium ontstaat tot tweemaal toe direct na de inname van de clozapine en verdwijnt na enkele uren weer. De clozapinespiegel die bij het eerste delirium is gemeten bedroeg 660 µg/l (streefwaarden 200-700 µg/l). Deze spiegel had een toxisch effect doordat de patiënt enkele dagen geen clozapine had gebruikt. Clozapine is een middel met een sterk anticholinerg effect (Chew e.a. 2006). Blijkbaar verdwijnt de tolerantie voor het anticholinerge effect van clozapine binnen enkele dagen

(Szymanski e.a. 1991). De snelheid van de instelling dan wel adaptatie van de patiënt aan de clozapine spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van forse bijwerkingen, zoals in deze gevalsbeschrijving een delirium. De richtlijn stelt verder dat bij patiënten die niet eerder met clozapine behandeld werden, 300 tot 400 mg al tot een levensbedreigend coma kan leiden (Schulte & ClozapinePlusWerkGroep 2004). Deze gevalsbeschrijving illustreert inderdaad de gevaarlijke gevolgen als bij herstart direct weer de voorheen gebruikelijke dosis wordt gegeven.

Ondanks de bekende bijwerking van een delirium bestaat er slechts 1 eerder onderzoek naar de incidentie van delirium bij opbouw van clozapine. In dit onderzoek wordt bij klinische patiënten een incidentie van delirium genoemd van 10% tijdens de opbouw van clozapine, waarbij hogere leeftijd en anticholinerge comedatie risicofactoren waren (Centorrino e.a. 2003). Verder zijn er slechts enkele gevalsbeschrijvingen van clozapinegebruik en delirium, in het bijzonder bij oudere patiënten (Lim e.a. 2006; Samuels & Fang 2004; Wilkins-Ho & Hollander 1997) en delirium als onttrekkingsverschijnsel na het staken van de clozapine (Stanilla e.a. 1997). Bij acuut staken van de clozapine ziet men frequenter een 'clozapineonthoudingssyndroom' met acute toename van psychotische symptomen mede doordat de dopaminerge antagonistische effecten van clozapine kortdurend zijn. De kans op deze complicatie wordt kleiner als op het tevens sterk anticholinerg antipsychoticum olanzapine wordt overgeschakeld (Tollefson e.a. 1999) of op andere anticholinerg werkende middelen (Seppälä e.a. 2005).

Het delirium is vaak een multifactoriële aandoening waarbij andere intoxicaties, met name overige anticholinerge middelen (Lipowski 1990), en vele lichamelijke aandoeningen tevens een rol spelen. In deze gevalsbeschrijving gebruikte de patiënt geen andere geneesmiddelen, wel cannabis, maar geen andere drugs. Cannabis heeft bij deze patiënt waarschijnlijk de sedatie versterkt en mogelijk ook het risico op een delirante toestand verhoogd. Jackson e.a. (1995) waarschuwen al voor

het gevaar voor een delirium bij de combinatie van clozapine en benzodiazepinen. Peetoom en Schulte (2004) wijzen erop dat clozapine het sedatieve effect van benzodiazepinen potentieert, vooral tijdens de opbouwfase van clozapine, wat kan leiden tot bewustzijnsveranderingen met ademdepressie tot coma toe. Andere gevalsbeschrijvingen laten zien dat een delirium veroorzaakt kan worden door een drie- tot tienvoudig verhoogde clozapinespiegel tijdens een koortperiode, die een verminderde activiteit van het cytochroom P450 geeft (Van der Molen-Eijgenraam e.a. 2001). De patiënt in deze gevalsbeschrijving heeft waarschijnlijk opnieuw een delirium ontwikkeld tijdens de vervolgbehandeling met olanzapine. Dit delirium is weer verdwenen na het staken van de olanzapine. Hoewel olanzapine minder sterke anticholinerge effecten heeft dan clozapine (Chew e.a. 2006) zijn er enkele gevalsbeschrijvingen over olanzapine als mogelijke oorzaak van een delirium, in het bijzonder bij geriatrische patiënten (Lim e.a. 2006; Samuels & Fang 2004). Bij een centraal anticholinerg delirium dat veroorzaakt wordt door clozapine of olanzapine, is de eerste stap de dosis te verlagen dan wel het middel te staken. Bij onvoldoende remissie van het delirium is het intraveneus toedienen van fysostigmine, een reversibele cholinesteraseremmer, een volgende mogelijkheid (Schuster e.a. 1977; Weizberg e.a. 2006). Bij een ernstige bewustzijnsverandering waarbij men denkt dat de oorzaak de combinatie van clozapine en benzodiazepinen is, kan men een proefbehandeling met flumazenil overwegen (Peetoom & Schulte 2004).

Eenzijds illustreert deze gevalsbeschrijving duidelijk de risico's van een te snel opbouwschema van clozapine. Anderzijds is het risico op een (verdere) psychotische decompensatie soms een reden om het opbouwschema te versnellen. Het alternatief hierbij is dat men tijdens het opbouwschema een tweede antipsychoticum met weinig anticholinerge werking, zoals haloperidol, tijdelijk toevoegt. Verder blijkt uit een retrospectief onderzoek dat een onderbreking van clozapinegebruik het risico op een verslechtering van de mate van remissie geeft en dat daarna mogelijk een verhoging in

de dosering van clozapine nodig is (Miodownik e.a. 2005). Naar onze mening is dit bij de afweging over de snelheid van heropbouw van clozapine een minder zwaarwegend gegeven dan de risico's op complicaties door te snelle dosisverhoging.

CONCLUSIE

Deze gevalsbeschrijving maakt middels de rechallenge een causale relatie tussen een snelle opbouw van clozapine na een korte therapieonderbreking en het ontstaan van een delirium zeer aannemelijk. Tevens illustreert deze gevalsbeschrijving dat een snelle herstart heel risicovol kan zijn, zelfs indien de behandeling met clozapine slechts twee tot drie dagen wordt onderbroken. Daarmee wordt het belang van een voorzichtige heropbouw, zoals genoemd in de richtlijn, nog eens onderstreept. Verder is ons advies binnen de richtlijn enerzijds rekening te houden met de verschillende risicofactoren (waaronder intoxicaties, andere anticholinerge geneesmiddelen, onttrekkingsverschijnselen, overig somatisch lijden zoals ontstekingen, en leeftijd van de patiënt) en anderzijds rekening te houden met het risico op psychotische decompensatie en een eventueel verminderd effect van de clozapine door de onderbreking.

 De auteurs danken drs. M. de Koning en dr. P.F.J. Schulte voor het zorgvuldig en kritisch becommentariëren van dit manuscript.

LITERATUUR

- Azorin, J.M., Spiegel, R., Remington, G., e.a. (2001). A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 1305-1313.
- Centorrino, F., Albert, M.J., Drago-Ferrante, G., e.a. (2003). Delirium during clozapine treatment: incidence and associated risk factors. *Pharmacopsychiatry*, 36, 156-160.
- Chew, M.L., Mulsant, B.H., Pollock, B.G., e.a. (2006). A model of anticholinergic activity of atypical antipsychotic medications. *Schizophrenia Research*, 88, 63-72.

- Jackson, C.W., Markowitz, J.S., & Brewerton, T.D. (1995). Delirium associated with clozapine and benzodiazepine combinations. *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 7, 139-141.
- Kahn, R.S. (2000). Atypische antipsychotica. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 144, 1627-1630.
- Lim, C.J., Trevino, C., & Tampi, R.R. (2006). Can olanzapine cause delirium in the elderly? *The Annals of Pharmacotherapy*, 40, 135-138.
- Lipowski, Z.J. (1990). *Handboek Delirium: acute confusional states* (pp.229-265). New York: Oxford University Press.
- Miodownik, C. Lerner, V., Kibari, A., e.a. (2006). The effect of sudden clozapine discontinuation on management of schizophrenic patients: a retrospective controlled study, *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 1204-1208.
- Molen-Eijgenraam, M. van der, Blanken-Meijis, J.T., Heeringa, M., e.a. (2001). Delirium door stijging van clozapinespiegels tijdens ontstekingsreactie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 145, 427-430.
- Peetoom, J.J., & Schulte, P.F.J. (2004). Coma door clozapine met benzodiazepinen: de rol van flumazenil. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 46, 185-190.
- Samuels, S., & Fang, M. (2004). Olanzapine may cause delirium in geriatric patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 582-583.
- Schulte, P.F.J. (2001). De plaats van clozapine bij de behandeling van schizofrenie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 43, 715-720.
- Schulte, P.F.J., & ClozapinePlusWerkGroep (2004). Clozapine-toelichting bij een richtlijn. <http://www.clozapinepluswerkgroep.nl>.
- Schuster, P., Gabriel, E., Kufferle, B., e.a. (1977). Reversal by physostigmine of clozapine-induced delirium. *Clinical Toxicology*, 10, 437-441.
- Seppälä, N., Kovio, C., & Leinonen, E. (2005). Effect of anticholinergics in preventing acute deterioration in patients undergoing abrupt clozapine withdrawal. *CNS Drugs*, 19, 1049-1055.
- Stanilla, J.K., de Leon, J., & Simpson, G.M. (1997). Clozapine withdrawal resulting in delirium with psychosis: a report of three cases. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 58, 252-255.
- Szymanski, S., Jody, D., Leipzig, R., e.a. (1991). Anticholinergic delirium caused by retreatment with clozapine. *The American Journal of Psychiatry*, 148, 1752.
- Tollefson, G.D., Dellva, M.A., Mattler, C.A., e.a. (1999). Controlled, double-blind investigation of the clozapine discontinuation symptoms with conversion to either olanzapine or placebo. The Collaborative Crossover Study Group. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 19, 435-443.
- Wahlbeck, K., Cheine, M., Essali, A., e.a. (1999). Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *The American Journal of Psychiatry*, 156, 990-999.
- Weizberg, M., Su, M., Mazzola, J.L., e.a. (2006). Altered mental status from olanzapine overdose treated with physostigmine. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 44, 319-325.
- Wilkins-Ho, M., & Hollander, Y. (1997). Toxic delirium with low-dose clozapine. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 42, 429-430.

AUTEURS

J. BENCKHUIJSEN was ten tijde van het schrijven arts in opleiding tot psychiater bij het Ambulant Team Psychotische stoornissen AMC de Meren en is vanaf 1 mei 2007 als psychiater werkzaam bij Mentrum.

I.P.M. KEET is psychiater en hoofd zorg van de sector Ketenzorg van AMC de Meren.

Correspondentieadres: dr. I. Keet, psychiater, AMC de Meren, afdeling Ambulant Team Psychotische stoornissen, Postbus 75867, 1070 AW Amsterdam. Tel.: (020) 8913170. Fax: (020) 8913200.

E-mail: r.keet@amcdmeren.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 7-5-2007.

SUMMARY

Delirium on re-starting clozapine after a short break in treatment – J. Benckhuijsen, I.P.M. Keet –

Extra care must be taken in treating patients with clozapine because of the serious side-effects. A 44-year-old man with schizophrenia developed delirium on two occasions immediately after re-starting clozapine at the dosage he had previously tolerated well; the clozapine-free periods had lasted 2 and 10 days respectively. Because of this 're-challenge' it seems very likely that there is a causal relation between the direct resumption of treatment with clozapine and delirium. Even if clozapine treatment is interrupted for only a short time it is important that the 'new' course begins with a low dosage and is increased very cautiously until it reaches the former, tolerated level.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)9, 661-665]

KEY WORDS clozapine, delirium, interruption in treatment, olanzapine