

# Clozapinegebruik en abrupt stoppen met roken; een potentieel levensbedreigende combinatie

A.M. RUISSEN, A.M. VAN SCHAİK, J.H. BEIJNEN

**SAMENVATTING** Een 58-jarige man werd binnen 3 weken 2 maal opgenomen in een algemeen ziekenhuis met verschijnselen van een clozapine-intoxicatie, onder andere bewijstzijnsdaling en -verlies. Hij gebruikte de clozapine (300 mg/dag) wegens een schizoaffectieve stoornis. De auteurs menen dat het stoppen met roken naast een infectie daarvoor de oorzaak is geweest. De literatuur bevestigt dit. Aanbevolen wordt om de clozapinedosis aan te passen aan het rookgedrag.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)9, 699-703]

**TREFWOORDEN** clozapine, intoxicatie, stoppen met roken

Clozapine is een belangrijk geneesmiddel in de psychiatrie, ondanks het gegeven dat clozapine ernstige bijwerkingen kan geven. Het neemt een bijzondere plaats in bij de behandeling van therapieresistente schizofrenie. De meest voorkomende bijwerkingen zijn slaperigheid, moeheid, duizeligheid, constipatie, hypersalivatie en tachycardie, en minder vaak extrapiramidale bijwerkingen. Het verhoogde risico op agranulocytose treedt voornamelijk op in de eerste 18 behandelingsweken en kan een fatale afloop hebben.

Naast de bijwerkingen is het nauwe therapeutische venster een nadeel van clozapine. Normale spiegels van clozapine liggen tussen 200 en 600 µg/l. De ClozapinePlusWerkgroep adviseert een richtspiegel van ongeveer 350 µg/l bij (jong) volwassenen, opgetitreerd tot maximaal 700 µg/l bij therapieresistentie en non-respons op gewone spiegels. Boven 1200 µg/l is er sprake van een overdosering en kunnen extreme speekselvloed, een gestoorde slikreflex, dysartrie, ataxie en evenwichtsstoornissen optreden. De belangrijkste verschijnselen van een intoxicatie zijn bewust-

zijnsdalingen, insulten, aritmieën, ademhalingsdepressie en hyperthermie. Daarnaast kan een delier optreden. Uiteindelijk kan een intoxicatie met clozapine dodelijk zijn (College voor zorgverzekeringen 2008; Schulte 2007).

In dit artikel bespreken wij een casus waarbij er sprake is van een intoxicatie met clozapine.

## GEVALSBESCHRIJVING

Op de afdeling Interne Geneeskunde werd een 58-jarige man opgenomen vanwege een dalend bewustzijn. Hij was bekend wegens een schizoaffectieve stoornis en gebruikte clozapine. De patiënt was drie dagen voor opname op de Spoedeisende Hulp gezien in verband met dehydratie bij een gastro-enteritis. Sindsdien was hij bedlegerig, onrustig en incontinent voor feces geweest. Naast algehele malaise was er sprake van apathie en perioden van verminderde aandacht en sedatie. Hij gebruikte 300 mg clozapine per dag en valproïnezuur, biperideen en benzodiazepinen. De laatste clozapinespiegel, vier maanden tevoren bepaald, was 550 µg/l.

Tijdens het eerste contact met de psychiatrische consultatieve dienst opende de patiënt kort zijn ogen en sprak op dysartrische wijze een paar woorden, waarna hij het bewustzijn verloor en ook met pijnprikkels niet meer te wekken was. Er werd gedacht aan een clozapine-intoxicatie door een infectie in combinatie met dehydratie, leidend tot een delirant beeld. De clozapinespiegel was op dat moment 1720 µg/l, de valproïnezuurspiegel laag normaal, 49 mg/l.

Wij halveerden de clozapinedosis, continueerden toediening van valproïnezuur en staakten het gebruik van de overige psychofarmaca. Gedurende de opname werd het bewustzijn van patiënt steeds beter. De clozapinedosis werd na 10 dagen verhoogd in kleine stappen van 12,5 mg per dag naar de oude dosering. Hij kon 2 weken later in goede psychiatrische en somatische conditie terug naar huis.

Een week later werd patiënt opnieuw opgenomen wegens bewustzijnsdalingen. Opnieuw vermoedden wij een clozapine-intoxicatie, maar minder duidelijk was waardoor deze werd veroorzaakt. Er was namelijk geen sprake van verhoogde infectieparameters. De clozapinespiegel bleek opnieuw verhoogd: 850 µg/l. Nieuwe informatie leverde op dat patiënt tot een week voor de opname een pakje shag per dag rookte. Door het ziek-zijn rookte hij minder. Hierop ontstond het vermoeden dat de schommelingen in de clozapinespiegel mede veroorzaakt worden door de veranderingen in het rookgedrag van patiënt.

## METHODE

Deze casus roept de vraag op wat er bekend is over roken en clozapine en in hoeverre psychiaters rekening moeten houden met het rookgedrag van patiënten wanneer zij clozapine voorschrijven. Daarom verrichtten wij een literatuuronderzoek in PubMed met de zoektermen 'clozapine' en 'smoking'. Tevens zochten wij in Nederlandstalige tijdschriften en zochten we de literatuurreferenties van de gevonden artikelen op. Geëxcludeerd werden artikelen waarin de relatie tussen clozapine en

roken niet aan de orde kwam, minder relevante dierstudies en studies van voor 1990. Uiteindelijk bleken 28 artikelen relevant.

## Roken door psychiatrische patiënten

Psychiatrische patiënten, zowel opgenomen als ambulante patiënten, roken meer dan mensen uit de algemene bevolking. Zij zijn gevoelig voor het ontwikkelen van afhankelijkheid aan nicotine. Mogelijk heeft dit te maken met de kwetsbaarheid voor verslaving binnen deze groep. Van de psychiatrische patiënten roken degenen met schizofrenie het meest (Desai e.a. 2001; Van Houten 1995).

Roken vermindert de bijwerkingen van psychofarmaca, vooral van antipsychotica. Een aantal cognitieve functies vermindert door antipsychoticagebruik, waaronder geheugen, reactievermogen en concentratie. Het gebruik van rookwaar kan dit neveneffect gedeeltelijk opheffen. Ook parkinsonistische effecten van antipsychotica zouden afnemen door het roken. De gunstige effecten van roken op bijwerkingen van antipsychotica zijn waarschijnlijk te verklaren doordat roken de bloedspiegel van deze middelen verlaagt (Dervaux & Laqueille 2007; Levin & Rezvani 2006).

## Clozapinemetabolisme

De metabolisering van clozapine verloopt voor het grootste gedeelte via CYP1A2, een enzym uit de groep cytochroom P450 (Moleman 2007). Spiegelschommelingen kunnen optreden door comediatie, in het bijzonder met psychofarmaca, zoals fluvoxamine en sommige antibiotica, zoals rifampicine. Daarnaast zijn leeftijd, geslacht en sommige voedingsstoffen van invloed op de klaring. Ook cytokinen die vrijkomen bij infecties en tabaksrook kunnen leiden tot spiegelstijgingen (Wilkinson 2005).

## Infectie

Bij de door ons beschreven patiënt lijkt een gastro-enteritis een belangrijke rol te spelen in het

ontstaan van de clozapine-intoxicatie. Hoge serumconcentraties van clozapine kunnen ontstaan bij infecties en/of ontstekingen. Cytokinen die vrijkomen bij een infectie hebben een remmende werking op CYP1A2. Dit leidt tot een vertraagde metabolisering en daardoor tot verhoogde spiegels. Aanbevolen wordt om in deze gevallen het gebruik van clozapine tijdelijk te staken en een proactief beleid te voeren bij temperatuurstijging bij clozapinegebruikers (Bak & Beurskens 2007). Onze patiënt had een infectie. Het is aannemelijk dat de clozapinespiegelstijging daar voor een deel door verklaard kan worden.

#### *Invloed van roken*

Wij menen dat ook het stoppen met roken een rol gespeeld heeft in de casus. Roken verhoogt de klaring, dit leidt tot lagere spiegels; stoppen met roken leidt tot een verhoging van de spiegel (Dervaux & Laqueille 2007; Dratcu e.a. 2007; De Graaf e.a. 2002; Kroon 2007). Dit gebeurt via de inductie van CYP1A2 door lipofiele polycyclische aromaten in tabaksrook (Faber e.a. 2005; Kroon 2007; Zevin & Benowitz 1999).

Het stoppen met roken kan de clozapineconcentratie verhogen met 20 tot 100% (Derenne & Baldessarini 2005; Haslemo e.a. 2006). Meyer (2001) beschreef dat bij patiënten in de vs de spiegel gemiddeld ruim 40% hoger werd nadat zij stopten met roken vanwege het nationale rookverbod in gezondheidszorginstellingen. Een dergelijke stijging kan voor patiënten die ingesteld zijn op een (hoog)therapeutische spiegel tot intoxicatie leiden.

Er zijn grote interindividuele verschillen in de invloed van roken op de spiegel. Deels kan dat worden verklaard door verschillen in metabolisering van clozapine. Tang e.a. (2007) vonden bij een groep van 193 patiënten dat voor eenzelfde therapeutische spiegel soms wel een achtvoudige dosis clozapine moest worden voorgeschreven. Het is aannemelijk dat CYP1A2-polymorfismen hierbij een rol spelen.

Rest nog de vraag of er een dosis-responsrelatie is tussen het aantal sigaretten en het te verwachten effect op de clozapinespiegel. Studies naar stoppen met roken door patiënten met schizofrenie die clozapine gebruiken, laten zien dat een standaardhoeveelheid tabak per persoon per dag (7-12 sigaretten) voldoende is om de bijwerkingen van het clozapinegebruik te bestrijden. Meer roken heeft geen extra verlaging tot gevolg van de clozapineconcentratie in het bloed (Dervaux & Laqueille 2007; Haslemo e.a. 2006).

#### CONCLUSIE

In de beschreven casus heeft mogelijk niet alleen de infectie gezorgd voor een verhoging van de clozapinespiegel, ook het veranderde rookgedrag zou invloed kunnen hebben gehad. Uit de literatuur wordt duidelijk dat abrupt stoppen met roken kan leiden tot een verhoging van de clozapinespiegel en op die wijze kan bijdragen aan een intoxicatie.

De ClozapinePlusWerkgroep adviseert daarom spiegelbepalingen bij het stoppen of (her) starten van roken en een lagere startdosis voor patiënten die niet roken. Patiënten met een hoognormale therapeutische spiegel en degenen die bij normale spiegels al last hebben van bijwerkingen lopen meer risico op het ontstaan van een intoxicatie als zij stoppen met roken. Identificatie van deze patiëntengroep is van belang, evenals nauwkeurige registratie van het aantal sigaretten, de hoeveelheid shag en/of sigaren en de veranderingen in het gebruik van rookwaar. Bij minderen van het roken kan de dosering worden verlaagd, terwijl de clozapinespiegel gemeten wordt.

De Cochrane Collaboration heeft een protocol in voorbereiding dat zich richt op de vraag hoe minderen of stoppen met roken in de populatie van patiënten met schizofrenie, met als doel verlaging van de mortaliteit en morbiditeit door harten vaatziekten en maligniteiten, op een goede wijze kan worden bewerkstelligd (Tsoi & Webster 2009).

## LITERATUUR

- Bak, M., & Beurskens, R. (2007). Clozapine-intoxicatie door een ontstekingsreactie. *Psyfar*, 1, 20-23.
- College voor zorgverzekeringen (2008). *Farmacotherapeutisch kompas*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
- Derenne, J.L., & Baldessarini, R.J. (2005). Clozapine toxicity associated with smoking cessation. *American Journal of Therapeutics*, 12, 469-471.
- Dervaux, A., & Laqueille, X. (2007). Tobacco and schizophrenia: therapeutic aspects. *Encephale*, 33, 629-632.
- Desai, H.D., Seabolt, J., & Jann, M.W. (2001). Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs*, 15, 469-494.
- Dratcu, L., Grandison, A., McKay, G., e.a. (2007). Clozapine-resistant psychosis, smoking, and caffeine: managing the neglected effects of substances that our patients consume every day. *American Journal of Therapeutics*, 14, 314-318.
- Faber, S., Jetter, A., & Fuhr, U. (2005). Assessment of CYP1A2 activity in clinical practice: why, how, and when? *Basic Clinical Pharmacology and Toxicology*, 97, 125-134.
- Graaf, Y.G.L. de, Wagenaar, D.J.Th., & Smits, P. (2002). Roken en interacties met geneesmiddelen. *Geneesmiddelenbulletin*, 36, 85-88.
- Haslemo, T., Eikeseth, P.H., Tanum, L., e.a. (2006). The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 62, 1049-1053.
- Houten, C.A.G. van (1995). Geen rook zonder vuur; roken vanuit een psychiatrisch perspectief. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 37, 629-642.
- Kroon, L.A. (2007). Drug interactions with smoking. *American Journal of Health and Systemic Pharmacy*, 64, 1917-1921.
- Levin, E.D., & Rezvani, A.H. (2006). Nicotinic-antipsychotic drug interactions and cognitive function. *EXS*, 98, 185-205.
- Meyer, J.M. (2001). Individual changes in clozapine levels after smoking cessation: results and a predictive model. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21, 569-574.
- Moleman, P. (2007). Cytochroom P450-enzymen. *Psyfar*, 1, 17-19.
- Schulte, P.F.J. (2007). Richtlijn voor het gebruik van clozapine. ClozapinePlusWerkgroep. <http://clozapinepluswerkgroep.nl/pages/richt.html>
- Tang, Y.L., Mao, P., Li, F.M., e.a. (2007). Gender, age, smoking behavior and plasma clozapine concentrations in 193 Chinese patients with schizophrenia. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 64, 49-56.
- Tsoi, D., & Webster, A.C. (2009). Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia [Intervention protocol]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD007253.
- Wilkinson, G.R. (2005). Drug metabolism and variability among patients in drug response. *New England Journal of Medicine*, 21, 2211-2221.
- Zevin, S., & Benowitz, N.L. (1999). Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clinical Pharmacokinetics*, 36, 425-438.

Een volledige literatuurlijst is op te vragen bij de auteurs.

## AUTEURS

A.M. RUISSSEN, arts in opleiding tot psychiater, GGZ inGeest, Amsterdam.

A.M. VAN SCHAİK is als psychiater verbonden aan GGZ inGeest en VUmc, Amsterdam.

J.H. BEIJNEN is hoogleraar Analytische Geneesmiddelen toxicologie aan de Universiteit Utrecht, faculteit Farmacie, en is als apotheker verbonden aan het Slotervaartziekenhuis en Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam.

Correspondentieadres: A.M. Ruissen, GGZ inGeest, Van Hilligaertstraat 21, 1072 JX Amsterdam.

E-mail: a.ruissen@ggzingeest.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 17-11-2008.

## SUMMARY

Clozapine use and abrupt smoking cessation; a potentially life-threatening combination – A.M. Ruissen, A.M. van Schaik, J.H. Beijnen –

*A 58-year-old man was in a period of 3 weeks twice admitted to a general hospital with symptoms of clozapine intoxication, i.e. loss of consciousness. We are of the opinion that the patient developed clozapine intoxication because he had been prescribed clozapine (300 mg/day) and at the same time had suddenly stopped smoking. The link is confirmed in the literature. We therefore recommend that clozapine-dosage be adjusted to a patient's smoking behaviour.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)9, 699-703]

**KEY WORDS** clozapine, intoxication, smoking cessation