

het proces plaats te vinden. Soms is stabilisatie door een osteosynthese noodzakelijk. Een fixateur externe heeft dan de voorkeur, omdat bij een interne fixateur door contaminatie van het materiaal de genezing van de infectie bemoeilijkt kan worden.

Pijn in de symfyse regio is de eerste weken post partum een frequent voorkomende klacht. Het is van belang om bij een atypische presentatie of bij aanhoudende dan wel progressieve bekkenklachten ook te denken aan minder vaak voorkomende oorzaken van deze klachten. Gezien het destructieve karakter van osteomyelitis is het van groot belang deze te onderscheiden van andere, veel vaker voorkomende aandoeningen, omdat uitsluiting van adequate therapie kan leiden tot een minder gunstige prognose.

ABSTRACT

Pain in the symphyseal region after parturation: possibly osteomyelitis. – A 29-year-old woman 3 weeks after her first childbirth suffered from atypical and progressive pain in the pelvis, which turned out to be a symptom of osteomyelitis of the pubic bone. She recovered after treatment with antibiotics and 6 weeks' stabilization of the pelvis. Symptoms of osteomyelitis resemble those of pubic osteitis, symphyseal rupture and symphysiolysis. Radiologically, osteomyelitis is characterized by development of infiltrates, cortical involvement and local osteopenia. Isolation of micro-organisms in a bone culture after puncture is regarded as proof of the diagnosis. The treatment is primarily with antibiotics, if abscesses or sequestra develop these should be relieved and/or removed.

LITERATUUR

- ¹ Engelen MJA, Diercks RL, Mensink WFA. Bekkenpijn en zwangerschap. Ned Tijdschr Geneesk 1995;139:1961-4.

- ² Bekkeninstabiliteit. NVOG Standpunt No 5. Utrecht: NVOG; augustus 1996.
- ³ Eskridge C, Longo S, Kwark J, Robichaux A, Begnaud W. Osteomyelitis pubis occurring after spontaneous vaginal delivery: a case presentation. J Perinatol 1997;17:321-4.
- ⁴ Roosmalen J van. Safe motherhood: cesarean section or symphysiotomy? Am J Obstet Gynecol 1990;163(1 Pt 1):1-4.
- ⁵ Berkowitz K, McCaffrey R. Postpartum osteomyelitis caused by group B streptococcus. Am J Obstet Gynecol 1990;163(4 Pt 1):1200-1.
- ⁶ Lischke JH, McCreight PH. Maternal group B streptococcal vertebral osteomyelitis: an unusual complication of vaginal delivery. Obstet Gynecol 1990;76(3 Pt 2):489-91.
- ⁷ Rosenthal RE, Spickard WA, Markham RD, Rhamy RK. Osteomyelitis of the symphysis pubis: a separate disease from osteitis pubis. Report of three cases and review of the literature. J Bone Joint Surg Am 1982;64:123-8.
- ⁸ Lentz SS. Osteitis pubis: a review. Obstet Gynecol Surv 1995;50:310-5.
- ⁹ Kammerer-Doak DN, Cornella JL, Magrina JF, Stanhope CR, Smilack J. Osteitis pubis after Marshall-Marchetti-Krantz urethropepy: a pubic osteomyelitis. Am J Obstet Gynecol 1998;179(3 Pt 1):586-90.
- ¹⁰ Schwartz Z, Katz Z, Lancet M. Management of puerperal separation of the symphysis pubis. Int J Gynaecol Obstet 1985;23:125-8.
- ¹¹ Dhar S, Anderton JM. Rupture of the symphysis pubis during labor. Clin Orthop 1992;283:252-7.
- ¹² Mens JM, Vleeming A, Stoeckart R, Stam HJ, Snijders CJ. Understanding peripartum pelvic pain. Implications of a patient survey. Spine 1996;21:1363-9.
- ¹³ Snow RE, Neubert AG. Peripartum pubic symphysis separation: a case series and review of the literature. Obstet Gynecol Surv 1997;52:438-43.
- ¹⁴ Sexton DJ, Heskestad L, Lambeth WR, McCallum R, Levin LS, Corey GR. Postoperative pubis osteomyelitis misdiagnosed as osteitis pubis: report of four cases and review. Clin Infect Dis 1993;17:695-700.
- ¹⁵ Hoyne U. Osteomyelitis pubis. In: Mead PB, Hager DW, editors. Infection protocols for obstetrics and gynaecology. Montvale, N.J.: Medical Economics publishing; 1992. p. 306-8.

Aanvaard op 7 augustus 2000

Bijwerkingen van geneesmiddelen

Delirium door stijging van clozapinespiegels tijdens ontstekingsreactie

M.VAN DER MOLEN-EIJGENRAAM, J.T.H.M.BLANKEN-MEIJIS, M.HEERINGA EN A.C.VAN GROOTHEEST

Clozapine is een werkzaam antipsychoticum dat in Nederland toegepast wordt bij therapieresistente vormen van schizofrenie. Clozapine wordt gerekend tot de atypische antipsychotica, omdat de kans op extrapiramidale stoornissen kleiner is dan bij andere (typische) antipsychotica. Het toepassingsgebied van clozapine wordt beperkt door het optreden van agranulocytose. Vorig

Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (LAREB), Goudsbloemvallei 7, 5237 MH 's-Hertogenbosch.

Mw.M.van der Molen-Eijgenraam, apotheker; dr.M.Heeringa, medisch bioloog; A.C.van Grootheest, arts.

GGZ Oost Brabant, locatie Huize Padua, Boekel.

Mw.J.T.H.M.Blanken-Meijis, arts.

Correspondentieadres: mw.M.van der Molen-Eijgenraam (m.eijgenraam@lareb.nl).

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

jaar schreef Kahn in dit tijdschrift een uitgebreid overzicht van de atypische antipsychotica en clozapine.¹

De meest voorkomende bijwerkingen van clozapine zijn slaperigheid, moeheid, duizeligheid, hoofdpijn, speekselvloed, gewichtstoename en tachycardie. Vooral in het begin van de therapie of bij te snelle dosisverhoging kunnen anticholinerge verschijnselen optreden, zoals droge mond, accommodatiestoornissen, mydriasis en orthostatiese hypotensie.^{2,3} Clozapine wordt gemetaboliseerd via cytochroom P450-1A2 en -3A4 tot de metabolieten desmethylclozapine en clozapine-N-oxide.⁴ Gebruik van

SAMENVATTING

De Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (LAREB) ontving in de periode januari 1999-mei 2000 5 meldingen van clozapine-intoxicatie, toegeschreven aan een ontstekingsreactie. De meldingen betroffen alle schizofrene mannen van 63, 54, 41, 45 en 42 jaar. Het optreden van de spiegelstijging tijdens de ontsteking en het herstel van de spiegel na verdwijnen van de ontsteking wijzen in de richting van een causale relatie. Andere verklaringen voor het gelijktijdig optreden van ontsteking en spiegelstijging van clozapine werden niet gevonden. Er was een 3- tot 5-voudige spiegelstijging ten opzichte van de voor de patiënt gebruikelijke clozapinespiegels; bij één patiënt trad zelfs een 10-voudige stijging op. Bij 3 van de 5 patiënten ging de stijging gepaard met een delirium. Waarschijnlijk betreft het hier een toxisch anticholinerg delirium, een intoxicatieverschijnsel van clozapine. Indien bij een patiënt een ontstekingsreactie optreedt tijdens gebruik van clozapine, dient de arts rekening te houden met de mogelijkheid van een clozapine-intoxicatie, zich uitend in een delirium. Door bepaling van de clozapinespiegels tijdens de ontsteking en dosering van clozapine op geleide van de spiegels kunnen nadelige effecten voor de patiënt voorkomen worden.

geneesmiddelen die deze isoënzymen remmen, zoals cimetidine en fluvoxamine, kunnen leiden tot een aanzienlijke stijging van de plasmaspiegels van clozapine, tot meer dan 10 maal de oorspronkelijke waarde in geval van fluvoxamine.⁵ Naast geneesmiddelen kunnen componenten in voedings- of genotsmiddelen, en pathofysiologische processen het metabolisme van geneesmiddelen beïnvloeden.⁶⁻⁸

Een clozapine-intoxicatie kan zich uiten in stoornissen van het centrale zenuwstelsel, zoals verwardheid, convulsies, delirium en coma. Deze verschijnselen worden veroorzaakt door sterk toegenomen anticholinerge effecten.

De Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (LAREB) registreert en onderzoekt in Nederland in opdracht van de overheid meldingen van vermoede geneesmiddelbijwerkingen. In de periode januari 1999-mei 2000 ontving Stichting LAREB 5 meldingen van op clozapine ingestelde patiënten bij wie een ontstekingsreactie gepaard ging met toxische clozapinespiegels en een delirium (tabel). Hier volgt een beschrijving van de ziektegeschiedenissen.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een 63-jarige schizofrene man, bekend wegens chronische obstructieve longziekte (COPD), gebruikte van 1993 tot 1997 clozapine. De comedicaatie bestond uit lorazepam en oxazepam. De bloedspiegels van deze patiënt varieerden van 150 tot 350 µg/l clozapine en van 100 tot 200 µg/l desmethylclozapine, bij een dosering van 200 tot 350 mg per dag. In het betreffende psychiatrisch ziekenhuis werd voor zowel clozapine als desmethylclozapine een therapeutisch gebied gehanteerd van 100-600 µg/l. In 1995 en 1996 trad 3 maal een luchtweginfectie op met koorts. Tijdens deze perioden bleken de spiegels van clozapine en de actieve metaboliet desmethylclozapine sterk verhoogd. Tijdens de eerste periode ontstond na een dag met meer hoesten en meer benauwd-zijn, binnen enkele uren een beeld met verminderd bewustzijn en desoriëntatie in tijd, plaats en persoon. Een gesprek was niet mogelijk, patiënt kon de aan-

dacht niet concentreren. Hij was tachypnoïsch en gebruikte de hulpademhalingspijpen. Over alle longvelden werden bronchitische geruisen gehoord met een sterk verlengd expirium. Er bestond cyanose. De temperatuur bedroeg 38,7°C. Bij dit beeld werd een clozapinespiegel gemeten van 1953 µg/l en een desmethylclozapinespiegel van 588 µg/l, waarop het clozapinegebruik gestaakt werd. Het delirium verdween daarna geleidelijk in 3 dagen. Patiënt werd behandeld met een kuur amoxicilline. Tijdens de volgende twee luchtweginfecties waren de hoogst gemeten clozapinespiegels respectievelijk 835 µg/l en 675 µg/l. De daarbij gemeten desmethylclozapinespiegels waren respectievelijk 265 µg/l en 285 µg/l. Bij deze twee infecties bleef de psychische toestand van patiënt stabiel. Telkens werd op basis van het klinische beeld de toediening van clozapine tijdelijk gestaakt. Na enkele dagen keerde de clozapinespiegel terug naar normale waarden. Vanwege de variabele bloedspiegels werd de therapie begin 1997 gewijzigd in olanzapine.

Patiënt B, een 54-jarige schizofrene man, werd sinds enige jaren behandeld met clozapine in doseringen variërend van 500 tot 700 mg per dag. Ten tijde van het optreden van de spiegelstijging gebruikte de patiënt 700 mg per dag. Daarnaast gebruikte hij dagelijks omeprazol, ascorbinezuur, lactulose, bisacodyl, acenocoumarol, diazepam, haloperidol, lorazepam, levomepromazine en promethazine. Bij deze patiënt varieerden de bloedspiegels van 250 tot 500 µg/l clozapine en van 250 tot 600 µg/l desmethylclozapine. Na frequent en veel braken ten gevolge van oesofagitis ontstond een aspiratiepneumonie met temperatuurverhoging (38,1°C). De thoraxfoto liet diffuse, waarschijnlijk interstitiële longafwijkingen in beide longvelden zien met infiltratieve afwijkingen, dat is een beeld dat past bij aspiratie van maagzuur. De patiënt werd behandeld met amoxicilline-clavulaanzuur. Tijdens dit beeld bestond een ernstig delirium. Het clozapinegebruik werd direct gestaakt en de bloedspiegels werden bepaald. Er was een sterke spiegelstijging tot 1580 µg/l clozapine en 1095 µg/l desmethylclozapine. Na 2 dagen was het delirium verdwenen. De spiegels waren op dat moment 405 µg/l clozapine en 460 µg/l desmethylclozapine, waarop de behandeling met clozapine werd hervat. Na 3 maanden toonde de thoraxfoto geen afwijkingen meer.

Patiënt C, een 41-jarige schizofrene man, werd sinds een half jaar behandeld met clozapine 600 mg per dag. De clozapinespiegels van deze patiënt varieerden van 120 tot 200 µg/l. Desmethylclozapinespiegels werden niet bepaald. Als comedicaatie werd lorazepam gebruikt. Patiënt had buikklachten en koorts (39,1°C). Bij de anamnese viel op dat hij zijn zinnen niet kon afmaken. Hij gaf aan dat het denken hem veel moeite kostte. Er bestonden een aandacht- en een denkstoornis. De clozapinespiegel was 630 µg/l. Het delirium en de relatief sterk ver-

Gegevens van 5 schizofrene patiënten die clozapine gebruikten en die een spiegelstijging doormaakten tijdens een infectie

patiënt; geslacht; leeftijd	infectie	tem- pera- tuur (in °C)	clozapinespiegel		delirium
			zonder infectie*	met infectie	
A; m; 63	luchtweginfectie	38,7	150-350	1 953	ja
B; m; 54	aspiratiepneumonie	38,1	250-500	1 580	ja
C; m; 41	appendicitis	39,1	120-200	630	ja
D; m; 45	appendicitis	38,4	200-250	1 080	nee†
E; m; 42	wondinfectie	.	200-400	945	nee†

*Referentiewaarde: 100-600 µg/l.

†Delirium niet herkend.

hoogde spiegel waren aanleiding voor het tijdelijk stoppen van de clozapine. Patiënt werd met het vermoeden van een appendicitis naar de chirurg verwezen. Gezien zijn klinische beeld werd hij in eerste instantie conservatief behandeld. Na behandeling keerde de clozapinespiegel terug naar de voor deze patiënt normale waarde. Na enkele weken volgde appendectomie. De diagnose 'appendicitis' werd bevestigd door pathologisch onderzoek ('De appendix toont in het door bind- en vetweefsel geoblitereerd lumen, in de wand en in de serosa verspreid rondkernig ontstekingsinfiltraat. In de serosa focaal zeer vele histiocyten. Het beeld past bij een late fase van een door-gemaakt ontstekingsproces').

Patiënt D, een 45-jarige schizofrene man, gebruikte sinds minstens 3 jaar clozapine. Daarnaast gebruikte hij iedere dag lorazepam, oxazepam en perfenazine. Bij deze patiënt varieerden de bloedspiegels van 200 tot 250 µg/l clozapine en 150 tot 200 µg/l desmethylclozapine, bij een dosering van 275 mg per dag. Omdat hij sinds enige dagen klachten had van buikpijn, koorts (38,4°C), braken en diarree en er een palpabele weerstand rechts in de onderbuik was, werd hij met het vermoeden van een appendiculair infiltraat verwezen naar de chirurg. Op het moment van verwijzen waren er geen aanwijzingen voor een delirium. Bij opname werd 455 µg/l clozapine en 240 µg/l desmethylclozapine bepaald. Patiënt werd conservatief behandeld. In de daaropvolgende dagen ontstond een niet nader omschreven verslechtering van zijn toestand. Twee dagen na opname waren de clozapine- en desmethylclozapinespiegels respectievelijk 1080 en 460 µg/l. Na dosisverlaging van clozapine herstelde de patiënt snel zonder verdere complicaties. De clozapinespiegel was na 11 dagen gedaald tot 170 µg/l. Na enkele maanden werd een appendectomie à froid verricht. Bij operatie bleek echter nog een ontstekingsstumor aanwezig. Pathologisch onderzoek toonde een appendix met uitgebreide recidiverende, fibroserende, peri-appendicitis met reuzencelreactie, mogelijk na een eerdere ruptuur. In de appendix zelf bevond zich geen actieve ontsteking meer.

Patiënt E, een 42-jarige man met diabetes, werd sinds 4 jaar behandeld met onder meer clozapine 600 mg per dag vanwege een schizoaffectieve stoornis en een 'borderline'-persoonlijkheidsstoornis. Zijn overige dagelijkse medicatie bestond uit dehydrobenzperidol, gewone en isofane insuline, lorazepam, lorazepam, alprazolam, omeprazol, cisapride, antacidumsuspensie, oxybutynine en paroxetine. Patiënt was ingesteld op een clozapinespiegel variërend tussen 200 en 400 µg/l bij een desmethylclozapinespiegel van 150 tot 200 µg/l. Drie dagen na een automutilatie presenteerde de patiënt zich met rafelige, ernstig ontstoken snijwonden bij de achillespezen. Hij werd behandeld met een kuur flucloxacilline. De volgende dag werd een clozapinespiegel gemeten van 945 µg/l bij een desmethylclozapinespiegel van 485 µg/l. Een delirium kon bij deze patiënt niet worden onderscheiden van het onderliggende, sterk wisselende, psychiatrische ziektebeeld. De clozapine werd gedurende één etmaal gestaakt, en daarna hervat, vervolgens werden de bloedspiegels na 9 dagen opnieuw bepaald. De clozapinespiegel bedroeg toen 475 µg/l, de desmethylclozapinespiegel 275 µg/l. Na 4 weken waren de wonden bij deze diabetespatiënt gesloten.

BESCHOUWING

Causaliteit. Een causale relatie tussen delirium en een snelle stijging van de clozapinespiegels is aannemelijk. Een delirium kan door vele lichamelijke aandoeningen (waaronder infecties, koorts) en een groot aantal geneesmiddelen worden teweeggebracht. Van alle genees-

middelen zijn de anticholinerg werkzame middelen de meest gerapporteerde oorzaak van een delirium.^{9 10} Bij een delirium kunnen alle aspecten van het psychische functioneren aangedaan zijn (patiënt A en B), vaak echter treedt niet het volledige beeld op (patiënt C). De oorzaak is meestal multifactorieel. Bij patiënt B zou de ernstige longontsteking bijgedragen kunnen hebben aan het ontstaan van het delirium. Naast clozapine gebruikten enkele patiënten ook nog andere geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (patiënt B: levomepromazine en promethazine; patiënt D: perfenazine en patiënt E: oxybutynine en paroxetine). Het verminderen en het verdwijnen van het delirium bij het normaal worden van de clozapinespiegels doen een oorzakelijk verband vermoeden.

Een oorzakelijk verband tussen clozapine-intoxicatie en infectie dan wel ontstekingsreactie in de beschreven ziektegeschiedenissen is eveneens aannemelijk. De clozapinespiegels vertoonden een aanzienlijke stijging kort na het ontstaan van de eerste ziekteverschijnselen. Voor en na het intercurrente ziektebeeld was er bij alle patiënten een stabiele uitgangssituatie. Bij een bepaalde dagdosis clozapine bereikten zij een relatief constante spiegel, die zich binnen het therapeutisch gebied bevond. Ook het opnieuw stijgen van de clozapinespiegel (patiënt A) bij een herhaalde ontsteking kan op een oorzakelijk verband duiden. Andere mogelijke oorzaken voor het optreden van dergelijke snelle spiegelstijgingen werden niet gevonden.

Onderdiagnostiek. De beschreven waarnemingen zijn een selectie uit meerdere overeenkomstige ziektegeschiedenissen binnen een psychiatrisch ziekenhuis. Sinds het optreden van het eerste delirium bij patiënt A, paste het ziekenhuis zijn beleid aan en werden bij alle clozapinegebruikers tijdens een vermoedelijke infectie en koorts nauwgezet de clozapinespiegels gevolgd. Ten gevolge van dit actieve beleid nam men herhaaldelijk soortgelijke ziektegeschiedenissen waar. Mogelijk duidt dit op een hoge incidentie. Toch is stijging van de clozapinespiegel en delirium tijdens een ontstekingsproces tot op heden niet beschreven in de literatuur. Er is dan ook mogelijk onderdiagnostiek. Dit is verklaarbaar, aangezien bloedspiegels niet bij alle clozapinegebruikers worden bepaald. Ook wanneer clozapinespiegels wel worden bepaald, gebeurt dit vaak met langere tussenpozen, waardoor een voorbijgaande spiegelstijging tijdens een periode van ontsteking gemist kan worden. Daarnaast kunnen de intoxicatieverschijnselen worden toegeschreven aan de infectieverschijnselen of aan het onderliggend psychiatrisch ziektebeeld, waardoor de diagnose 'delirium' wordt gemist.¹¹ Deze situatie kan met name optreden wanneer de behandeling van somatische aandoeningen niet plaatsvindt in samenwerking met de betrokken psychiater. Zelfs wanneer het delirium herkend wordt en tevens verhoogde clozapinespiegels gemeten worden, is het de vraag of de causale relatie gelegd wordt tussen de ontstekingsreactie en de clozapine-intoxicatie.

Mechanisme. Het ontstaan van delirium als gevolg van snelle stijging van clozapinespiegels is mechanistisch

te verklaren. Delirium is een bekend intoxicatieverschijnsel van clozapine en kan worden verklaard door de toegenomen anticholinerge effecten op het centrale zenuwstelsel bij toxische spiegels.¹² Het mechanisme van de hier beschreven spiegelstijgingen van clozapine tijdens infectie is niet bekend. Eén van de mogelijke verklaringen is beïnvloeding van het cytochroom P450-enzymstelsel, dat betrokken is bij de afbraak van geneesmiddelen. Clozapine wordt gemetaboliseerd met behulp van het enzym cytochroom P450-1A2 en -3A4.¹³⁻¹⁵

Dierexperimentele onderzoeken tonen aan dat zowel infecties als een geïsoleerde, door endotoxine geïnduceerde koortsreactie de hoeveelheid en de activiteit van cytochroom P450 kunnen remmen. Ook van verschillende cytokinen, waaronder interleukine-1 en interferon, is aangetoond dat ze de hoeveelheid en de activiteit van cytochroomenzymen doen dalen.¹⁶⁻¹⁹ Deze inhibitie van het cytochroom-P450-metabolisme leidt via een verminderde eliminatie tot verhoging van spiegels van geneesmiddelen. Eén van de onderzoeken toont inderdaad aan dat de klaring van fenacetine door cytochroom P450-1A2 sterk afneemt bij zowel infectie als bij door endotoxine geïnduceerde koorts.²⁰ Ook bij mensen is inmiddels aangetoond dat door endotoxine geïnduceerde koorts de klaring van onder andere theofylline binnen enkele uren aanzienlijk kan verminderen, waarbij de plasmaspiegel stijgt. Theofylline wordt evenals clozapine voornamelijk door cytochroom P450-1A2 gemetaboliseerd.²¹ Hieruit kan worden afgeleid dat de waargenomen spiegelstijgingen van clozapine tijdens een periode van infectie mogelijk worden veroorzaakt door een tijdelijk sterk verminderd clozapinemetabolisme. Nader onderzoek is noodzakelijk om meer inzicht te verkrijgen in het achterliggend werkingsmechanisme van dit verschijnsel.

CONCLUSIE

De beschreven ziektegeschiedenissen laten zien dat infectie tijdens gebruik van clozapine gepaard kan gaan met een sterke spiegelstijging van clozapine en met delirium. Waarschijnlijk betreft het hier een anticholinerg delirium, een bekend intoxicatieverschijnsel van clozapine. Indien infectie optreedt tijdens gebruik van clozapine, dient de arts rekening te houden met de mogelijkheid van een clozapine-intoxicatie, zich uitend in een delirium. Het direct staken van clozapinetoediening op geleide van het klinische beeld en het bepalen van de clozapinespiegels zijn in dergelijke situaties van groot belang om nadelige gevolgen voor de patiënt te kunnen beperken.

ABSTRACT

Delirium due to rise of clozapine levels during an inflammatory reaction. – Between January 1999 and May 2000, the Netherlands Pharmacovigilance Foundation LAREB received five reports of patients with clozapine intoxication attributed to inflammation. The reports all concerned men with schizophrenia, aged 63, 54, 41, 45 en 42 years. The occurrence of increased clozapine levels during inflammation, and normalisation after

recovery, strongly suggest a causal relationship. No other possible explanations were found. A three to five-fold increase occurred in most instances, but one patient experienced a ten-fold increase compared with the basal levels of clozapine. Three of the patients developed a delirium as an intoxication symptom, probably due to anticholinergic effects on the central nervous system. In case of an inflammatory reaction in patients on clozapine treatment, the physician should be aware of the possibility of clozapine intoxication and delirium. Measuring clozapine levels during infection and dosing based on these levels can minimise the adverse effects of clozapine intoxication.

LITERATUUR

- Kahn RS. Atypische antipsychotica. Ned Tijdschr Geneesk 2000; 144:1627-30.
- Loonen AJM, Timmerman L. Het onderscheid tussen symptomen en bijwerkingen. De theorie van de nieuwe antipsychotica. Pharm Weekbl 1999;134:1222-8.
- Farmacotherapeutisch kompas 2000/2001. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen; 2000. p. 83-97.
- Touw DJ. Metabolisme van clozapine. Pharm Weekbl 1995;130:256-62.
- Heeringa M, Beurskens R, Schouten W, Verduijn MM. Elevated plasma levels of clozapine after concomitant use of fluvoxamine. Pharm World Sci 1999;21:243-4.
- Baede-van Dijk PA, Graeff PA de, Lekkerkerker JFF. De rol van cytochroom-P450-enzymen bij geneesmiddeleninteracties. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:2607-11.
- Stolk LML, Boersma HH. Voeding en het metabolisme van geneesmiddelen. Pharm Weekbl 1999;134:1254-9.
- Levy M. Role of viral infections in the induction of adverse drug reactions. Drug Saf 1997;16:1-8.
- Lipowski ZJ. Delirium: acute confusional states. New York: Oxford University Press; 1990. p. 229-65.
- Mort JR. Drug induced delirium. SDJ Med 1996;49:104-5.
- Brown MB, Hachinski VC. Acute confusional states, amnesia, and dementia. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 1994. p. 139-41.
- Carter GL, Dawson AH, Lopert R. Drug-induced delirium. Incidence, management and prevention. Drug Saf 1996;15:291-301.
- Pirmohamed M, Williams D, Madden S, Templeton E, Park BK. Metabolism and bioactivation of clozapine by human liver in vitro. J Pharmacol Exp Ther 1995;272:984-90.
- Touw DJ, Breimer DD. Het cytochroom P450-enzymstelsel. Een familie van acties, reacties en interacties. Deel I. Pharm Weekbl 1997;132:948-63.
- Touw DJ. Voetangels en klemmen voor de farmacotherapeut. Pharm Weekbl 1999;134:1231-5.
- Renton KW. Hepatic drug metabolism and immunostimulation. Toxicology 2000;142:173-8.
- Armstrong SG, Renton KW. Mechanism of hepatic cytochrome P450 modulation during Listeria monocytogenes infection in mice. Mol Pharmacol 1993;43:542-7.
- Monshouwer M, Witkamp RF, Nijmeijer SM, Leengoed LA van, Verheijden JH, Miert AS van. Infection (Actinobacillus pleuropneumoniae)-mediated suppression of oxidative hepatic drug metabolism and cytochrome P450A mRNA levels in pigs. Drug Metab Dispos 1995;23:44-7.
- Kihara T, Toda A, Umesue I, Ono N, Shigematsu H, Soeda S, et al. Effect of interleukin 1 beta-induced fever on hepatic drug metabolism in rat. Xenobiotica 1998;28:559-69.
- Kokwaro GO, Glazier AP, Ward SA, Breckenridge AM, Edwards G. Effect of malaria infection and endotoxin-induced fever on phenacetin O-deethylation by rat liver microsomes. Biochem Pharmacol 1993;45:1235-41.
- Shedlofsky SI, Israel BC, Tosheva R, Blouin RA. Endotoxin depresses hepatic cytochrome P450-mediated drug metabolism in women. Br J Clin Pharmacol 1997;43:627-32.

Aanvaard op 5 januari 2001