

Sublinguaal atropine bij clozapinegeïnduceerde sialorroe: literatuuroverzicht en twee gevalsbeschrijvingen

T. VAN DER POORTEN, M. DE HERT

ACHTERGROND Ongeveer 30% van de patiënten die clozapine innemen, ervaart hinder van sialorroe, met belangrijke medische en psychosociale implicaties. Systemische behandelingen blijken tot nog toe weinig succesvol en hebben bovendien een ongunstig bijwerkingenprofiel.

DOEL De evidentie voor het gebruik van lokaal atropine bij clozapinegeïnduceerde sialorroe (cis) en sialorroe van andere etiologie achterhalen met de laatste literatuur.

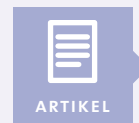
METHODE PubMed en Google Scholar werden gebruikt met de zoektermen 'sialorrhoea', 'clozapine', 'atropine' om de bestaande literatuur te onderzoeken over het lokaal gebruik van atropine bij cis, maar ook bij sialorroe van andere etiologie. Ook twee casussen worden besproken.

RESULTATEN Op een totaal van 24 patiënten werd bij 21 patiënten een gunstig effect op cis gevonden met sublinguaal toegediende atropineoogdruppels 1% of ipratropiumbromide (als neusspray 0,03%). Als bijwerkingen werden xerostomie, hinderlijke nasmaak en korte werkingsduur van de oogdruppels gerapporteerd. 67 patiënten behandeld met lokaal atropine voor sialorroe van andere oorsprong werden gevonden, met globaal een gunstig effect en weinig bijwerkingen.

CONCLUSIE De sublinguale toediening van atropine lijkt doeltreffend en veilig in de behandeling van cis, maar ook bij sialorroe van andere etiologie. De dosering bedraagt doorgaans 1-2 oogdruppels 1 tot 3 keer per dag.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)6, 403-410

TREFWOORDEN atropine, clozapine, sialorroe, sublinguaal



ARTIKEL



Er bestaat intussen geen twijfel meer dat clozapine een prominente plaats heeft in de behandeling van therapieresistente schizofrenie (Tandon e.a. 2010; Leucht e.a. 2016). Desondanks is er bij 30% tot zelfs 92% (Syed e.a. 2008; Maher e.a. 2016) van de patiënten die clozapine innemen sprake van verhoogde tot overmatige speekselvloed of sialorroe. Hoewel dit ook overdag optreedt, is sialorroe meestal 's nachts het meest uitgesproken en merkbaar door het zogenaamde '*wet pillow sign*' (Paharaj e.a. 2006).

Sialorroe

De clozapinegeïnduceerde sialorroe heeft zowel medisch als psychosociaal nadelige gevolgen. Op medisch gebied

kunnen irritatie en maceratie ter hoogte van de kin en periorale huid optreden, alsook cheilitis. In combinatie met het sedatieve effect van clozapine kunnen aspiratie van de orofaryngeale inhoud, aspiratiepneumonie en zelfs verstikking optreden (Hinkes e.a. 1996). Chronische slaapproblemen kunnen optreden omdat de patiënt zijn of haar keel voortdurend moet schrapen, ook clozapinegeïnduceerde parotitis werd in het verleden gerapporteerd (Brodkin e.a. 1996).

Op psychosociaal vlak kunnen natte kleding en de geassocieerde geur, maar ook spraakmoeilijkheden en kwijlen stigmatiserend werken, hetgeen leidt tot verminderd zelfvertrouwen, sociale isolatie en uiteindelijk tot een

verminderde kwaliteit van leven. Zo rapporteert meer dan de helft van de patiënten dat clozapinegeïnduceerde sialorroe (cis) impact heeft op hun kwaliteit van leven (Maher e.a. 2016). Deze nadelige gevolgen kunnen uiteindelijk tot gebrekkige therapietrouw en zelfs discontinuatie van clozapine leiden. Dit wordt verder bemoeilijkt door het feit dat er geen depotvorm van clozapine bestaat.

Mechanismen

Er worden twee mechanismen voor cis genoemd: enerzijds de stimulatie van de M₄-muscarinerge receptoren, blokkade van de α₂-receptoren door clozapine ter hoogte van de submandibulaire speekselklieren (FIGUUR 1), anderzijds verminderde laryngeale peristaltiek (Prahara e.a. 2006).

Een associatie werd gevonden tussen het adrenoreceptor alfa 2A-gen (ADRA2A) en cis (Solismaa e.a. 2014), de α₂-receptoren lijken bovendien betrokken bij de slikbeweging-ademhalingscoördinatie (Yamanishi e.a. 2010). Clozapine neemt een unieke plaats in binnen het bestaande arsenaal van antipsychotica (Tandon e.a. 2010; Clozapine Plus Werkgroep 2018). Zo is het gebruik hiervan aangewezen bij therapieresistente positieve en negatieve symptomen bij schizofrenie, niet reagerend op minimaal twee verschillende antipsychotica, alsook bij onbehandelbare extrapyramidale bijwerkingen, tardieve dyskinesie of tardieve dystonie bij behandeling met antipsychotica.

De inname van clozapine gaat gepaard met een aantal risico's, waaronder agranulocytose, myocarditis, convulsies of sedatie. Regelmatige bloedafnames zijn aangewezen voor de bepaling van leukocytose en de clozapinespiegel. Desondanks ligt de algehele mortaliteit bij behandeling

AUTEURS

THOMAS VAN DER POORTEN, arts in opleiding tot psychiater, UPC KU Leuven.

MARC DE HERT, psychiater, UPC KU Leuven, campus Kortenberg en afd. Neurowetenschappen, groep Klinische psychiatrie, KU Leuven.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Thomas Van der Poorten, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, België.

E-mail: thomas.vdp@student.kuleuven.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

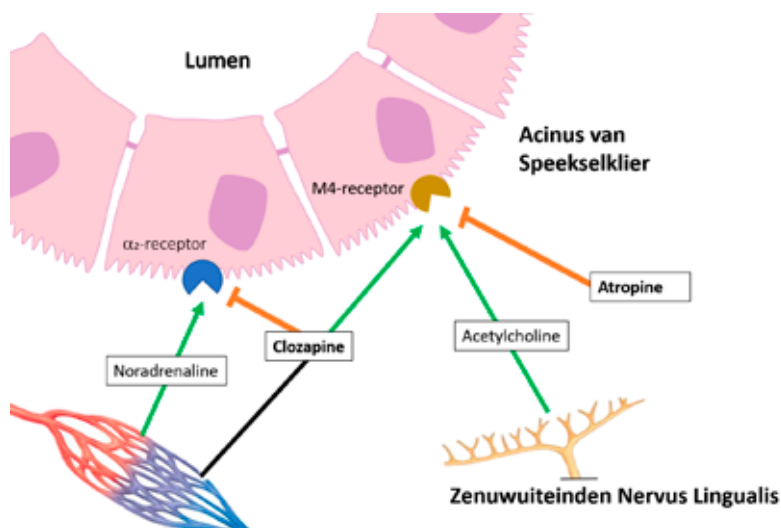
Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 14-1-2019.

met dit middel lager dan met andere antipsychotica van de eerste of tweede generatie (Tiihonen e.a. 2009). Er zijn tot nog toe geen aanwijzingen voor een associatie tussen de hypersalivatie en de dosis of plasmaspiegel van clozapine (Maher e.a. 2016).

Behandeling

De behandelingen voor cis kunnen worden ingedeeld in niet-farmacologische en farmacologische behandelingen. De niet-farmacologische strategieën bestaan uit suikervrije kauwgom, slapen in zijligging, het gebruik van verschillende hoofdkussens of een handdoek over het kussen

FIGUUR 1 Schematische voorstelling van werking van atropine, acetylcholine en noradrenaline op de speekselklieren ter hoogte van de α₂- en M₄-receptoren (gebaseerd op Tobin 2009; Guyton and Hall Textbook in medical physiology and pathophysiology 1999-2000)



leggen (Yeşilyurt e.a. 2010). Farmacologische opties kunnen op hun beurt worden onderverdeeld in centrale α_2 -agonisten (clonidine, lofexidine en guanfacine), anticholinergica (pirenzepine, benztrapine, benzhexol, biperideen, propantheline, hyoscine en amitriptyline) en andere producten (bètablokkers, difenhydramine (injectie) en sulpiride). Wat lokale behandelingen betreft, kunnen anticholinergica zoals atropine en ipratropiumbromide worden gebruikt, of injecties met botulinetoxine.

Verschillende literatuuroverzichten (Syed e.a. 2008; Yeşilyurt e.a. 2010) over de verschillende behandelingsopties bij CIS maken duidelijk dat de resultaten door de beperkte grootte van de steekproeven, de afwezigheid van controlegroepen of de korte duur van follow-up van de studies onvoldoende zijn om de klinische praktijk een duidelijke richting te geven. De meest gebruikte producten zoals amitriptyline of (ami)sulpride en biperideen worden vaak als onvoldoende effectief beschreven.

Atropine is een racemisch mengsel van d-hyoscyamine en l-hyoscyamine, waarvan l-hyoscyamine de meeste fysiologische effecten vertoont. Door zijn werking als competitieve antagonist t.h.v. de muscarinereceptoren remt hij de invloed van acetylcholine, een belangrijke neurotransmitter van het parasympathische zenuwstelsel. Zo wordt atropine gebruikt om cholinergische effecten tijdens operaties door excessieve vagale stimulatie te voorkomen of te behandelen, of het ongewenste muscarinerge effecten van medicijnen af te remmen (PubChem Compound Database 2018). Oraal toegediende atropine lijkt veilig en goed verdragen te worden tot doses van 0,03 mg/kg. De werkingsduur van sublinguaal atropine ligt waarschijnlijk in de buurt van die van oraal en intramusculair toegediende atropine: tot 4 uur (Saarnivaara e.a. 1985, Gervais e.a. 1997; Takemoto e.a. 2004). De werking van atropine bij sialorroe kan theoretisch worden verklaard door zijn werking als competitieve antagonist van acetylcholine ter hoogte van de muscarinereceptoren van de speekselklieren (zie **FIGUUR 1**).

Ipratropiumbromide, structureel verwant met atropine, is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van rinorroe bij allergische en niet-allergische rinitis, maar ook bij astma en COPD (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie; BCFI 2018). Het effect begint meestal binnen de 15 tot 30 minuten en de werkingsduur is gemiddeld 3 tot 5 uur. In tegenstelling tot atropine passeert ipratropiumbromide de bloed-hersenbarrière niet, waardoor er geen centrale anticholinerge effecten kunnen optreden (Yamatake e.a. 1977).

Effectmeting

Gevalideerde schalen zoals de *Nocturnal Hypersalivation Rating Scale* (NHRS) en de *Drooling Severity and Frequency*

Scale (DSFS; (Maher e.a. 2016) kunnen worden gebruikt. Objectieve methodes zoals het meten van de diameter van de speekselvloed op een patch op het hoofdkussen (Syed e.a. 2008) of het wegen van tandheelkundige wattenrollen (Chou e.a. 2007) kunnen ook worden gebruikt om de ernst van CIS te kwantificeren. Bij kinderen met ontwikkelingsproblemen wordt vaak de *Drooling Impact Scale* (DIS) gebruikt (Reid e.a. 2010).

Doel onderzoek

Gezien de frequentie van CIS, de mogelijke psychosociale en medische impact, de gebrekkige doeltreffendheid en het bijwerkingenprofiel van systemische therapie voor CIS, geven wij in dit artikel een overzicht van de literatuur die tot op heden gepubliceerd is over het lokale gebruik van atropine bij CIS. Om een beter zicht te krijgen op effectiviteit, bijwerkingenprofiel en veiligheid keken we ook naar het gebruik van lokaal atropine bij sialorroe bij andere aandoeningen.

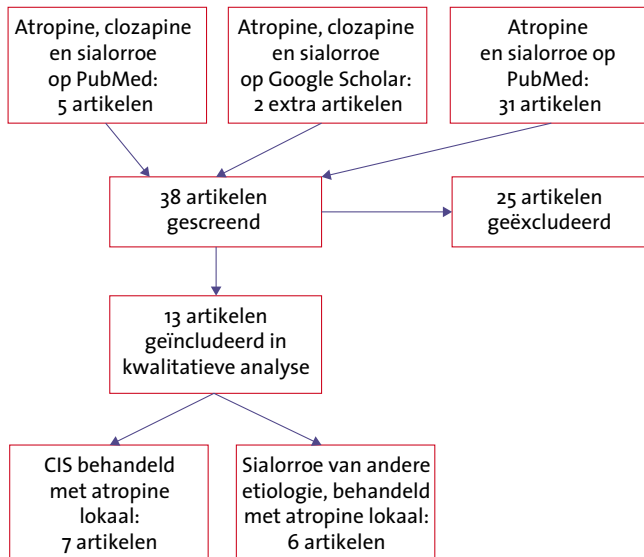
METHODE

We zochten in PubMed met als MeSH-zoektermen 'sialorrhoea', 'clozapine' en 'atropine'. Tevens zochten we in Google Scholar met dezelfde zoektermen. Een eerste zoekopdracht werd uitgevoerd met 'sialorrhoea', 'clozapine', en 'atropine', een tweede zoekopdracht werd uitgevoerd met 'sialorrhoea' en 'atropine' om ook het effect van het lokale gebruik van sialorroe met andere etiologie te onderzoeken (**FIGUUR 2**). Een ongepubliceerde gevalbeschrijving van twee patiënten die in ons centrum werden behandeld, namen we ook op in de resultaten. De artikelen werden gepubliceerd tussen 1991 en 2017. Wat betreft de achtergrondinformatie zochten we in Google Scholar en PubMed met verschillende combinaties van de volgende zoektermen: clozapine, atropine, ipratropium bromide, sialorrhoea, side-effects, muscarinic receptor, submandibular.

RESULTATEN

In totaal 13 artikelen werden als relevant bevonden. Wat betreft lokale behandeling met atropine bij CIS werden 7 artikelen gevonden waaronder géén gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) en géén openlabel- of retrospectieve studies. De resultaten bestonden volledig uit casusbesprekingen (2 gevalbeschrijvingen, 5 meervoudige gevalbeschrijvingen en één ongepubliceerde meervoudige gevalbeschrijving in ons centrum uitgevoerd; **TABEL 1**). Over de behandeling met lokaal atropine bij sialorroe van een andere etiologie werden 6 studies gevonden, waarvan 1 RCT, 2 pilotstudies, 1 openlabelstudie en 2 gevalbeschrijvingen.

FIGUUR 2 Flow-chart voor de selectie van de relevante artikelen



CIS behandeld met atropine lokaal

GEVALSBESCHRIJVINGEN

Sharma e.a. (2004) maakten in hun gevalsstudie melding van een patiënte die na 2 weken gebruik een vermindering en uiteindelijk complete resolutie van cis bereikte met het

gebruik van 2 druppels atropine 1% tweemaal per dag. Ze ervoer geen bijwerkingen.

Comley e.a. (2000) maakten een gevalsstudie van één patiënte met schizofrenie die na het gebruik van 1 à 2 oogdruppels atropine 1% sublinguaal een volledige resolutie vertoonde van de sialorroe die voornamelijk overdag

TABEL 1 Samenvatting van de bestaande literatuur, dosering en bijwerkingen van atropineoogdruppels 1% sublinguaal bij clozapinegeïnduceerde sialorroe (CIS)

Eerste auteur jaar	Aantal patiënten	Dosering	Bijwerkingen	Toedieningswijze
Sharma 2004	n = 1	2 x 2 druppels/dag	-	
Comley 2000	n = 1	1-2 druppels overdag	-	
Tessier 2001	n = 10	1-2 verstuivingen ipratropiumbromide 0,03%/dag	Hinderlijke nasmaak	Neusspray
Antonello 1999	n = 3	1 druppel/dag 's avonds	Recidief van speekselvloed naar ochtend toe	+/- top-upmethode
Santana 2017	n = 3	1-2 druppels/dag 's avonds	Xerostomie vanaf 3 druppels/nacht	
Van der Poorten 2017	n = 2	1-2 druppels/dag 's avonds		
Leung 2017	n = 3	1-2 druppels/dag	- Accidentele oculaire toediening met 5 dagen mydriasis - Accidentele overdosering - Behandeling niet nodig bij herevaluatie na 2 maanden	
Mustafa 2013	n = 1	1-3 druppels/dag	Resolutie van CIS na staking atropine	Combinatie met hyoscine

voor hinder zorgde. Ze vermeldde ook geen bijwerkingen. Mustafa e.a. (2013) publiceerden ten slotte over één patiënt die ondanks hyoscine hinder bleef hebben van ernstige cis, wat voorbijging met 1-3 druppels atropine 1% sublinguaal, waardoor de clozapine verder kon worden opgetitreerd. De cis keerde echter niet terug na staking van atropine, dus ging het mogelijk over een tijdelijke bijwerking; bovendien ging het over een combinatie met hyoscine.

MEERVOUDIGE GEVALSBESCHRIJVINGEN

Tessier e.a. (2001) bespraken 10 patiënten met atropineoogdruppels die waren overgeschakeld naar een neusspray (ipratropiumbromide 0,03%, structureel verwant met atropine). Deze vorm wordt beschreven als even effectief met een frequentie van 1 tot 2 verstuivingen per dag. Het grotere gebruiksgemak en de langere werkingsduur werden als voordeel beschreven, soms was er echter sprake van een hinderlijke nasmaak.

Antonello en Tessier (1999) bespraken 3 patiënten met ernstige sialorroe die een onmiddellijke verbetering bereikten met de toediening van 1 druppel atropine 1% sublinguaal voor het slapengaan. De patiënten ervoeren geen bijwerkingen. Ze gebruikten een 'top-upmethode' waarbij één druppel in glas water werd opgelost om 's nachts een eventueel recidief van speekselvloed op te vangen.

Verder beschreven Santana e.a. (2017) 3 patiënten bij wie er binnen de week een resolutie was van de sialorroe met 1 à 2 druppels per nacht atropine 1% sublinguaal. Hierdoor was ook sprake van verbetering van de slaapkwaliteit, adherentie aan clozapine, bovendien werden er geen systemische anticholinergische effecten gerapporteerd. Een patiënt had last van xerostomie vanaf 3 druppels per nacht, waarbij er dus sprake is van een droge mond omdat er te weinig speeksel wordt geproduceerd.

Leung en Schak (2017) beschreven drie patiënten bij wie de behandeling van cis gecompromiteerd werd: één patiënt in gedesorganiseerde toestand perste het hele flesje leeg, waarbij monitoring van de vitale parameters en ecg echter geen noemenswaardige afwijkingen konden aantonen. Nog een andere patiënte had na 2 maanden geen sialorroe meer bij het staken van atropine en ten slotte kreeg één patiënt het product per ongeluk in zijn oog toegediend, met troebel zicht gedurende 5 dagen tot gevolg.

EIGEN CASUSSEN

Ook wij behandelden in ons centrum 2 patiënten met schizofrenie onder behandeling met clozapine die, met respectievelijk 1 en 2 oogdruppels atropine 1% per nacht sublinguaal, vrijwel onmiddellijk een volledige resolutie vertoonden van hun nachtelijke speekselvloed, zonder bijwerkingen.

Sialorroe met andere etiologie behandeld met atropine lokaal

GEVALSBESCHRIJVINGEN

Dworkin en Nadal (1991) beschreven sialorroe bij een patiënt met een ernstig hoofdtrauma. Deze werd behandeld met atropinedruppels, wat leidde tot een vermindering van 50% van de secretie in rust, intraorale en orofaryngeale accumulatie van speeksel en verwaarloosbare bijwerkingen. De precieze dosering, meting van de sialorroe en aard van bijwerkingen konden niet worden achterhaald.

Rapoport (2010) beschreef een palliatief behandeld kind met metachromatische leukodystrofie. Eén atropinedruppel 0,5% sublinguaal (0,25 mg om de 6 uur) had een gunstig effect binnen 15-30 minuten, waarbij de aspiratie sterk werd verminderd en de zuurstofsaturatie verbeterde. De cardiale monitor toonde geen significante tachycardie en er werd geen melding gemaakt van andere anticholinergische bijwerkingen.

OPENLABELTRIAL

Dias e.a. (2016) onderzochten 25 kinderen met een cerebrale parese, met statistisch significante verbetering (vastgesteld met de *Drooling Impact Scale*) voor en na de behandeling met atropine (sublinguaal 0,5% 3 maal per dag, met 6 uur interval). Er was een lage frequentie van bijwerkingen in vergelijking met andere anticholinergica.

PILOTSTUDIES

Een pilotstudie van Hyson e.a. (2002) bij 6 patiënten met de ziekte van Parkinson en één patiënt met progressieve supranucleaire parese toonde een subjectieve en objectieve statistisch significante vermindering van de speekselvloed met atropine sublinguaal, vastgesteld met een likertschaal (van 1 tot 5) en met het wegen van tandheelkundige wattenrollen. Eén patiënt kreeg een delirium, maar er was sprake van een gelijktijdige blaasinfectie, twee patiënten ervoeren verergering van hallucinaties, maar hadden dit voor de aanvang van de studie verzwegen (aangezien dit een exclusie criterium was).

Een andere pilotstudie bij kinderen met sialorroe (n = 11; Norderyd e.a. 2017) met verschillende aandoeningen (o.a. cerebrale parese, epilepsie en autisme) toonde een significante vermindering van speekselvloed na sublinguale toediening van atropineoogdruppels 1-2 maal per dag. Dit werd bepaald met wegen van tandheelkundige wattenrollen en het afnemen van een visuele-analoge schaal (VAS) bij de ouders. Er werden geen irreversibele bijwerkingen genoteerd, xerostomie kwam bij 3 kinderen voor en sommige ouders rapporteerden moeite met de toediening.

RCT'S

De Simone e.a. (2006) voerden een RCT uit bij 22 palliatief behandelde patiënten met kanker van de bovenste gastro-intestinale tractus, in een prospectieve gerandomiseerde placebogecontroleerde trial met gekruiste opzet. De studie slaagde er echter niet in om de effectiviteit van atropine sublinguaal (2 druppels of 0,5 mg om de 6 uur) boven die van placebo te bevestigen in deze populatie. Desondanks vertoonden de deelnemers verbeteringen op alle uitkomstmaten (waaronder sialorroe). Gezien de nogal beperkte steekproefgrootte, de heterogene respons en inaccurate meting (enkel een VAS werd gebruikt voor het meten van de speekselvloed), moeten de resultaten van deze RCT niet als definitief worden gezien (Rapoport 2010).

BESPREKING

In totaal vonden wij 24 gerapporteerde patiënten met cis, van wie 21 gunstig reageerden op sublinguaal toegediende atropine, inclusief 2 patiënten die in ons centrum succesvol werden behandeld. Leung en Schak (2017) maakten als eerste melding van mogelijke complicaties van de behandeling, opgetreden bij 3 patiënten. Wat betreft patiënten met sialorroe met andere etiologie die lokaal behandeld zijn met atropine werden tot nog toe een totaal van 67 patiënten bestudeerd met, behoudens één RCT op 22 palliatieve patiënten, een gunstige uitkomst.

De dosering van atropineoogdruppels 1% bedroeg bij cis doorgaans 1 tot 2 druppels 1 à 2 maal per dag. Bij sialorroe met andere etiologie werd vaker een toediening van 1 à 2 druppels om de 6 uur gehanteerd, wat logisch lijkt gezien de farmacokinetiek van atropine.

Voordelen sublinguaal atropine

Als belangrijk voordeel beschouwen we dat het hier een lokale therapie betreft. Hoewel het een potentieel additief anticholinergisch effect door systemische resorptie zou kunnen hebben bij clozapine werd hier tot nog toe geen rapportering van gemaakt, ook niet bij accidentele overdosering (Leung & Schak 2017). Dit is niet onbelangrijk aangezien de patiënten door clozapine reeds anticholinergische bijwerkingen kunnen ervaren (zoals constipatie, urineretentie, cardiale aritmieën) en door het ziekteverloop ook cognitieve problemen kunnen hebben, die door systemische therapie gericht tegen de sialorroe verder zouden kunnen toenemen. Cardiale monitoring bij één palliatief behandeld kind dat één atropinedruppel 0,5% sublinguaal kreeg toegediend (Rapoport 2010), toonde geen significante tachycardie.

De methode is goedkoop en snelwerkend met in sommige gevallen zelfs effect na 15-30 minuten (Rapoport 2010).

Een neusspray met ipratropiumbromide zou als bijkomend voordeel hebben dat deze gebruiksvriendelijker is en een langere werkingsduur heeft (Tessier e.a. 2001).

Mogelijke nadelen sublinguaal atropine

Als mogelijke nadelen wordt in de onderzochte literatuur melding gemaakt van xerostomie bij te hoge doses: bij één patiënt met cis vanaf 3 druppels bij Santana e.a. (2017) en bij 3 van de 11 kinderen onderzocht door Norderyd e.a. (2017) reeds bij 1 à 2 toedieningen per dag. Verder worden genoemd: de onaangename smaak en de soms te korte werkingsduur met zelfs een recidief van speekselvloed in de vroege ochtenduren (wat dan weer door de 'top-upmethode' kan worden opgevangen).

Sommige patiënten hadden moeite om de druppels aan een juiste dosering toe te dienen, meer gedesorganiseerde patiënten of personeel kunnen dit accidenteel oculair toedienen, accidentele overdosis is ook mogelijk. Ook sommige ouders van kinderen met sialorroe behandeld met lokaal atropine ervoeren moeite met de toedieningsvorm (Norderyd e.a. 2017). In tegenstelling tot een spray is het gemakkelijker om met de oogdruppels een accidentele overdosis te nemen.

Beperkingen literatuuronderzoek

Er zijn verschillende belangrijke tekortkomingen in de huidige literatuur. Eerst en vooral beschrijven wij enkel gevalbeschrijvingen en meervoudige gevalbeschrijvingen, waardoor het risico op publicatiebias niet te miskennen is. De primaire uitkomstmaat wordt onnauwkeurig vastgelegd ondanks de beschikbaarheid van zowel meer subjectieve als meer objectieve meetinstrumenten zoals de NHRS, de DSFS, de DIS of nog omvang van de speekselvloed met een patch op het hoofdkussen (Maher e.a. 2016; Syed e.a. 2008) of het wegen van intraoraal geplaatste tandheelkundige wattenrollen (Chou e.a. 2007). Verder wordt er behoudens één meervoudige gevalbeschrijving weinig aandacht geschonken aan het vragen naar symptomen die kunnen wijzen naar systemische absorptie van atropine.

CONCLUSIE

Uit de onderzochte (meervoudige) gevalbeschrijvingen (n = 24) rond de sublinguale toediening van atropine bij cis blijkt deze behandeling alvast eenvoudig, doeltreffend, veilig en veelbelovend, hoewel Leung en Schak (2017) waarschuwen om accidentele overdosering en oculaire toediening te voorkomen. Tot nog toe werden 67 patiënten onderzocht met sialorroe met andere etiologie behandeld met atropine lokaal, met behoudens in één methodologisch zwakkere RCT, gunstige resultaten wat betreft effecti-

viteit en bijwerkingen. Wel is voorzichtigheid geboden bij de interpretatie van de resultaten gezien het belangrijke risico op publicatiebias bij de gevalbeschrijvingen en meervoudige gevalbeschrijvingen.

De dosering van atropineoogdruppels 1% bedraagt doorgaans 1 tot 2 druppels 1 à 2 maal per dag, bij sialorroe met andere etiologie werd vaker een toediening van 1 à 2 druppels om de 6 uur gehanteerd, wat logisch lijkt gezien de farmacokinetiek van atropine. Er werden voorlopig geen duidelijke argumenten gevonden voor tekenen van systemische absorptie bij deze dosering. De neusspray (ipratropiumbromide) heeft als voordeel gebruiksvriendelijker te

zijn, een langere werkingsduur te hebben en de bloedhersenbarrière niet te passeren.

Aangezien tot nog toe over cis enkel gevalsstudies zijn gepubliceerd, lijkt het ons in de toekomst uitermate zinvol om meer grootschalige gecontroleerde studies uit te voeren of minstens een open trial, met gepaste meetinstrumenten zoals het wegen van intraoraal geplaatste tandheelkundige wattenrollen. Daarbij zou er ook aandacht moeten zijn voor mogelijke al dan niet systemische bijwerkingen van atropine. Alleen zo kan men de plaats van deze beloftevolle behandeling bepalen binnen de aanpak van cis.

LITERATUUR

- Antonello C, Tessier P. Clozapine and sialorrhoea: a new intervention for this bothersome and potentially dangerous side effect. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24: 250.
- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI). Ipratropium. (n.d.). 2018. <http://www.bcfi.be/nl/keywords/ipratropium?type=substance>
- Comley C, Galletly C, Ash D. Use of atropine eye drops for clozapine induced hypersalivation. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34: 1033-4.
- Clozapine Plus Werkgroep. Richtlijn voor het gebruik van Clozapine. 2018. <https://www.clozapinepluswerkgroep.nl/publicaties/richtlijn-voor-het-gebruik-van-clozapine/>.
- De Simone GG, Eisenclas JH, Junin M, Pereyra F, Brizuela R. Atropine drops for drooling: a randomized controlled trial. *Palliat Med* 2006; 20: 665-71.
- Dias BLS, Fernandes AR, Maia Filho HDS. Treatment of drooling with sublingual atropine sulfate in children and adolescents with cerebral palsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2017; 75: 282-7.
- Dworkin JP, Nadal JC. Nonsurgical treatment of drooling in a patient with closed head injury and severe dysarthria. *Dysphagia* 1991; 6: 40-9.
- Leung JG, Schak KM. Potential problems surrounding the use of sublingually administered ophthalmic atropine for sialorrhoea. *Schizophr Res* 2017; 185: 202-3.
- Maher S, Cunningham A, O'Callaghan N, Byrne F, Mc Donald C, McInerney S, e.a. Clozapine-induced hypersalivation: an estimate of prevalence, severity and impact on quality of life. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016; 6: 178-84.
- Mustafa FA, Khan A, Burke J, Cox M, Sherif S. Sublingual atropine for the treatment of severe and hyoscine-resistant clozapine-induced sialorrhoea. *Afr J Psychiatry* 2013; 16: 236-42.
- Norderyd J, Graf J, Marcusson A, Nilsson K, Sjöstrand E, Steinwall G, e.a. Sublingual administration of atropine eyedrops in children with excessive drooling - a pilot study. *Int J Paediatr Dent* 2017; 27: 22-9.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5927, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5927>.
- Praharaj SK, Arora M, Gandotra S. (2006). Clozapine-induced sialorrhoea: pathophysiology and management strategies. *Psychopharmacol* 2006; 185: 265-73.
- Rapoport A. Sublingual atropine drops for the treatment of pediatric sialorrhoea. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40: 783-8.
- Reid SM, Johnson HM, Reddihough DS. The Drooling Impact Scale: a measure of the impact of drooling in children with developmental disabilities. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: e23-8.
- Santana TEM, Capurso NA, Ranganathan M, Yoon G. Sublingual atropine in the treatment of clozapine-induced sialorrhoea. *Schizophr Res* 2017; 182: 144-5.
- Syed R, Au K, Cahill C, Duggan L, He Y, Udu V, Xia J. Pharmacological interventions for clozapine-induced hypersalivation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD005579.
- Sharma A, Ramaswamy S, Dahl E, Dewan V. Intraoral application of atropine sulfate ophthalmic solution for clozapine-induced sialorrhoea. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1538.
- Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, 'Just the Facts' 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res* 2010; 122: 1-23.
- Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM. Lexi-Comp's Pediatric Dosage Handbook. Lexi-Comp; 2004.
- Tessier P, Antonello C. Clozapine and sialorrhoea: update. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 253.
- Tobin G, Giglio D, Lundgren O. Muscarinic receptor subtypes in the alimentary tract. *Acta Physiol Pharmacol* 2009; 60: 3.
- Yamatake Y, Sasagawa S, Yanaura S, Okamiya Y. 'Antiallergic asthma effect of ipratropium bromide (Sch 1000) in dogs' [author's transl]. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 1977; 73: 785-91.
- Yeşilyurt S, Aras İ, Altınbaş K, Atagün Mİ, Kurt E. Pathophysiology of clozapine induced sialorrhoea and current treatment choices. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2010; 23: 275-81.

SUMMARY

Sublingual use of atropine for clozapine-induced sialorrhoea: literature review and two case reports

T. VAN DER POORTEN, M. DE HERT

- BACKGROUND** In patients taking clozapine, about 30% experience sialorrhoea, with its related potentially important medical and psychosocial implications. Until now, systemic treatments have been unsuccessful and also have unfavourable side-effects.
- AIM** To examine the current evidence regarding the use of local atropine in clozapine-induced sialorrhoea (CIS), as well as for sialorrhoea of other etiology.
- METHOD** PubMed and Google Scholar were searched using the keywords 'sialorrhea', 'clozapine' and 'atropine' to investigate the use of sublingual atropine for CIS, as well as for sialorrhoea of other etiology. Two patients are described and discussed.
- RESULTS** Of 24 identified patients, 21 experienced a beneficial effect on CIS with sublingually administered atropine eye drops or 1% ipratropium bromide nasal spray (0.03%). Side-effects, such as a dry mouth, unpleasant taste and short duration of action of the eye drops, were reported. Of the 67 patients treated with local atropine for sialorrhoea of other etiology, generally a beneficial effect and few side-effects were reported.
- CONCLUSION** The sublingual administration of atropine appears to be effective in the treatment of CIS, as well as in sialorrhoea of other etiology. The dose is usually 1-2 eye drops, two to three times per day.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)6, 403-410

KEY WORDS atropine, clozapine, sialorrhoea, sublingual