

Standaard laxantia ter preventie van paralytische ileus bij clozapine?

Elk schot is geen eendvogel

S.R.T. Veerman, D. Cohen, B. Bakker

Elders in dit nummer benadrukken Van Haaren e.a. (2022) dat de incidentie van ernstige clozapinegeïnduceerde gastro-intestinale hypomobilitieit (CIGH) en agranulocytose nagenoeg identiek is (0,4-0,8‰ en 0,38-0,8‰ resp.), terwijl het overlijdensrisico van de eerstgenoemde groter is (18,5 vs. 10%). In dit commentaar nemen wij de mortaliteit van CIGH nader onder de loep. De gevalbeschrijving illustreert goed hoe de ernst van deze potentieel fatale bijwerking dikwijls niet wordt onderkend. Eén oorzaak is dat obstipatie, zeker aanvankelijk, niet leidt tot gastro-intestinale klachten. Bovendien ervaren mensen met schizofrenie pijn minder vaak en minder intens (Engels e.a. 2014) en melden ze klachten van dyspepsie en obstipatie vaak niet spontaan. Omdat dit alles diagnostiek en behandeling op basis van spontaan ervaren en gemelde klachten tot een hachelijke zaak maakt, benadrukt de Clozapine Plus Werkgroep (CPW) het belang van preventie. Van Haaren e.a. adviseren standaard preventieve behandeling middels laxantia, dus bij alle clozapinegebruikers. Zij wijken daarmee af van de huidige CPW-richtlijn (<https://www.clozapinepluswerkgroep.nl>). Wij denken dat dit niet de meest optimale oplossing is en we laten daarom in een stappenplan zien hoe obstipatie effectief en doelgericht kan worden voorkómen en behandeld.

Hogere mortaliteit

Bij farmacovigilantie (bijwerkingen gemeld bij Vigibase, Wereldgezondheidsorganisatie) was de mortaliteit van (sub)ileus 11,58% (326/2814) (De Leon e.a. 2020). Vermoedelijk was sprake van onderschatting, omdat ook meldingen met onbekende afloop werden meegenomen. Toen bij heranalyse van alle in Europa gemelde gevallen (Eurovigilance) alleen meldingen met bekende afloop werden geanalyseerd, steeg de sterfte aan CIGH van de aanvankelijke 18,48% (272/1472) naar 29,66% (272/917) (Tyraş e.a. 2021) (zie tabel 1).

AUTEURS

Selene R.T. Veerman, psychiater GGZ-team Alkmaar Centrum, GGZ Noord-Holland-Noord en bestuurslid Clozapine Plus Werkgroep.

Dan Cohen, psychiater GGZ-team Heerhugowaard Centrum, GGZ Noord-Holland-Noord en bestuurslid Clozapine Plus Werkgroep.

Bert Bakker, internist en bestuurslid Clozapine Plus Werkgroep.

Correspondentie

Dr. Selene Veerman (s.veerman@ggz-nhn.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 26-4-2022.

citeren

Tijdschr Psychiatr. 2022;64(6):344-345

Frequente anticholinerge comedicatie bij clozapine

Anticholinerg werkende middelen kunnen obstipatie veroorzaken of bestaande obstipatie verergeren. Ongeveer 600 geneesmiddelen hebben een anticholinerge werking. Dit betreft opiaten, tricyclische antidepressiva (TCA's), hoogpotente antipsychotica, promethazine, biperideen, trihexyfenidyl, middelen tegen hypersalivatie (glycopyrronium en atropine) en middelen tegen urine-incontinentie (oxybutynine en flavoxaat) (<https://www.clozapinepluswerkgroep.nl/>).

Tabel 1. Mortaliteit van gemelde clozapinegeïnduceerde gastro-intestinale hypomobilitieit (CIGH)

| | Cohen e.a. (2012) | Every-Palmer & Ellis (2017) | De Leon e.a. (2020) Alle meldingen | Tyraş e.a. (2020) Alle meldingen | Meldingen met bekende uitkomst |
|------|-------------------|-----------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| CIGH | 15-27,5% | 18,13% | 11,58% | 18,5% | 29,66% |

Nadelen van preventie met laxantia

In hun cochrane review betogen Every-Palmer e.a. (2017) dat de werkzaamheid en veiligheid van laxantia slechts beperkt zijn onderzocht.

Profylactische laxantia hebben belangrijke nadelen en beperkingen:

1. Behandeling van een niet bestaande stoornis. Hoewel grootschalig onderzoek ontbreekt, wijzen de beschikbare gegevens op een prevalentie van CGIH bij 50-80% van de clozapinegebruikers. Bij standaard preventieve laxantiabehandeling wordt 20-50% van de clozapinegebruikers dus behandeld voor een aandoening die niet van toepassing is.
2. Therapieontrouw. Deze komt in de algehele bevolking bij zeker 23% van de patiënten voor (Conn e.a. 2017). Bij schizofrenie werd een sterk verband gevonden tussen ontbrekend ziektebesef en therapieontrouw (Kim e.a. 2020). Hierdoor leidt prescriptie van laxantia niet zozeer tot effectieve preventie van CGIH, maar (te) vaak tot schijnzekerheid.
3. Bijwerkingen. Alle laxantia geven in meer of mindere mate buikpijn, dyspepsie en/of misselijkheid.

Aanbevelingen van de Clozapine Plus Werkgroep

PREVENTIE

1. Vermijd bij clozapine gelijktijdig voorschrijven van TCA's, opiaten, hoogpotente antipsychotica, anticholinergica en promethazine.
2. Overweeg additie van fluvoxamine. Fluvoxamine remt de vorming van de metaboliet norclozapine door CYP1A2 die, meer dan clozapine, leidt tot obstipatie (Bailey e.a. 2015). Wegens de stijging van de clozapinespiegel moet de clozapinedosering bij deze combinatie vaak worden verlaagd.

DIAGNOSTIEK

1. Informeer vanaf het begin elke patiënt over het (levens)belang van dagelijkse, pijnloze en soepele stoelgang.
2. Wijs elke patiënt erop extra alert te zijn bij ontsteking, banale infecties, stoppen met roken of toename van cafeïnegebruik (koffie, cola en energiedranken). In die situaties stijgt de clozapinespiegel en neemt de kans op obstipatie toe.
3. Vraag standaard – dus ongeacht de aan- of afwezigheid van klachten - naar:
 - a. de frequentie van de defecatie;
 - b. de aard van de ontlasting middels de *Bristol Stoelgangsschaal* (Vork e.a. 2019).

BEHANDELING

1. Adviseer leefregels die een normale stoelgang bevorderen: naast vezelrijke voeding, dagelijkse inname van minimaal 2 liter vocht en dagelijks 30 minuten matige of zware inspanning.

2. Medicatie:

- a. Laagdrempelig osmotische laxantia, zoals macrogol. Voordeel: geen gewenning bij langdurig gebruik en geen flatulentie. De gehanteerde dosis is persoonsgebonden: maatgevend is de dosering die nodig blijkt te zijn voor dagelijkse soepele defecatie.
- b. Lactulose. Let daarbij op diarree (> 10%) en flatulentie (1-10%).
- c. Psylliumvezels. Risico: kan bij onvoldoende vochtinname intestinale of fecale obstructie veroorzaken.

Besluit

Als men dit stappenplan volgt, kan men obstipatie bij clozapine adequaat diagnosticeren en behandelen.

LITERATUUR

- Bailey L, Varma S, Ahmad N, e.a. Factors predicting use of laxatives in outpatients stabilized on clozapine. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015; 5: 256-62.
- Cohen D, Bogers JPAM, van Dijk D, e.a. Beyond white blood cell monitoring: screening in the initial phase of clozapine therapy. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 1307-12.
- Conn VS, Ruppar TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2017; 99: 269-76.
- Engels G, Francke AL, van Meijel B, e.a. Clinical pain in schizophrenia: a systematic review. *J Pain* 2014; 15: 457-67.
- Every-Palmer S, Ellis PM. Clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: a 22-year bi-national pharmacovigilance study of serious fatal 'slow gut' reactions, and comparison with international drug safety advice. *CNS Drugs* 2017; 31: 699-709.
- Every-Palmer S, Newton-Howes G, Clarke MJ. Pharmacological treatment for antipsychotic-related constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD011128.
- Haaren PCF van, Zwanenburg PR, Hendriks ER, Gerritse FL. Potentieel dodelijke gastro-intestinale bijwerkingen van clozapine; een onderbelichte bijwerking van clozapine. *Tijdschr Psychiatr* 2022; 64: 377-81.
- Kim J, Ozzoude M, Nakajima S, e.a. Insight and medication adherence in schizophrenia: An analysis of the CATIE trial. *Neuropharmacology* 2020; 168: 107634.
- Leon J de, Sanz EJ, Cuevas C de la. Data from the World Health Organization's pharmacovigilance database supports the prominent role of pneumonia in mortality associated with clozapine adverse drug reactions. *Schizophr Bull* 2020; 46: 1-3.
- Tyras S, Wierchoń 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.
- Vork L, Wilms E, Penders J, e.a. Stool consistency: looking beyond the Bristol Stool Form Scale. *J Neurogastroenterol Motil* 2019; 25: 625.