

Onderbelichte, potentieel dodelijke gastro-intestinale bijwerkingen van clozapine

P.C.F. van Haaren, P.R. Zwanenburg, E.R. Hendriks, F.L. Gerritse

Samenvatting Clozapine is een effectief antipsychoticum met antidopaminerge, antiserotonerge en anticholinerge eigenschappen en wordt onder anderen aan patiënten met therapieresistente schizofrenie voorgeschreven. Gebruik van clozapine vraagt wegens bijwerkingen, waarvan agranulocytose het beruchtst is, nauwgezette klinische monitoring. Minder bekend, maar even frequent voorkomend, moeilijker te herkennen, maar potentieel dodelijker is de bijwerking clozapinegeïnduceerde gastro-intestinale hypomotiliteit (CIGH). Complicaties hiervan zijn onder meer een paralytische ileus, darmischemie of een aspiratiepneumonie. Wij zagen een 61-jarige man die decennialang clozapine gebruikte en veel complicaties ervoer van gastro-intestinale hypomotiliteit, waaronder meermalen een paralytische ileus, darmischemie en meerdere operatieve ingrepen. Aan de hand van de casus bespreken we de klinische aspecten, pathofysiologie, herkenning en behandeling van CIGH. De casus onderstreept het belang van tijdige herkenning en behandeling van clozapinegeïnduceerde gastro-intestinale hypomotiliteit.

Clozapine neemt gezien zijn superieure effectiviteit een belangrijke plaats in bij de behandeling van schizofreniespectrumstoornissen en is een zeer belangrijke behandeloptie bij therapieresistente schizofrenie. Naast zijn belangrijke rol in de behandeling van schizofrenie heeft clozapine veel andere indicaties, onder andere ter behandeling van de schizoaffectieve stoornis en psychotische klachten bij de ziekte van Parkinson.

Het risico op agranulocytose is de bekendste ernstige bijwerking van clozapine. Minder bekend, maar evenveel voorkomend en potentieel dodelijker, zijn ernstige gastro-intestinale complicaties ten gevolge van clozapinegeïnduceerde gastro-intestinale hypomotiliteit (CIGH). Voorbeelden hiervan zijn een paralytische ileus, darmischemie of een aspiratiepneumonie.

In dit artikel bespreken wij een fictieve casus, gebaseerd op onze klinische ervaringen met meerdere patiënten, waarin ernstige complicaties ten gevolge van CIGH zijn opgetreden. Aan de hand van deze casus benadrukken we het belang van adequate kennis over de ernst van de complicaties van CIGH, tijdige herkenning en preventieve behandeling. Daarnaast bespreken we de pathofysiologie en de recente literatuur hierover.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A was een 61-jarige man met een therapieresistente schizofrenie, waarvoor hij reeds enkele decennia clozapine gebruikte. Patiënt had verschillende, ook ernstige abdominale complicaties doorgemaakt: obstipatie, coprostase, een sigmoïdvolvulus waarvoor desufflatie nodig was en hij was zesmaal opgenomen in verband met een paralytische ileus, waarvan driemaal in de drie maanden voorafgaand aan de laatste klinische opname. Tijdens één eerdere opname werd een resectie verricht van de ileocoecale hoek met het aanleggen van een eindstandig ileostoma in verband met ischemie op basis van een dunnedarmvolvulus. Tijdens deze opnames werd de clozapinedosering gehalveerd wegens het tijdelijk staken van roken of werd clozapine helemaal gestaakt wegens koorts bij aanmelding. Later werd de behandeling hervat op geleide van de bloedspiegel. Patiënt meldde zich opnieuw met een ileus op de spoedeisende hulp (SEH). Bij lichamelijk onderzoek werd een cachectische man gezien met een soepele, niet-drukpijnlijke buik met abdominale distensie en een reponibele liesbreuk links. Een CT van het abdomen toonde een ileus met dilatatie van de maag en dunne darm tot en met het stoma. Wegens betrokkenheid van het gehele dunnedarmpakket werd de werkdiagnose paralytische

AUTEURS

Paul C.F. van Haaren, ten tijde van het schrijven basisarts, afd. Psychiatrie, Tergooi MC; thans: aios, Reinier van Arkel, locatie Jeroen Bosch Ziekenhuis, afd. Psychiatrie, Tergooi MC.

Pieter R. Zwanenburg, ten tijde van het schrijven basisarts, afd. Chirurgie, Tergooi MC; thans: basisarts plastische chirurgie, Plastisch Chirurgen Oost-Nederland.

Eduard R. Hendriks, chirurg, afd. Chirurgie, Tergooi MC.

Frank L. Gerritse, psychiater, afd. Psychiatrie, Tergooi MC.

Correspondentie

Paul van Haaren (pcfvanhaaren@gmail.com).

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-2-2022.

citeren

Tijdschr Psychiatr. 2022;64(6):377-381

ileus gesteld; een mechanische ileus op basis van een streng of de liesbreuk werd onwaarschijnlijk geacht. Patiënt werd opgenomen met een in opzet conservatief beleid bestaande uit een nil-per-osbeleid, neus-maagsonde, ruim infuus en correctie van elektrolyten. De psychiater kwam in medebehandeling voor optimalisatie van het medicamenteus beleid, begeleiding van de patiënt ten tijde van opname en bejegeningadviezen. De behandeling met clozapine werd tot nader order gestaakt, waarna patiënt toenemend psychotische symptomen kreeg en meer negatieve symptomen vertoonde. Gezien de frequente opnames van de patiënt in verband met een paralytische ileus vond multidisciplinair overleg plaats tussen de betrokken chirurgen en psychiaters, gericht op preventie van een recidief van paralytische ileus. Er werd besloten de clozapine te staken gezien de sterke anticholinerge werking ervan en te starten met amisulpride. Dit middel heeft in tegenstelling tot clozapine geen direct anticholinerge werking. Doordat verbetering van de paralytische ileus uitbleef ondanks conservatief beleid en staken van clozapine, besloten we tot het opheffen van het ileostoma, om een obstructieve component op stomaniveau uit te sluiten. Postoperatief kreeg patiënt een aspiratiepneumonie waaraan hij overleed.

BESCHOUWING

De langdurige ziektegeschiedenis van de beschreven patiënt, met frequente opnamen wegens een paralytische ileus en de ernstige gastro-intestinale complicaties die bij hem optraden, onderstreept de potentiële ernst van clozapinegeïnduceerde gastro-intestinale hypomotiliteit. Tijdige signalering is derhalve van groot belang om ernstige complicaties te voorkomen, temeer gezien het recidiverende karakter van de complicaties, zoals de ziektegeschiedenis van onze patiënt laat zien. Bovendien hebben symptomen van gastro-intestinale hypomotiliteit een sterk negatief effect op de kwaliteit van

leven (Shirazi e.a. 2016). In de literatuur bestaan sterke aanwijzingen dat adequate behandeling met laxantia een gunstig effect heeft op de motiliteit van de darm en ernstige complicaties kan verminderen dan wel voorkomen (Every-Palmer e.a. 2017a).

Klinische aspecten

Clozapinegeïnduceerde gastro-intestinale hypomotiliteit (CIGH) wordt in de literatuur gedefinieerd als een vertraagde passagetijd door het maag-darmkanaal van ten minste twee standaarddeviaties van de gemiddelde passagetijd bij gezonde personen. CIGH ontstaat ten gevolge van de effecten van clozapine op het enterisch zenuwstelsel en komt bij 50-80% van de gebruikers voor (Every-Palmer e.a. 2016; Every-Palmer & Ellis 2017). In tegenstelling tot de type B-bijwerkingen agranulocytose en myocarditis is CIGH een type A-bijwerking van clozapine en derhalve verklaarbaar door het farmacologisch mechanisme (zie 'pathofysiologie'), voorspelbaar, dosisgerelateerd en potentieel te voorkomen (Every-Palmer e.a. 2016; Edwards & Aronson 2000). De motiliteit van het gehele maag-darmkanaal wordt door clozapine vertraagd (Every-Palmer e.a. 2019). Deze auteurs toonden aan dat bij 82% van de proefpersonen die clozapine gebruikten minstens één orgaan in het maag-darmkanaal was aangedaan en meerdere organen bij 59% van de proefpersonen.

De symptomen ten gevolge van CIGH kunnen we zien als een spectrum, variërend van lichte tot matig ernstige symptomen, zoals dyspepsie en obstipatie, tot ernstige complicaties zoals paralytische ileus, darmischemie en abdominale sepsis (Every-Palmer e.a. 2016). Het frequentst optredende symptoom van CIGH is obstipatie, die bij ongeveer 30% van de clozapinegebruikers voorkomt (Shirazi e.a. 2016). Ernstige complicaties ten gevolge van CIGH zijn gastroparese, aspiratiepneumonie, paralytische ileus, darmobstructie, pseudo-obstructieve ileus, volvulus, darmischemie, toxisch megacolon, peritonitis en sepsis (Shirazi e.a. 2016; Every-Palmer & Ellis 2017).

In een retrospectief cohortonderzoek was de prevalentie van ernstige tot dodelijke complicaties 0,37% met een risico op overlijden van 18% (Every-Palmer & Ellis 2017). Laatstgenoemd cijfer komt overeen met Europese farmacovigilantiedata, waarbij een overlijdensrisico van 18,5% werd vermeld (Tyras e.a. 2021). Mogelijk is bij deze data sprake van onderrapportage; Cohen (2017) rapporteerde een prevalentie van 0,8%. Ter vergelijking: de prevalentie van agranulocytose bij clozapinegebruikers is 0,4% met een sterfterisico van 10%, waarbij deze bijwerking met name in het eerste jaar na start van behandeling voorkomt (Li e.a. 2020).

Patiënten met schizofrenie vertonen, los van clozapinegebruik, meerdere onderhoudende risicofactoren voor een vertraagde gastro-intestinale passage, zoals een sedentaire leefstijl, verminderde vezel- en vochtinname en obesitas (Shirazi e.a. 2016). Algemene risicofactoren voor een ileus bij patiënten met een schizofreniespectrumstoornis zijn vrouwelijk geslacht en het gebruik van opiaten, tricyclische antidepressiva, antihistaminica en anticholinergica (Nielsen & Meyer 2012). Risicofactoren voor ernstige complicaties ten gevolge van CIGH zijn onder andere hogere leeftijd, mannelijk geslacht, hogere clozapinedosis of -spiegel, patiënten in de eerste vier maanden na start van clozapine en een complicatie ten gevolge van CIGH in de voorgeschiedenis (West e.a. 2017).

Naast de specifieke risicofactoren zijn er algemene factoren om rekening mee te houden bij clozapinegebruikers in een ziekenhuissetting. Ten eerste kan een koortsende ziekte een luxerende factor zijn in het ontstaan van een paralytische ileus bij clozapinegebruik. De concentratie van clozapine in plasma kan als gevolg van koorts zeer sterk stijgen ten gevolge van remming van CYP1A2 door het vrijkomen van cytokinen hierbij (De Leon e.a. 2020).

Ten tweede is roken een relevante factor bij clozapinegebruik, aangezien 62% van de patiënten met schizofrenie rookt (De Leon & Diaz 2005). Onafhankelijk van clozapinegebruik leidt staken van roken tot obstipatie (Hajek e.a. 2003). Daarbij valt het inducerende effect van roken op de metabolisatie van clozapine door CYP1A2 weg, leidend tot een hogere clozapinespiegel (Clark e.a. 2018).

Pathofysiologie

Clozapine veroorzaakt gastro-intestinale hypomotiliteit door zijn anticholinerge en antiserotonerge eigenschappen. Antagonisme van gastro-intestinale muscarinerge (M_1 en M_3 -)receptoren, aanwezig op de gladde spiercellen van de darm en de cellen van Cajal, leidt tot een vermindering van neurogene contractie en heeft primair effect op het longitudinaal spierweefsel. Inhibitie van myogene contractie treedt op bij hogere concentraties en vermindert voornamelijk contractie van het circulaire spierweefsel (Every-Palmer e.a. 2017b; Solismaa e.a. 2018). Tevens speelt antagonisme van de serotonerge receptor $5-HT_3$ een belangrijke rol, met als gevolg een vertraagde passagetijd, een verzwakte gastro-

colische reflex en verminderde *compliance* van het colon (Solismaa e.a. 2018; Every-Palmer e.a. 2019). Volgens de eerste groep auteurs verklaart het antiserotonerge effect het verhoogde risico op gastro-intestinale hypomotiliteit bij het gebruik van clozapine in vergelijking met andere antipsychotica.

Vermindering van myogene en neurogene contracties leidt tot een sterke toename van de passagetijd in het gehele maag-darmkanaal. Een onderzoek waarbij men radio-opake markers gebruikte om de gemiddelde passagetijd in het gehele colon te meten middels routinematige buikoverzichtsfoto's toonde een gemiddelde passagetijd van 102 uur ten opzichte van 20-56 uur bij gezonde volwassenen (Southwell e.a. 2009). De passagetijd in het colon toont een correlatie met de clozapinedosering en -spiegel (Every-Palmer e.a. 2016).

Zoals genoemd, beperkt de afname in motiliteit zich niet tot het colon, maar is dit effect in het gehele maag-darmkanaal aanwezig. De maagontledingstijd bij clozapinegebruik is gemiddeld 4,2 uur versus 3 uur voor gezonde personen, voor de dunne darm 9,1 uur versus 4,4 uur en voor het colon 63,5 uur versus 23,5 uur (Every-Palmer e.a. 2019).

De sterk verminderde motiliteit van de darmen leidt tot retentie van gas en feces intraluminaal, waardoor de intraluminale druk toeneemt, de darmperfusie afneemt en de integriteit van de mucosa kan worden doorbroken, waarbij bacteriële translocatie kan optreden, potentieel leidend tot sepsis (West e.a. 2017).

Herkenning

Veel onderzoeken bevelen een routinematige signalering en rapportage van het ontlastingspatroon voor vroegtijdige herkenning van CIGH aan. Herkenning van CIGH wordt echter sterk bemoeilijkt doordat veel patiënten geen enkel symptoom ervaren dat hierop wijst. Zo is de sensitiviteit van zelfrapportage van obstipatie door clozapinegebruikers voor CIGH slechts 19% (Every-Palmer e.a. 2020). Het hanteren van de Rome IV-criteria voor obstipatie, waar ook de *Bristol Stool Chart* in is opgenomen, verhoogt de sensitiviteit naar 48% (Every-Palmer e.a. 2020). De negatief-voorspellende waarde ervan is slechts 37%. Het gevaar bestaat dat behandelars ten onrechte gerustgesteld zijn bij afwezigheid van klachten.

Er zijn meerdere redenen voor deze lage sensitiviteit. Het is aangetoond dat patiënten met een schizofreniespectrumstoornis een verhoogde pijndrempel en -tolerantie hebben en een verminderde fysiologische respons op pijnstimuli (Stubbs e.a. 2015). Dit effect wordt versterkt indien de patiënt meer of ernstigere symptomen ervaart (Stubbs e.a. 2015). Clozapine versterkt dit effect door enerzijds sedatie via antagonisme van histaminereceptoren en verminderde viscerale pijnsensatie via het antagoneren van de $5-HT_2$ -receptor (Shirazi e.a. 2016; Solismaa e.a. 2018). Overige factoren die van invloed kunnen zijn, betreffen verminderde herkenning van fysieke klachten door

cognitieve achteruitgang, de positieve en negatieve symptomen van schizofrenie of het onvermogen om deze klachten adequaat duidelijk te kunnen maken aan hulpverleners (Shirazi e.a. 2016).

We moeten derhalve aannemen dat veel clozapinegebruikers met CIGH geen symptomen hebben of geen klachten (kunnen) uiten en dus niet via screening aan het licht zullen komen. Indien sprake is van een van de volgende symptomen dient men verwijzing naar een SEH te overwegen: matige tot ernstige buikpijn langer durend dan één uur, abdominale distensie, braken, overloopdiarree of bloederige diarree, afwezige darmge-luiden of gootsteengeruis, metabole acidose, hemodynamische instabiliteit, leukocytose of tekenen van sepsis (Every-Palmer e.a. 2020).

Anderzijds is alertheid op clozapinegebruik geboden bij artsen die (psychiatrische) patiënten met gastro-intestinale klachten zien, daar dit een belangrijke etiologische factor kan zijn in het ontstaan van deze klachten.

Preventie en behandeling

Adequate preventie van complicaties ten gevolge van CIGH start met de algemeen geldende leefstijladviezen: voldoende vocht- en vezelname en voldoende lichamelijke activiteit. Daarbij kan men in de medicamenteuze behandeling overwegen de clozapinedosering te verlagen tot de laagste effectieve dosering. Het bepalen van de clozapinespiegel bij koorts, het starten of stoppen met roken of bij het vermoeden van ernstige bijwerkingen is geïndiceerd.

Het kritisch beschouwen van gelijktijdig gebruik van anticholinerge medicatie zoals biperideen, tricyclische antidepressiva en opiaten verdient aanbeveling. Er bestaat geen wetenschappelijke evidentie die een bepaalde behandelstrategie ter voorkoming van CIGH superieur verklaart (Every-Palmer e.a. 2020). Er ontbreken klinische studies naar de effectiviteit van laxantia in het verminderen van ernstige complicaties ten gevolge van CIGH.

Desalniettemin is de prevalentie van CIGH hoog, het risico op ernstige complicaties in het colon is aanzienlijk en signalering en rapportage hebben een lage sensitiviteit. Daarbij zijn signalering en rapportage van het ontlastingspatroon in een ambulante setting vaak moeilijk te operationaliseren. Uit niet-gepubliceerde data komen aanwijzingen naar voren dat de passagetijd in het colon afneemt en de incidentie van ernstige complicaties vermindert na starten van laxantia bij clozapinegebruik (Every-Palmer e.a. 2017a). Op basis hiervan is ons voorstel om, aanvullend op het volgen van de vigerende richtlijn voor clozapinegebruik, laxantia voor te schrijven aan alle clozapinegebruikers, zoals gebruikelijk is bij het voorschrijven van opiaten.

De eerste keus geniet macrogol/elektrolyten, tot drie-maal daags één sachet, zo nodig aangevuld met andere laxantia, zoals magnesiumhydroxide (Every-Palmer e.a. 2020). Psylliumvezels genieten niet de voorkeur aangezien deze ingenomen dienen te worden met veel water

en bij onvoldoende vochtinname obstipatie juist kunnen verergeren. Lactulose heeft als nadelige bijwerkingen buikkrampen en flatulentie.

Bij ernstige, recidiverende gastro-intestinale complicaties van clozapine of ernstige complicaties die zich primair in de dunne darm voordoen, dient het staken van clozapine en een switch naar een ander antipsychoticum te worden overwogen. Een alternatief zou amisulpride kunnen zijn, dat geen directe anticholinerge werking heeft en niet geassocieerd is met het optreden van een ileus (Nielsen & Meyer 2012).

Ondanks de potentieel ernstige bijwerkingen van clozapine dient men in het achterhoofd te houden dat clozapine de effectiefste behandeling voor schizofrenie is. Lichte tot matig ernstige bijwerkingen ten gevolge van CIGH zijn derhalve géén reden tot staken van clozapine. Deze patiënten dient men echter wel nauwgezet te volgen.

CONCLUSIE

Gastro-intestinale hypomotiliteit is een potentieel ernstige en levensbedreigende bijwerking van clozapine die in vele gevallen asymptomatisch verloopt. Wij bevelen preventieve behandeling aan middels laxantia bij patiënten die clozapine gebruiken. Alertheid op clozapinegebruik bij (psychiatrisch) patiënten met gastro-intestinale klachten is geboden. Bij persistente ernstige bijwerkingen van clozapinegeïnduceerde gastro-intestinale hypomotiliteit dient men het switchen of staken van clozapine te overwegen.

LITERATUUR

- Clark SR, Warren NS, Kim G, e.a. Elevated clozapine levels associated with infection: A systematic review. *Schizophr Res* 2018; 192: 50-6.
- Cohen D. Clozapine and gastrointestinal hypomotility. *CNS Drugs* 2017; 31: 1083-91.
- De Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005; 76: 135-57.
- De Leon J, Ruan CJ, Verdoux H, e.a. Clozapine is strongly associated with the risk of pneumonia and inflammation. *Gen Psychiatry* 2020; 33: e100183.
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-9.
- Every-Palmer S, Ellis PM. Clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: a 22-year bi-national pharmacovigilance study of serious or fatal 'slow gut' reactions, and comparison with international drug safety advice. *CNS Drugs* 2017; 31: 699-709.
- Every-Palmer S, Inns SJ, Ellis PM. Constipation screening in people taking clozapine: A diagnostic accuracy study. *Schizophr Res* 2020; 220: 179-86.
- Every-Palmer S, Ellis PM, Nowitz M, e.a. The Porirua Protocol in the treatment of clozapine-induced gastrointestinal hypomotility and constipation: a pre- and post-treatment study. *CNS Drugs* 2017a; 31: 75-85.
- Every-Palmer S, Inns SJ, Grant E, e.a. Effects of clozapine on the gut: cross-sectional study of delayed gastric emptying and small and large intestinal dysmotility. *CNS Drugs* 2019; 33: 81-91.

- Every-Palmer S, Lentle RG, Reynolds G, e.a. Spatiotemporal mapping techniques show clozapine impairs neurogenic and myogenic patterns of activity in the colon of the rabbit in a dose-dependent manner. *Front Pharmacol* 2017b; 8: 1-14.
- Every-Palmer S, Nowitz M, Stanley J, e.a. Clozapine-treated patients have marked gastrointestinal hypomotility, the probable basis of life-threatening gastrointestinal complications: a cross sectional study. *EBioMedicine* 2016; 5: 125-34.
- Hajek P, Gillison F, McRobbie H. Stopping smoking can cause constipation. *Addiction* 2003; 98: 1563-7.
- Kok JDH, Tuinier S, Van der Heijden FMMA, e.a. Ileus tijdens onderhoudsbehandeling met clozapine. *Pharm Weekbl* 2007; 1: 22-4.
- Li XH, Zhong XM, Lu L, e.a. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: A comprehensive meta-analysis of observational studies. *Psychol Med* 2020; 50: 583-94.
- Nielsen J, Meyer JM. Risk factors for ileus in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012; 38: 592-8.
- Shirazi A, Stubbs B, Gomez L, e.a. Prevalence and predictors of clozapine-associated constipation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 1-18.
- Solismaa A, Kampman O, Lyytikäinen LP, e.a. Genetic polymorphisms associated with constipation and anticholinergic symptoms in patients receiving clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2018; 38: 193-9.
- Southwell BR, Clarke MCC, Sutcliffe J, e.a. Colonic transit studies: Normal values for adults and children with comparison of radiological and scintigraphic methods. *Pediatr Surg Int* 2009; 25: 559-72.
- Stubbs B, Thompson T, Acaster S, e.a. Decreased pain sensitivity among people with schizophrenia: A meta-analysis of experimental pain induction studies. *Pain* 2015; 156: 2121-31.
- Tyras S, Wierzchoń K, Jaroszewska A. Cases of clozapine-induced gastrointestinal hypomotility in Europe: Outcomes and fatality risk factors based on EudraVigilance data. *Psychiatry Res* 2021; 300: 2020-1.
- West S, Rowbotham D, Xiong G, e.a. Clozapine induced gastrointestinal hypomotility: A potentially life threatening adverse event. A review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry* 2017; 46: 32-7.