

Een clozapinegebruiker met paralytische ileus: een complexe interactie tussen clozapine, fluvoxamine en carbamazepine



Geke van Weringh, ziekenhuisapotheker OLVG

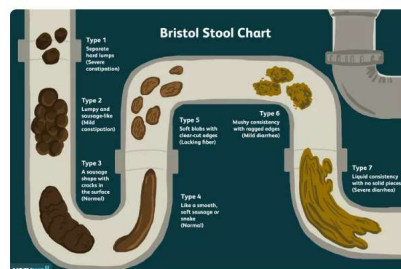


Beter in Amsterdam



Clozapine en obstipatie

- Komt vaak voor: bij ongeveer 30% van de patienten
- 3x zo vaak bij clozapine als bij andere antipsychotica
- Indien onbehandeld: levensbedreigende complicaties zoals paralytische ileus (darmafsluiting) en colonperforatie met hoge mortaliteit
- Preventie: navraag naar het ontlastingspatroon letten op comedicaatie (anticholinergica)
- Behandeling obstipatie: macrogol/electrolyten (preventief?)



Pagina 2



Casus

- 42-jarige patiënt met schizo-affectieve stoornis (psychotisch, stemmingswisselingen, geagiteerd en agressief)
- Afgelopen 20 jaar diverse keren opname in GGz
- Opnieuw ingesteld op clozapine in 2019
- Ondanks intensieve behandeling met clozapine, haloperidol, valproïnezuur en tweewekelijkse ECT-sessies: geen verbetering
- Daarom besloten om valproïnezuur te vervangen door carbamazepine
- Co-medicatie: memantine, glycopyrronium, lactulose + zonodig lorazepam en droperidol

Pagina 3



Clozapine en carbamazepine is een ongelukkige combinatie

ClozapinePluswerkgroep: *relatieve contra-indicatie*

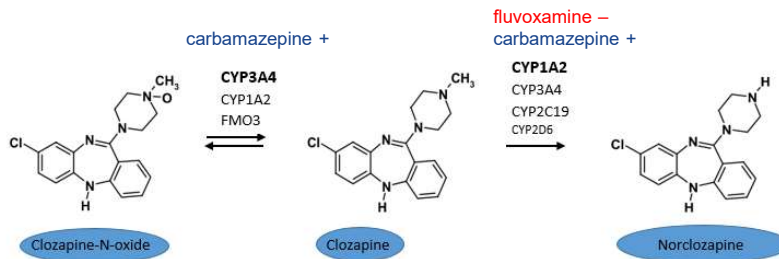
1. verhoogd risico op agranulocytose: intensieve monitoring vereist
2. vanwege CYP450-inductie door carbamazepine daalt de clozapinespiegel ongeveer een factor 2.

Psychiater besluit "preventief" te behandelen met fluvoxamine (CYP1A2-remmer)

Pagina 4



clozapine metabolisme



- fluvoxamine remt de omzetting van clozapine naar norclozapine
- carbamazepine induceert de omzetting van clozapine naar norclozapine

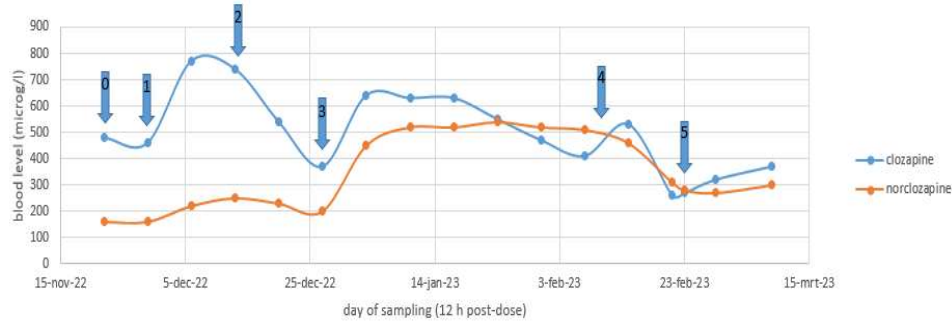
Pagina 5

Casus

- patiënt knapt enorm op na toevoeging carbamazepine coöperatief, vriendelijk in contact
- 2 maanden later: opname in OLVG met ileus conservatief behandeld met klysma's patient kon een dag later terug naar Arkin clozapine gecontinueerd, met een intensief laxantia schema carbamazepine dosering opgehoogd
- bij eerstvolgende medicatiereview spiegels geanalyseerd

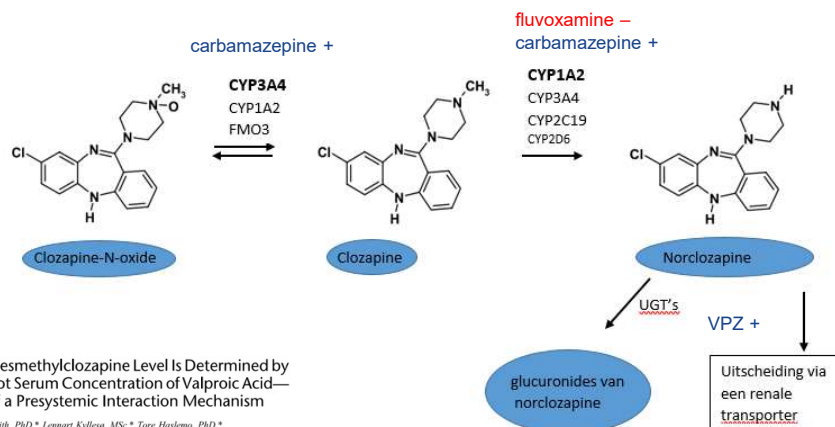
Pagina 6

clozapine en norclozapine spiegels



- Pijl 0 – “baseline” spiegel op 600 mg clozapine + valproïnezuur
- Pijl 1 – additie fluvoxamine 25 mg, dosering clozapine naar 500 mg
- Pijl 2 – toevoeging carbamazepine, valproïnezuur STOP
- Pijl 3 – ophoging fluvoxamine naar 50 mg en clozapine naar 550 mg
- Pijl 4 – opname in OLVG met paralytische ileus, daarna ophoging carbamazepine
- Pijl 5 – heropname in OLVG met verdenking paralytische ileus

Waarom zijn de norclozapine spiegels zo toegenomen?



Reduction in *N*-Desmethylclozapine Level Is Determined by Daily Dose But Not Serum Concentration of Valproic Acid—Indications of a Presystemic Interaction Mechanism

Robert L. Smith, PhD,* Lennart Kyllös, MS,* Tore Haslemo, PhD,*
Ole Andreas Andreassen, MD, PhD,† and Espen Molden, PhD*‡

Ther Drug Monit • Volume 41, Number 4, August 2019

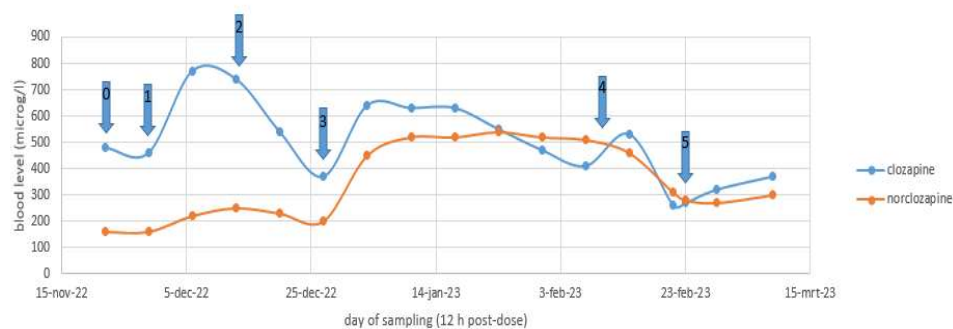
Welke mechanismen hebben een rol gespeeld?

- Antagonisme van de muscarine3-receptor door M3-antagonist clozapine
- Antagonisme van de muscarine3-receptor door partieel M3-agonist norclozapine
- Agonisme van de delta-opioid receptor door norclozapine

Pagina 9

olvg⁺
een santeor
ziekenhuis

clozapine en norclozapine spiegels



- Pijl 0 – “baseline” spiegel op 600 mg clozapine + valproïnezuur
 Pijl 1 – additie fluvoxamine 25 mg, dosering clozapine naar 500 mg
 Pijl 2 – toevoeging carbamazepine, valproïnezuur STOP
 Pijl 3 – ophoging fluvoxamine naar 50 mg en clozapine naar 550 mg
 Pijl 4 – opname in OLVG met paralytische ileus, daarna ophoging carbamazepine
 Pijl 5 – heropname in OLVG met verdenking paralytische ileus

olvg⁺
een santeor
ziekenhuis

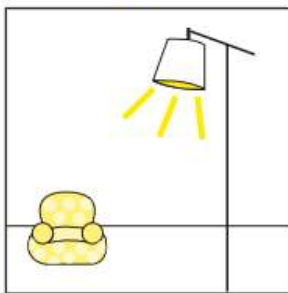
Welke mechanismen hebben een rol gespeeld?

- Antagonisme van de muscarine3-receptor door M3-antagonist clozapine
- **Antagonisme van de muscarine3-receptor door partieel M3-agonist norclozapine**
- Agonisme van de delta-opioid receptor door norclozapine

Pagina 11

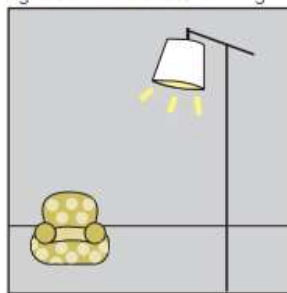
olvg⁺
een santeor
ziekenhuis

FULL AGONIST --
light is at its brightest



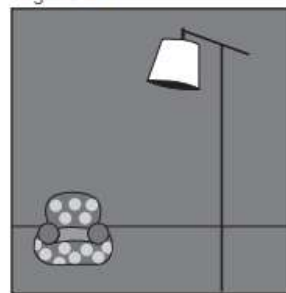
A

PARTIAL AGONIST --
light is dimmed but still shining



B

NO AGONIST --
light is off



C

Stahl's essential pharmacology

Welke mechanismen hebben een rol gespeeld?

- Antagonisme van de muscarine3-receptor door M3-antagonist clozapine
- Antagonisme van de muscarine3-receptor door partieel M3-agonist norclozapine
- **Agonisme van de delta-opioid receptor door norclozapine**

Pagina 13



Table 4. Pharmacological actions of clozapine and norclozapine at receptors.

Receptor	Clozapine	pK _i	pEC ₅₀	Norclozapine	pK _i	pEC ₅₀
D ₂	Antagonist	7.1		Partial agonist	7.2	
D ₃	Antagonist	7.1		Partial agonist	6.8	
5HT _{1A}	Agonist		6.6	Agonist		6.3
5HT _{2A}	Inverse agonist	8.0		Inverse agonist	8.1	
5HT _{2C}	Inverse agonist	7.4		Inverse agonist	7.7	
M ₁	Antagonist	7.8		Partial agonist		7.3
M ₂	Partial agonist		6.2	Partial agonist		6.5
M ₃	Antagonist	8.2		Antagonist / partial agonist	6.8	6.5
M ₄	Partial agonist		7.4	Agonist		6.9
M ₅	Antagonist	7.5		Agonist		7.6
H ₁	Antagonist	9.8		Antagonist	8.1	
δ opioid	Agonist		5.9	Agonist		7.2

For each point change in pK_i and pEC₅₀, there is a 10-fold change in affinity and plasma concentration, respectively. 5HT, serotonin; D, dopamine; H, histamine; M, muscarinic; pEC₅₀, log[EC₅₀], where EC₅₀ is the plasma concentration required to achieve 50% maximal effect; pK_i, -log[K_i], where K_i is the binding affinity of the inhibitor.

Bailey et al. Ther Adv Psychopharmacol 2015; 5: 256-262

Conclusies

- Het effect van norclozapine op de opiaat receptor moet verder worden onderzocht
- Zowel de absolute hoeveelheid norclozapine als de clozapine/norclozapine ratio lijken een rol te spelen bij het optreden van obstipatie
- Eerste report van clozapine/norclozapine ratio in relatie tot obstipatie

Pagina 15



met dank aan:

- Leonieke van Koolwijk, psychiater Arkin
- Prof. dr. Lieuwe de Haan, psychiater AUMC
- Prof. dr. Daan Touw, ziekenhuisapotheker UMCG
- Dr. Mariken de Koning, psychiater en senior onderzoeker Arkin

THERAPEUTIC ADVANCES in
Psychopharmacology

Case Report

Paralytic ileus in a patient on clozapine therapy showing an inverted clozapine/norclozapine ratio after switching valproic acid to carbamazepine: a case report

Ther Adv Psychopharmacol
2024, Vol. 14, 1-8
DOI: 10.1177/
20451253241255487
© The Author(s), 2024.
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-
permissions

Geke van Weringh , Leonieke van Koolwijk, Lieuwe de Haan, Daan J. Touw and Mariken B. de Koning

Pagina 16

