

Toxische plasmaconcentratie van clozapine bij ontstekingsprocessen

A.R. VAN GOOL, M.H. DE JONG, W.M.A. VERHOEVEN

SAMENVATTING Clozapine heeft een smalle therapeutische breedte. Voor de plasmaconcentratie bestaat een drempelwaarde van 350 µg/l. Bij te hoge plasmaconcentraties kunnen ernstige bijwerkingen optreden. Stijging van de plasmaconcentratie kan optreden door ontstekingsprocessen, al of niet op basis van een infectie. Bij twee patiënten steeg door een ontstekingsreactie de plasmaconcentratie van clozapine en traden intoxicatieverschijnselen op. Er bleek sprake van een cholecystitis respectievelijk een bacteriële pneumonie. Klinische presentatie en pathofysiologie in relatie tot ontstekingsprocessen worden besproken.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)11, 791-796]

TREFWOORDEN clozapine, intoxicatie, ontsteking

Clozapine wordt vooral gebruikt bij de behandeling van psychosen die niet of onvoldoende op andere antipsychotica reageren (Schulte 2001). De bekendste, maar zeldzame bijwerking is agranulocytose. Over andere relevante bijwerkingen zoals verminderde darmmotiliteit tot ileus en metabool syndroom zijn in de Nederlandstalige literatuur recent verscheidene publicaties verschenen (Kok e.a. 2007; Steylen e.a. 2009; De Bruin e.a. 2009). Overigens zijn er aanwijzingen dat clozapine ondanks deze risico's de mortaliteit verlaagt (Tiihonen e.a. 2009). De interindividuele spreiding in de orale dosering waarbij een therapeutisch effect en een adequate plasmaconcentratie (drempelwaarde 350 µg/l) worden bereikt, is zeer groot (Potkin e.a. 1994; Spina e.a. 2000). Voorts lijkt er een verband te bestaan tussen de plasmaconcentratie en het optreden van epileptische insulten (Schulte 2001).

Clozapine heeft ook immuunmodulerende eigenschappen (Maes e.a. 1994) en mede daardoor bestaat er een complexe relatie tussen clozapine en ontstekingsprocessen (al of niet door een infectie).

Zo kan clozapine tot agranulocytose leiden, mogelijk via een toxisch en/of immunologisch mechanisme (Güzelnan & Scholte 2006), waarna de agranulocytose kan leiden tot bacteriële infecties. Daarnaast kan clozapine, mogelijk via zijn immuunmodulerende eigenschappen of als een vorm van overgevoeligheidsreactie, tijdens de instelfase of later koorts geven, waarbij geen focus van infectie te vinden is en de waarden voor leucocyten niet verlaagd zijn. In dit verband zijn ook myocarditis en nierontsteking beschreven (Haack e.a. 2003; Lowe e.a. 2007). Voorts zou clozapine, via toegenomen speekselvloed en remming van de slikreflexen, kunnen predisponeren voor aspiratie en longinfecties (Abdelmawla & Achmed 2009). Ten slotte kunnen ontstekingsprocessen, of deze nu een bijwerking van clozapine zelf zijn of veroorzaakt worden door een infectie met een micro-organisme, remming van het cytochroom P-450 iso-enzymstelsel (CYP) in de lever veroorzaken, hetgeen in korte tijd kan leiden tot sterke verhoging van de plasmaconcentratie van clozapine.

In deze bijdrage beschrijven wij de ziektegeschiedenis van twee patiënten bij wie een infectie via het laatstgenoemde mechanisme leidde tot een sterk verhoogde plasmaconcentratie van clozapine en intoxicatieverschijnselen.

GEVALSBESCHRIJVINGEN

Patiënt A was een alleenstaande man van 53 jaar, bekend wegens een schizoïde stoornis. Na jarenlange opname in diverse klinische voorzieningen verbleef hij sinds enige jaren in een beschermde woonvorm. De laatste periode gebruikte hij risperidon in depotvorm, valproïnezuur, promethazine, diverse benzodiazepines en metoprolol. Hij was bekend wegens lichte leverfunctiestoornissen, die werden toegeschreven aan overgewicht en medicatie. Een jaar vóór de beschreven episode was een toename van die leverfunctiestoornissen geconstateerd, waarbij aanvankelijk aan een virale hepatitis werd gedacht. Achteraf bleek ons dat er in die periode bij echografie van het abdomen galstenen waren gezien. Om achteraf niet goed te reconstrueren redenen onderging hij geen cholecystectomie.

Vanwege aanhoudende akoestische hallucinaties werd hij opgenomen in onze kliniek en ingesteld op clozapine. Bij een dosering van 350 mg/dag bleek de plasmaconcentratie slechts 50 µg/l te zijn. Patiënt werd ontslagen naar de beschermde woonvorm en in de maanden erna werd de dosis clozapine verhoogd tot een dagdosis van 600 mg en werden risperidon, promethazine en benzodiazepines geleidelijk afgebouwd. De plasmaconcentratie clozapine bleef echter laag en varieerde tussen 80 en 260 µg/l. Therapiecontrouw werd door patiënt ten stelligste ontkend.

Vervolgens verslechterde de conditie van patiënt in de loop van twee dagen. Hij gaf obstipatieklachten aan, waarvoor een klysma via de huisartsenpost werd voorgeschreven, en leek de daarop volgende dag delirant. Er was géén sprake van verhoogde lichaamstemperatuur, de pols was 106/min en het aantal leukocyten bleek verhoogd tot $18,8 \times 10^9/l$. Als comedatie gebruikte hij op dat

moment nog valproïnezuur (2500 mg/dag), metoprolol (50 mg/dag) en lorazepam (3 mg/dag).

Besloten werd tot opname in een algemeen ziekenhuis, alwaar de diagnose cholecystitis werd gesteld. De infectieparameter C-reef proteïne (CRP) bleek sterk verhoogd (327 mg/l). Bij echografisch onderzoek werden, in tegenstelling tot een onderzoek één jaar eerder, geen galstenen meer gezien en een CT-scan van de buik toonde granulaire materiaal in de darmen, waarschijnlijk galsteengruis, zodat aangenomen werd dat er een fisteling was opgetreden tussen de ontstoken galblaas en de darm en vervolgens mogelijk een galsteenileus was opgetreden. Psychiatrisch consult in het ziekenhuis bevestigde het bestaan van een delier. Het chirurgische beleid was conservatief. De dosering clozapine werd verlaagd tot 400 mg per dag. Met dit beleid trad herstel op en patiënt kon na 3 dagen worden ontslagen. Hij weigerde verdere behandeling met clozapine. Later bleek de plasmaconcentratie van clozapine op de dag van ziekenhuisopname 800 µg/l te zijn.

Patiënt B was een 41-jarige man, afkomstig uit het Midden-Oosten en bekend wegens schizofrenie en middelenmisbruik. Hij verbleef meer dan 10 jaar vrijwel voortdurend in asielzoekerscentra en binnen verschillende klinisch psychiatrische voorzieningen. Onder behandeling met clozapine leek hij het best te functioneren, hoewel nimmer een volledige remissie van psychotische symptomen kon worden bereikt. Staken van clozapine had twee jaar tevoren, zoals eerder in zijn ziektebeloop, tot ernstige agressie geleid.

Na hernieuwde instelling op clozapine werden plasmaconcentraties gemeten tussen 160 en 450 µg/l bij een dosering van 500 mg/dag. Bloedonderzoek toonde een lichte ijzergebreksanemie aan. Pas na veel aandringen stemde patiënt in met aanvullende diagnostiek, waarbij een ernstige pancreatitis gevonden werd en een infectie met *Helicobacter pylori*. Na een eradicatiekuur en behandeling met zuurremmers verdween de anemie (Hb 9,4 mmol/l). Op een combinatie van clozapine 500 mg/dag en risperidon 6 mg/dag was het

vervolgens mogelijk hem zonder rechterlijke maatregel van een gesloten afdeling naar een open resocialisatieafdeling over te plaatsen.

Aldaar werd in de loop van enkele maanden de medicatie wegens als dreigend ervaren gedrag geleidelijk uitgebreid met haloperidol 5 mg/dag, pipamperon 160 mg/dag, diazepam 10 mg/dag, en lorazepam 4 mg/dag. Tevens werd de dosering clozapine verhoogd naar 600 mg/dag. Er was sprake van gebruik van cannabis, methadon (dat hij in onbekende en waarschijnlijk wisselende hoeveelheden op straat kocht) en cocaïne.

Vijf weken voor opname in het algemeen ziekenhuis bleek patiënt fors gesedeerd. Hij had geen lichamelijke klachten. Bij bloedonderzoek werd een sterk verhoogde plasmaconcentratie van clozapine gevonden (860 µg/l) met normale waarden voor leukocyten en een licht verhoogd trombocytengetal. We veronderstelden dat het een topwaarde betrof, afgenomen na inname van de ochtenddosering, in plaats van een dalspiegel, maar toch werd de dosering clozapine zekerheidshalve verlaagd naar 500 mg per dag. De dosering van de overige psychofarmaca werd geleidelijk aan teruggebracht en de ijzersuppletie (die volgens ons onterecht was voortgezet) werd gestaakt. Patiënt kreeg nogmaals uitleg over de risico's van gebruik van clandestien verkregen methadon.

Na aanpassing van de dosering van de psychofarmaca leek zijn klinische conditie te verbeteren. Herhaling van het bloedonderzoek na een maand leverde een te lage waarde voor hemoglobine op (7,4 mmol/l), een wederom verhoogd trombocytengetal en gestoorde leverfuncties. Gezien de snelle Hb-daling na staken van de ijzersuppletie, de leverfunctiestoornissen, de trombocytose en het feit dat patiënt buikklachten begon aan te geven, werd hij opgenomen in het algemeen ziekenhuis omdat een gastro-intestinale maligniteit werd vermoed. Daags vóór opname kreeg patiënt voor het eerst temperatuurverhoging. Op dat moment werd hij behandeld met clozapine 500 mg/dag, risperidon 6 mg/dag, pipamperon 120 mg/dag en lorazepam 2 mg/dag. In het algemeen ziekenhuis werd het vermoeden van een gastro-

intestinale maligniteit niet bevestigd, maar bleek er sprake te zijn van een pneumonie met pleuravocht (CRP: 192 mg/l). Patiënt kreeg antibiotica. Binnen twee dagen daalde de CRP naar 68. Als diagnose werd gesteld: bacteriële pneumonie en normocytaire anemie door ziek-zijn.

Achteraf bleken de plasmaconcentraties van clozapine kort vóór de ziekenhuisopname nog steeds toxisch te zijn (1000 en 840 µg/l) ondanks verlaging van de dosering naar 500 mg/dag.

In de weken na opname normaliseerden alle bloedwaarden en waren de plasmaconcentraties van clozapine bij een dosering van 500 mg/dag, als tevoren, adequaat (580 en 390 µg/l).

BESPREKING

De beschreven patiënten kregen tijdens het doormaken van een infectie intoxicatieverschijnselen door een sterk gestegen plasmaconcentratie van clozapine. Bij patiënt A is waarschijnlijk sprake geweest van een acute cholecystitis en een galsteenileus, maar men kan ook veronderstellen dat de hoge clozapineconcentratie de ileus veroorzaakt heeft. Bij patiënt B bleek het te gaan om een bacteriële pneumonie.

In de literatuur is een aantal gevalbeschrijvingen te vinden over acuut optredende clozapine-intoxicaties bij infecties dan wel ontstekingsreacties (onder meer De Leon & Diaz 2003; Haack e.a. 2003; Kok e.a. 2007; Van der Molen-Eijgenraam e.a. 2001). Dergelijke intoxicaties uiteten zich klinisch in sedatie, duizeligheid, delirium, coördinatiestoornissen en gastro-intestinale hypomotiliteit met in het ergste geval ileus. Uit onderzoek van gegevensbestanden van laboratoria blijkt dat verhoogde plasmaconcentraties van clozapine gepaard gaan met verhoogde waarden van de infectieparameter CRP (Pfuhmann e.a. 2009). Aanvankelijk dacht men dat het oplopen van de plasmaconcentratie van clozapine bij een infectie berust op remming van de afbraak ervan via het CYP-systeem door de voorgeschreven antibiotica (Funderburg e.a. 1994).

Tegenwoordig wordt aangenomen dat deze interactie slechts optreedt bij het combineren van antibiotica die door CYP1A2 afgebroken worden, zoals ciprofloxacin (Brouwers e.a. 2009). De interactie tussen clozapine en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) zoals fluvoxamine, waarbij de plasmaconcentratie van clozapine fors kan stijgen, verloopt eveneens via CYP1A2 (Velkamp & Kaiser 2003). Ook is verondersteld dat stoppen met roken door de patiënt die een infectie doormaakt en/of opgenomen is in een ziekenhuis waar een rookverbod geldt, leidt tot het stijgen van de plasmaspiegel van clozapine (Ruissen e.a. 2009). Roken verhoogt weliswaar de activiteit van CYP1A2, maar er is weinig bekend over de tijd waarin na stoppen met roken de activiteit van CYP1A2 weer tot het oude niveau daalt. Mogelijk duurt dit weken (Bondolfi e.a. 2005; De Leon 2004; Zullino e.a. 2002), maar als herstel sneller plaatsvindt, zou stoppen met roken ook op kortere termijn tot verhoging van de plasmaconcentratie van clozapine kunnen leiden.

De meeste auteurs nemen dan ook aan dat remming van het levermetabolisme door ontstekingsmediatoren de oorzaak is van de verhoging van de plasmaconcentratie van clozapine bij ontstekingsprocessen. Vele van de CYP-enzymen staan onder invloed van cytokines zoals interleukine-1- β en tumornecrosefactor- α (Morgan e.a. 2008). Bij ontstekingen en infecties (zowel virale, bacteriële als parasitaire) neemt de activiteit van de meeste CYP-enzymen af (Renton 2004). Dat geldt waarschijnlijk ook voor de activiteit van CYP1A2 en CYP3A4 (Aitken e.a. 2006) waarbij CYP1A2 verantwoordelijk is voor 70% van de omzetting van clozapine naar norclozapine (Özdemir e.a. 2001).

Bij de beschreven situaties valt verder een aantal bijzonderheden op. Allereerst het ontbreken van specifieke verschijnselen. Patiënt A, die cholecystitis en galsteenileus bleek te hebben, had geen bovenbuikklachten en geen temperatuurverhoging. Patiënt B, die een longontsteking bleek te hebben, had geen klachten van hoesten of benauwdheid, had pas de avond voor de geplande

ziekenhuisopname temperatuurverhoging, en werd naar het ziekenhuis gestuurd wegens het vermoeden van gastro-intestinale problematiek. De polsfrequentie, als mogelijke indicator van een te hoge plasmaconcentratie clozapine, was bij beide patiënten niet verhoogd (overigens gebruikte patiënt A een bètablokker).

Ten tweede vallen op de problemen rondom enerzijds therapietrouw en correcte medicatie-inname, anderzijds de interpretatie van clozapine-waarden en de snelheid waarmee de uitslag hiervan bekend is. Bij patiënt A is allereerst gedacht aan een medicatiefout of -ontrouw, toen de plasmaconcentraties bij herhaling laag waren.

Clozapine wordt veelal tweemaal daags gedoseerd, hoewel inname eenmaal daags vaak goed mogelijk is (ClozapinePlusWerkgroep). Bij tweemaal daags doseren moet bij bloedafname de inname van de ochtenddosering uitgesteld worden. Daarom berust in de praktijk een onverwacht hoge plasmaconcentratie nog wel eens op een topwaarde omdat de ochtenddosering toch is ingenomen. Bij patiënt B gingen we er mede daarom ten onrechte vanuit dat de bloedafname waarbij een hoge plasmaconcentratie van clozapine gevonden was een topwaarde had betroffen en dat de sedatie kon worden toegeschreven aan sederende comedicatie en drugsgebruik. De dosisverlaging van clozapine is daardoor onvoldoende geweest.

Tot slot kan men, zeker bij acute infecties, achter de feiten aanlopen, te meer daar de meeste laboratoria slechts één maal per week de clozapinebepalingen verrichten, zodat uitslagen van toxische concentraties pas verscheidene dagen na bloedafname bekend worden.

CONCLUSIE

Wanneer een patiënt die clozapine gebruikt, koorts en/of tekenen van infectie vertoont, moeten we niet alleen denken aan agranulocytose door clozapine, maar dienen observaties ook gericht te zijn op zich ontwikkelende intoxicatieverschijnselen. Laat niet alleen een leukocytentelling verrichten, maar overweeg bij tekenen van intoxicatie

(zoals sedatie of duizeligheid) ook de dosering van de clozapine te halveren of bij ernstige intoxicatieverschijnselen zelfs tijdelijk te staken (De Leon & Diaz 2003). Daarnaast kan een bepaling van een plasmaconcentratie van clozapine nuttig zijn (ook al is de uitslag pas later bekend) om het gevoerde beleid achteraf te evalueren. Vermijd het antibioticum ciprofloxacin bij clozapinegebruikers omdat het eveneens clozapinespiegels kan verhogen (Brouwers e.a. 2009).

LITERATUUR

- Abdelmawla N, Ahmed MI. Clozapine and risk of pneumonia. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 468-9.
- Aitken AE, Richardson TA, Morgan ET. Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in inflammation. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2006; 46: 123-49.
- Bondolfi G, Morel F, Crettol S, Rachid F, Baumann P, Eap CB. Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 539-43.
- Brouwers EE, Söhne M, Kuipers S, e.a. Ciprofloxacin strongly inhibits clozapine metabolism: two case reports. *Clin Drug Invest* 2009; 29: 59-63.
- Bruin GJ de, Bac DJ, van Puijenbroek EP, e.a. Syndroom van Ogilvie als bijwerking van clozapine. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153: B437.
- ClozapinePlusWerkgroep (z.j.). [Http://clozapinepluswerkgroep.nl](http://clozapinepluswerkgroep.nl).
- De Leon J, Diaz FJ. Serious respiratory infections can increase clozapine levels and contribute to side effects: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 1059-63.
- De Leon J. Respiratory infections rather than antibiotics may increase clozapine levels: a critical review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1144-5.
- Funderburg LG, Vertrees JE, True JE, e.a. Seizure following addition of erythromycin to clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1840-1.
- Haack MJ, Bak MLFJ, Beurskens R, e.a. Toxic rise of clozapine plasma concentrations in relation to inflammation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 381-5.
- Güzelcan Y, Scholte WF. Door clozapine geïnduceerde agranulocytose: genetische en immunologische verklaringen. *Tijdschr Psychiatr* 2006; 48: 295-302.
- Kok JDH, Tuinier S, van der Heijden FMMA, e.a. Ileus tijdens onderhoudsbehandeling met clozapine. *Pharm Weekbl Wetensch Platform* 2007; 1: 22-24.
- Lowe CM, Arthur Grube RR, Scates AC. Characterization and clinical management of clozapine-induced fever. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1700-4.
- Maes M, Meltzer HY, Bosmans E. Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal subjects and effects of clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 346-51.
- Molen-Eijgenraam M van der, Blanken-Meijis JTHM, Heeringa M, e.a. Delirium door stijging van clozapinespiegels tijdens ontstekingsreactie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 427-30.
- Morgan ET, Goralski KB, Piquette-Miller M, e.a. Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in infection, inflammation, and cancer. *Drug Metabol Dispos* 2008; 36: 205-16.
- Özdemir V, Kalow W, Posner P, e.a. CYP1A2 activity as measured by a caffeine test predicts clozapine and active metabolite norclozapine steady-state concentration in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 398-407.
- Pfuhmann B, Hiemke C, Unterecker S, e.a. (2009). Toxic clozapine serum levels during inflammatory reactions. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 392-4.
- Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, e.a. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (suppl B): 133-6.
- Renton KW. Cytochrome P450 regulation and drug biotransformation during inflammation and infection. *Curr Drug Metabol* 2004; 5: 235-43.
- Ruissen AM, van Schaik AM, Beijnen JH. Clozapinegebruik en abrupt stoppen met roken; een potentieel levensbedreigende combinatie. *Tijdschr Psychiatr* 2009; 51: 699-703.
- Schulte PFJ. De plaats van clozapine bij de behandeling van schizofrenie. *Tijdschr Psychiatr* 2001; 43: 715-20.
- Spina E, Avenoso A, Facciola G, e.a. Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacol* 2000; 148: 83-9.
- Steylen PMJ, van der Heijden FMMA, Verhoeven WMA, e.a. Metabool syndroom bij de behandeling met clozapine. *Pharm Weekbl Wetensch Platform* 2009; 3: 96-100.
- Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, e.a. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374: 620-7.
- Veltkamp R, Kaiser LHM. Clozapine en fluvoxamine samen is meer dan twee keer alleen. *Tijdschr Psychiatr* 2003; 45: 347-51.

Zullino DF, Delessert D, Eap DB, e.a. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 141-3.

AUTEURS

A.R. VAN GOOL is psychiater bij Yulius Geestelijke Gezondheid te Dordrecht en verbonden aan de afdeling Psychiatrie van het Erasmus MC te Rotterdam.

M.H. DE JONG is arts in opleiding tot psychiater bij Yulius Geestelijke Gezondheid te Dordrecht.

W.M.A. VERHOEVEN is zenuwarts en opleider bij het Vincent van Gogh Instituut voor Psychiatrie en bijzonder hoogleraar Psychiatrie bij het Erasmus MC te Rotterdam.

Correspondentieadres: dr. A.R. van Gool, Yulius Academie, Yulius Geestelijke Gezondheid, Mathenesserlaan 202, 3014 HH Rotterdam.

E-mail: A.vanGool@yulius.nl; a.vangool@erasmusmc.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 18-5-2010.

SUMMARY

Toxic plasma concentration of clozapine in inflammatory processes – A.R. van Gool, M.H. de Jong, W.M.A. Verhoeven –

Clozapine has a narrow therapeutic range. The threshold value for plasma concentrations is 350 µg/l. If plasma concentrations exceed that value, serious side-effects can occur. An increase in plasma concentrations can occur as a result of inflammatory processes which may or may not be caused by an infection. Two cases are discussed in which the plasma concentration of clozapine increased as a result of an inflammatory reaction and signs of intoxication were observed. These developments seemed to be due to cholecystitis and bacterial pneumonia respectively. The clinical presentation and pathophysiology are discussed in relation to inflammatory processes.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)11, 791-796]

KEY WORDS clozapine, inflammation, intoxication