

Syndroom van Ogilvie als bijwerking van clozapine

Gijsbert J. de Bruin, Dirk J. Bac, Eugène P. van Puijenbroek en Johan M. van der Klooster

Clozapine is een antipsychoticum dat gebruikt wordt bij de behandeling van therapieresistente schizofrenie. Veelvoorkomende bijwerkingen zijn maag-darmklachten (bij meer dan 10% van de patiënten), waaronder obstipatie. Wij beschrijven een 28-jarige schizofrene man die tijdens het gebruik van clozapine last kreeg van obstipatie en een opgezette buik gedurende enkele weken. Hij werd acuut opgenomen met een door clozapine geïnduceerd ogilvie-syndroom (acute pseudo-obstructie door een disbalans in de autonome regulatie van de darmtonus). In verband met septische shock en multiorgaanfalen was behandeling op de intensievecareafdeling noodzakelijk. Colonoscopie toonde een ernstige ischemische colitis zonder aanwijzingen voor obstructie of perforatie. Omdat conservatieve behandeling met klysmas, prokinetica en antibiotica onvoldoende effectief bleek, voegden wij het cholinergicum neostigmine aan de behandeling toe. Hierna verbeterde het beeld en was chirurgische interventie niet noodzakelijk. Deze casus illustreert dat bij patiënten die clozapine gebruiken verminderde darmmotiliteit een ernstig probleem kan zijn en dat dit kan leiden tot levensbedreigende complicaties.

Clozapine is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met therapieresistente schizofrenie, dat wil zeggen voor schizofrenie die onvoldoende heeft gereageerd op tenminste twee andere antipsychotica of waarbij andere antipsychotica onbehandelbare neurologische bijwerkingen gaven. Voorts is het middel geïndiceerd voor psychotische aandoeningen bij de ziekte van Parkinson, bij die patiënten bij wie de standaardtherapie heeft gefaald. Bij meer dan 10% van de patiënten die met clozapine worden behandeld treden anticholinerge verschijnselen op, zoals een droge mond en obstipatie. In dit artikel illustreren wij aan de hand van een casus dat obstipatie bij clozapinegebruik niet altijd een onschuldige bijwerking is.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 28-jarige man, werd door zijn huisarts verwezen wegens buikpijn, misselijkheid en braken. Hij had al enige weken een opgezette buik en obstipatie. Zijn voorgeschiedenis vermeldde paranoïde schizofrenie, waarvoor hij werd behandeld met diverse antipsychotica en sinds 16 maanden met clozapine in een dosering tot 500 mg per dag. Verder kreeg hij lorazepam 2,5 mg 1 dd en dexetimide 0,5 mg 1 dd, beide middelen wegens bijwerkingen van de clozapine.

Wij zagen een zieke man met een polsfrequentie van 100 slagen per min, een bloeddruk van 65/40 mmHg, een lichaamstemperatuur van 35,6°C, een verminderde huidturgor en droge slijmvliezen. Onderzoek van hart en longen leverde geen bijzonderheden op. De buik was bol, met spaarzame peristaltiek, diffuse drukpijn en actief spierverset. Bij rectaal toucher voelden wij veel harde ontlasting in de ampul. Het laboratoriumonderzoek

*Sint Franciscus Gasthuis,
afd. Intensive Care, Rotterdam.*

*Drs. G.J. de Bruin, arts in opleiding voor maag-
darm-leverarts (thans: Erasmus MC,
afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Rotterdam).*

Ikazia Ziekenhuis, Rotterdam.

*Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: dr. D.J. Bac,
maag-darm-leverarts (thans: Ziekenhuis Gelderse
Vallei, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Ede).*

*Afd. Intensive Care: drs. J.M. van der Klooster,
internist-intensivist.*

*Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb,
's-Hertogenbosch.*

Dr. E.P. van Puijenbroek, huisarts.

*Contactpersoon: drs. J.M. van der Klooster
(intensivist@xs4all.nl).*

TABEL Laboratoriumuitslagen van patiënt A bij opname

parameter	uitslag (referentiewaarde)
hemoglobine	11,1 mmol/l (8,7-10,5)
hematocriet	0,53 (0,4-0,5)
leukocyten	18,9 x 10 ⁹ /l (4,1-9,4)
staven	35% (0-3)
toxische korreling	ja (nee)
trombocyten	347 x 10 ⁹ /l (120-320)
CRP	85 mg/l (0-9)
glucose	11,1 mmol/l (3,5-5,6)
natrium	142 mmol/l (135-145)
kalium	4,5 mmol/l (3,5- 5,0)
creatinine	214 µmol/l (65-115)
ureum	19,9 mmol/l (2,5-7,5)
bilirubine	25 µmol/l (0-16)
lactaat	2,7 mmol/l (0,5-1,7)
ASAT	38 U/l (0-36 U/l)
ALAT	16 U/l (0-40 U/l)
LDH	421 U/l (0-449)
alkalische fosfatase	137 U/l (0-119)
γ-glutamyltransferase	43 U/l (0-49)

CRP = C-reactieve proteïne; ASAT = aspartaataminotransferase;
ALAT = alanineaminotransferase; LDH = lactaatdehydrogenase.

toonde verhoogde ontstekingsparameters met linksverschuiving en nierfunctiestoornissen (tabel). Een buikröntgenfoto liet uitgezette colonlissen met feces in het gehele colon zien (figuur 1a). Een tweede foto toonde toename van de darmdilataties (figuur 1b).

Patiënt werd opgenomen met als werkdiagnose 'door clozapine geïnduceerd ogilvie-syndroom', gecompliceerd door septische shock en multiorgaanfalen. Het ogilvie-syndroom is een acute pseudo-obstructie door een disbalans in de autonome regulatie van de darmtonus (zie verder). Na afname van bloed voor kweken behandelden wij patiënt met infusie, antibiotica, selectieve darmdecontaminatie met polymyxine, tobramycine en amfotericine B, en met laxantia, klysma's en parenterale voeding. Wegens dreigende uitputting werd patiënt tevens geïntubeerd en mechanisch beademd. Wij staakten de behandeling met clozapine en dexetimide. Omdat klinische verbetering uitbleef, verrichtten wij een colonoscopie om een darmobstructie uit te sluiten. Hierbij werden tekenen gezien van ernstige ischemische colitis, met slijmvliesdefecten, bloedingen en focale necrose in de flexura lienalis (figuur 2). Er werd geen obstructie waargenomen.

In verband met onvoldoende verbetering werd besloten neostigmine toe te dienen via een perfusorompomp. De darmmotoriek kwam weer op gang en enterale sondevoeding kon worden gestart. De algehele conditie van patiënt verbeterde en hij kon na 7 dagen worden gedetu-

beerd. Na 9 dagen ic-behandeling werd hij overgeplaatst naar de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten. In overleg met de psychiater werd hij ingesteld op een ander antipsychoticum: flupentixol (aanvangsdosis 0,5 mg 2 dd). Na 39 dagen verliet hij het ziekenhuis in goede klinische toestand.

BESCHOUWING

In 1948 beschreef Sir William Heneage Ogilvie 2 patiënten die ernstige obstructieverschijnselen kregen met dilatatie van het colon, secundair aan gemetastaseerde kanker die retroperitoneaal was uitgebreid naar de plexus coeliacus.¹ Aangezien er bij dit ziektebeeld geen mechanische obstructie is, staat het ook bekend onder de naam 'acute colonpseudo-obstructie'. Door een disbalans in de autonome regulatie van de darmtonus ontstaat een ernstige motiliteitsstoornis die kan leiden tot ernstige dilatatie met ischemie van het colon en sepsis, met een hoge kans op darmperforatie en overlijden.

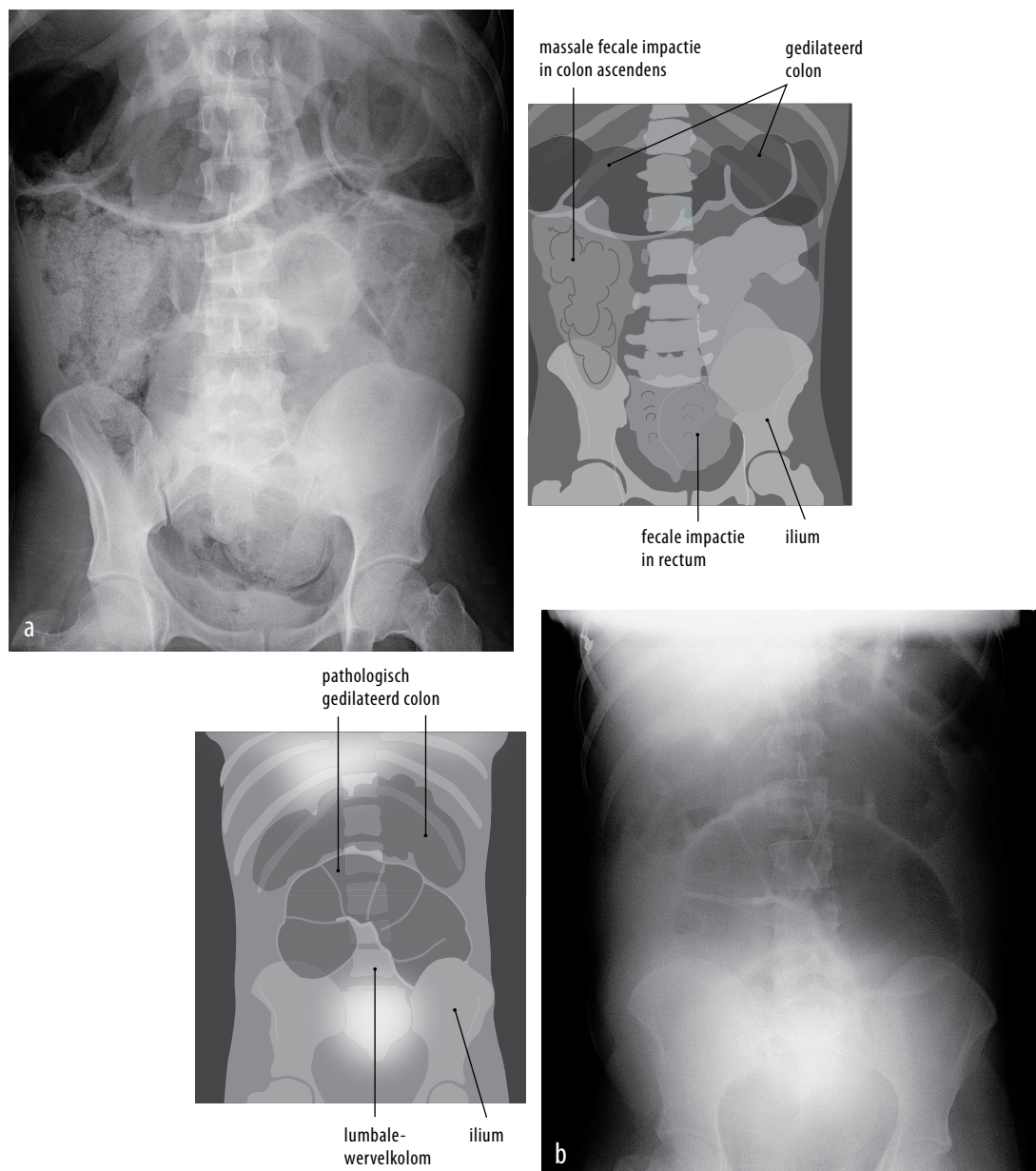
Ogilvie-syndroom is een zeldzame aandoening met diverse oorzaken, waaronder het gebruik van antipsychotica.²

Clozapine. Clozapine is een tricyclisch dibenzodiazepine-derivaat met een zwakke antidopaminerge werking. Hierdoor zijn extrapyramidale bijwerkingen in vergelijking met andere antipsychotica gering. Echter, clozapine heeft sterke noradrenolytische, antihistaminerge en anticholinerge effecten met daarbij passende bijwerkingen, zoals vermindering van de darmmotiliteit, die kan leiden tot obstipatie en andere complicaties, zoals het ogilvie-syndroom.³ Volgens de productinformatie van clozapine zou ileus zeer zelden optreden, namelijk bij minder dan 1:10.000 behandelde patiënten.

In de periode tussen de introductie van clozapine op de Nederlandse markt in 1988 en 1 april 2007 heeft het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb 37 meldingen ontvangen van gastro-intestinale bijwerkingen, variërend van sialorroe tot peritonitis, die mogelijk aan het gebruik van clozapine gerelateerd zijn (<http://www.lareb.nl/bijwerkingen/zoekgeneesmiddel.asp>).

In zeldzame gevallen kunnen de gastro-intestinale bijwerkingen van clozapine zeer ernstig zijn. Er zijn 7 patiënten beschreven bij wie door clozapine geïnduceerde obstipatie een fatale afloop had.⁴⁻¹⁰ Een te hoge clozapineconcentratie in het serum houdt verband met het optreden van anticholinerge bijwerkingen.¹¹ De clozapinedosering kan verlaagd worden bij een spiegel van 500-700 ng/ml. Een spiegel onder 350 ng/ml is subtherapeutisch.¹²

Clozapine wordt nagenoeg volledig gemetaboliseerd door het CYP1A2-leverenzym en daarna uitgescheiden via de urine en de feces.¹³ Er zijn verschillende medicamenten die de clozapinespiegel kunnen verlagen door een indu-

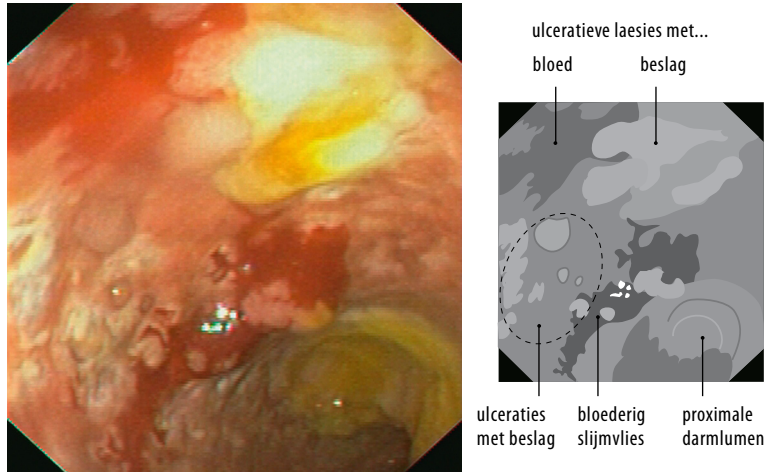


FIGUUR 1 (a) Liggende buikröntgenfoto met uitgezette colonlussen en feces in het colon ascendens en het rectum; (b) verder toegenomen dilatatie met fors uitgezette colonlussen tot 12,5 cm in diameter.

cerende werking op CYP1A2, zoals omeprazol. Ook roken kan de serumconcentratie verlagen. Stoppen met roken kan leiden tot verhoogde clozapinespiegels en zo bijwerkingen initiëren.¹⁴ Onze patiënt rookte ongeveer 10 sigaretten per dag en was tijdens de ziekenhuisopname niet in staat te roken, wat extra bijgedragen zou kunnen hebben tot een verlengd en versterkt anticholinerg effect van clozapine. Tevens leidt sepsis tot een downregulatie

van het CYP1A2-enzym, waardoor de plasmaspiegel van clozapine stijgt indien de inname van dit middel niet wordt gestaakt.^{15,16}

Doordat men het anticholinergisch effect van clozapine als oorzaak ziet voor obstipatie, ligt het voor de hand om patiënten met ernstige complicaties te behandelen met een medicament met cholinerge eigenschappen.¹⁷ In dit tijdschrift is eerder door Koornstra et al. een patiënt met



FIGUUR 2 Endoscopisch beeld van patiënt A ter hoogte van de flexura coli sinistra met tekenen van ernstige ischemische colitis: slijmvliesdefecten, bloedingen en focale necrose.

het ogilvie-syndroom beschreven bij wie behandeling met neostigmine leidde tot een spectaculaire verbetering.¹⁸ Ook onze patiënt had een goede respons op neostigminebehandeling, waardoor een chirurgische interventie om de aangetaste darmdelen te verwijderen achterwege gelaten kon worden.

CONCLUSIE

Deze casus en de beschikbare literatuur illustreren dat ernstige tot levensbedreigende gastro-intestinale bijwerkingen kunnen ontstaan tijdens het gebruik van clozapine. Vaak zijn relatief simpele maatregelen zoals dieet-

adviezen en laxantia genoeg om complicaties ten gevolge van een verminderde darmmotiliteit te voorkomen. Wanneer er sprake is van een ogilvie-syndroom, dient men behandeling met neostigmine te overwegen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 10 juni 2009

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:B437

➤ [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- Ogilvie WH. Large-intestine colic due to sympathetic deprivation: a new clinical syndrome. *BMJ*. 1948;2:671-3.
- Saunders MD, Kimmey MB. Systematic review: acute colonic pseudo-obstruction. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:917-25.
- Young CR, Bowers MB Jr, Mazure CM. Management of adverse effects of clozapine. *Schizophr Bull*. 1988;24:381-90.
- Townsend G, Curtis D. Case report: rapidly fatal bowel ischaemia on clozapine treatment. *BMC Psychiatry*. 2006;6:43.
- Drew L, Herdson P. Clozapine and constipation: a serious issue. *Aust N Z J Psychiatry*. 1997;31:149-50.
- Hayes G, Gibler B. Clozapine-induced constipation. *Am J Psychiatry*. 1995;152:298.
- Theret L, Germaine ML, Burde A. Current aspects of the use of clozapine in the Chalons-sur-Marne Psychiatric Hospital: intestinal occlusion with clozapine. *Ann Med Psychol (Paris)*. 1995;153:474-7.
- Shammi CM, Remington G. Clozapine induced necrotizing colitis. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17:230-2.
- Levin TT, Barret J, Mendelowitz A. Death from clozapine-induced constipation. *Psychosomatics*. 2002;43:71-3.
- Freudenreich O, Goff DC. Colon perforation and peritonitis associated with clozapine. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:950-1.
- De Leon J, Odom-White A, Josiassen RC, Diaz FJ, Cooper TB, Simpson GM. Serum antimuscarinic activity during clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:336-41.
- Kronig MH, Munne RA, Szymanski S, Safferman AZ, Pollack S, Cooper T, et al. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1995;152:179-82.
- Prior TI, GB Baker. Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci*. 2003;28:99-112.

- 14 Zullino DF, Delessert D, Eap CB, Preisig M, Baumann P. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17:141-3.
- 15 Crawford JH, Yang S, Zhou M, Simms HH, Wang P. Down-regulation of hepatic CYP1A2 plays an important role in inflammatory responses in sepsis. *Crit Care Med.* 2004;32:502-8.
- 16 Molen-Eijgenraam M, Blanken-Meijis JTHM, Heeringa M, Grootheest AC. Delirium door stijging van clozapinespiegels tijdens ontstekingsreactie. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2001;145:427-30.
- 17 Van der Spoel JI, Oudemans-van Straaten HM, Stoutenbeek CP, Bosman RJ, Zandstra DF. Neostigmine resolves critical illness-related colonic ileus in intensive care patients with multiple organ failure - a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med.* 2001;27:822-7.
- 18 Koornstra JJ, Klaver NS, ter Maaten JC, Limburg AJ, van der Werf TS. Neostigmine voor de behandeling van acute pseudo-obstructie van het colon (Ogilvie-syndroom). *Ned Tijdschr Geneesk.* 2001;145:586-9.