

## Antipsychotica

### Verontrusting over hoog aantal fatale pneumoniën bij clozapinegebruik

Pneumonie is mogelijk een meer voorkomende doodsoorzaak bij patiënten die clozapine gebruiken, dan tot op heden werd vermoed. Dat schrijven De Leon en collega's in *World Psychiatry*. In afwachting van meer robuuste resultaten uit toekomstig onderzoek, benadrukken zij het belang van tijdige herkenning van symptomen die passen bij een pneumonie.

Waar ook eerdere studies al wezen op dit risico, baseren de auteurs zich nu op nieuwe gegevens afkomstig uit VigiBase, de databank die de WHO heeft opgericht om bijwerkingen van geneesmiddelen wereldwijd te kunnen monitoren. In deze databank zijn inmiddels bijna 20 miljoen meldingen van geneesmiddelenbijwerkingen verzameld, afkomstig uit 134 verschillende landen, waaronder die van Lareb uit Nederland en het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking. De auteurs identificeerden 4865 meldingen van een pneumonie bij clozapinegebruikers, verspreid over de periode 1968 (toen de databank werd opgericht) tot juli 2019. Dat komt overeen met 3,5% van het totale aantal clozapinegerelateerde meldingen en ligt daarmee aanzienlijk hoger dan de 0,9% die de auteurs hadden verondersteld.

De bevinding staat in schril contrast met het aantal pneumoniemeldingen tijdens gebruik van risperidon (393), quetiapine (622) en olanzapine (493), de drie atypische antipsychotica die wereldwijd het meest worden voorgeschreven. Voor elk van deze drie middelen lag het aantal meldingen juist beneden de veronderstelde aantallen.

Wat de auteurs met name verontrust, is het aantal gevallen van pneumonie bij clozapinegebruikers met een fatale uitkomst: 1577. Ter vergelijking: bij risperidon was dit 141, bij quetiapine 105 en bij olanzapine 147. De auteurs geven enkel absolute aantallen, maar een eigen berekening van de fatale afloop per middel uitgedrukt in percentages laat zien dat risperidon en olanzapine met 36% respectievelijk 30% rond hetzelfde percentage uitkomen als clozapine (32%).

Wanneer de auteurs keken naar andere dodelijke uitkomsten gerelateerd aan clozapinegebruik, bleek na een pneumonie een hartstilstand (943) het meest gerapporteerd. De gevreesde conditie agranulocytose werd in 'slechts' 212 op het totaal van 4775 gevallen als fatale uitkomst gemeld. Van de 2694 gerelateerde myocarditismeldingen was er bij 144 een dodelijke afloop.

Een deel van de verklaring voor het hoge aantal pneumoniemeldingen, zoeken de auteurs in de interactie tussen ontsteking en clozapine. Tijdens een ontsteking komen cytokines vrij. Deze hebben een remmend effect op CYP1A2 (het belangrijkste enzym dat omzetting van clozapine in het lichaam medieert), waardoor clozapine-intoxicatie als gevaar op de loer ligt.

Er zijn ook andere verklaringen denkbaar. Zo zijn patiënten die clozapine gebruiken mogelijk op allerlei fronten ernstiger ziek, mede gerelateerd aan het feit dat het pas gebruikt wordt als twee andere antipsychotica geen effect hebben, waardoor een pneumonie mogelijk eerder een risico vormt.

Hoewel clozapine van de vier beschreven middelen het minst vaak wordt voorgeschreven, kwamen hierover de meeste bijwerkingenmeldingen bij VigiBase binnen. Dit kan te maken hebben met een strakkere monitoring die plaatsvindt bij het gebruik van clozapine, maar biedt echter nog geen verklaring voor het hoge aantal meldingen van uitgerekend pneumonie.

De Leon en collega's stellen dat de mortaliteit bij clozapinegebruik mogelijk verder te verlagen is. Mocht het zo zijn dat ook uit grote Scandinavische cohortstudies fatale pneumonie als serieuze bedreiging voor clozapinegebruikers naar voren komt, dan achten de auteurs een expliciete waarschuwing voor pneumonie in de bijsluiter verstandig.

Tot die tijd adviseren zij klinici om patiënten die clozapine gebruiken, en hun naasten, contact met hen te laten opnemen als er plotseling koorts ontstaat, of wanneer er andere tekenen van een ernstige infectie zijn. Ook brengen ze in herinnering dat in geval van koorts of verhoogde ontstekingswaarden, het volgens hen raadzaam is om na te gaan of er symptomen zijn die kunnen passen bij een clozapine-intoxicatie, en in dat geval de clozapinespiegel in het bloed te controleren. Als dat laatste niet mogelijk is, dan stellen ze voor te overwegen om de dosering clozapine tijdelijk te halveren, totdat de infectie/ontsteking voorbij is.

## LITERATUUR

- De Leon J, Sanz EJ, Norén GN, De las Cuevas C. Pneumonia may be more frequent and have more fatal outcomes with clozapine than with other second-generation antipsychotics. *World Psychiatry* 2020; 19: 120-1.

## Gebruikers over hun ervaringen met antipsychotica

**Wat vinden patiënten zelf positief en negatief aan het gebruik van antipsychotica? Twee psychologen vroegen het patiënten via een enquête, en schreven in *Schizophrenia Bulletin* over hun bevindingen.**

Tot op heden spelen ervaringsverhalen over het gebruik van antipsychotica nog geen grote rol in de evaluatie van de middelen. Read en Sacia maakten gebruik van een online-enquête (*The Experiences of Antidepressant and Antipsychotic Medication Survey*) om gebruikers van antipsychotica te vragen naar hun ervaringen.

De enquête bestond uit open en gesloten vragen. Het artikel gaat vooral over de antwoorden op twee open vragen: 'Over het geheel genomen, zijn antipsychotica in mijn leven: ...' en: 'Is er iets dat je zou willen zeggen, of benadrukken, over jouw ervaringen met antipsychotica?'

650 mensen, uit 19 verschillende landen, gaven antwoord op die vragen. Driekwart van de respondenten was vrouw. Ruim 70% gaf aan te wonen in Amerika, Australië of Engeland. Enkele waren ook afkomstig uit Nederland of België. 579 mensen vulden hun primaire diagnose in. Het merendeel, 200 mensen, hadden een schizofreniespectrum- of andere psychotische stoornis.

De open antwoorden op de vragen werden door de onderzoekers ingedeeld als (overwegend) positief of (overwegend) negatief, door ze een *Overall Antipsychotic Rating (OAR)* toe te kennen, een cijfer van 1 (extreem negatief) tot 7 (extreem positief). De gemiddelde score was met 2,83 (SD 1,93) overwegend negatief. De auteurs schrijven dat er in onderzoek, gericht op symptoomreductie, mogelijk voorbijgegaan wordt aan de bredere impact van het medicijngebruik op iemands leven. Een belangrijke beperking die geldt bij dergelijke enquêtes is dat mensen die ontevreden zijn mogelijk eerder geneigd zijn hieraan mee te doen dan mensen die tevreden zijn.

De meest genoemde negatieve effecten waren: bijwerkingen als gewichtstoename, geheugenklachten, dyskinesie, sedatie en suïcidale gedachten. Voorts werd geregeld gemeld een moeizame relatie met de voorschrijvend behandelaar (weinig ervaren van steun), problemen met afbouwen van de medicatie of het idee hebben dat deze niet werkt. De meest genoemde positieve effecten: minder symptomen en kunnen slapen.

Door ook de antwoorden op de open vragen te publiceren, willen de auteurs gedetailleerder inzicht geven in de ervaringen van gebruikers. Zij hopen dat dit de gesprekken die artsen met patiënten aangaan over de voor- en nadelen van medicatie, kan verbeteren.

## LITERATUUR

- Read J, Sacia A. Using open questions to understand 650 people's experiences with antipsychotic drugs. *Schizophr Bull* 2020; doi: 10.1093/schbul/sbaa002.

## Terugval bij stoppen van antipsychotica na langdurig gebruik

**Voorzichtigheid is geboden bij het verlagen van de dosis van een antipsychoticum bij patiënten met chronische schizofrenie, vooral bij patiënten die opgenomen zijn of bij wie de ziekte zich relatief kort geleden heeft gemanifesteerd. Als dosisreductie gewenst is, is het beter om niet beneden de 5 mg haloperidolequivalent te gaan, om het risico op terugval te beperken. Dat schrijven de Nederlandse onderzoekers Bogers en collega's in *Schizophrenia Bulletin*, op basis van een systematische review.**

De meeste richtlijnen raden aan om behandeling met antipsychotica de eerste jaren na een eerste psychotische episode voort te zetten, om terugval te voorkomen. Voor de langere termijn zijn de aanbevelingen minder uitgesproken.

Bogers en collega's wilden nagaan wat de risico's zijn na het verlagen van de dosis of het stoppen met de medicatie. Zij includeerden 40 studies, RCT's en observationele studies, gepubliceerd tussen januari 1950 en juni 2019, met in totaal

1677 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 43 jaar. De gemiddelde follow-upduur na afbouw of stoppen was 37 weken (SD 28). De gemiddelde dosisverlaging was van 19,4 mg (SD 15,4) naar 3,6 mg (SD 6,0) haloperidolequivalent (HE). 983 patiënten stopten geheel met hun medicatie.

De auteurs berekenden een frequentie voor het optreden van terugval na verlaging van de dosis van 0,55 per patiëntjaar (95%-BI: 0,46-0,65). Stoppen met de medicatie was geassocieerd met een verdubbeling van die frequentie. Een korte ziekteduur (< 15 jaar versus ≥ 15 jaar) en opgenomen zijn bleken voornamelijk risicofactoren. Geleidelijke dosisverlaging was geassocieerd met een gunstiger beloop. Of de patiënten of beoordelaars al dan niet geblindeerd waren, bleek niet van invloed.

De auteurs menen dat het niet gewenst is om antipsychotica na langdurig gebruik bij patiënten met chronische schizofrenie geheel te staken.

#### LITERATUUR

- Bogers JPAM, Hambarian G, Michiels M, Vermeulen J, De Haan L. Risk factors for psychotic relapse after dose reduction or discontinuation of antipsychotics in patients with chronic schizophrenia. A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2020; doi: 10.1093/schizbullopen/sgaa002.

## Verandering van genexpressie door clozapine bij zebravissen

**Zebravissen die een hoge dosering clozapine krijgen toegediend, vertonen ander zwemgedrag dan zebravissen die een lage dosering krijgen. Ook worden verschillen gezien in de expressie van een aantal genen. Dat schrijven Viana en collega's in *NPJ Schizophrenia*.**

Onderzoek naar clozapinegerelateerde veranderingen in genexpressie in het brein leidt mogelijk tot beter begrip over het werkingsmechanisme van het middel en de manier waarop bijwerkingen ontstaan. Dergelijk onderzoek vindt vaak plaats met muis- en ratmodellen. Viana en collega's maakten gebruik van zebravissen, die ook gebruikt worden in fundamenteel onderzoek naar aspecten van andere psychiatrische stoornissen zoals ADHD, verslaving en posttraumatische stressstoornis (PTSS).

De 64 zebravissen werden verdeeld over vier groepen van 16 vissen. Een groep kreeg een lage dosering clozapine (20  $\mu$ g/l), een groep kreeg een hoge dosering (70  $\mu$ g/l), een groep kreeg dimethylsulfoxide en een groep water toegediend. De vissen werden 72 uur gemonitord.

Clozapine had een significant, dosisafhankelijk effect op het zwemgedrag van de vissen. De groep die was blootgesteld aan de hoogste dosering, spendeerde de meeste tijd net onder het wateroppervlak, terwijl de andere vissen dieper in het water bleven zwemmen. De onderzoekers konden geen respiratoire of andere vorm van stress ontdekken die dit verschil kon verklaren.

De expressie van twaalf genen bleek geassocieerd met clozapineblootstelling. Tien van deze veranderde genen hebben een of meerdere gelijkende genen bij de mens, en de meeste daarvan zijn in verband gebracht met schizofrenie.

De auteurs beschrijven een voorbeeld van de relevantie hiervan: het gen *ckma*, dat werd opgereguleerd na blootstelling aan clozapine, encodeert creatinekinase, dat fosforylering van creatine in spieren katalyseert. *Ckma* correspondeert met het humane gen *CKM*. De heterodimeer *CKMB* geldt als een biomarker voor een myocardinfarct. Een interessante observatie, zo menen de auteurs, gezien het verhoogde risico op myocarditis bij clozapinegebruik.

#### LITERATUUR

- Viana J, Wildman N, Hannon E, Farbos A, O'Neill P, Moore K, e.a. Clozapine-induced transcriptional changes in the zebrafish brain. *NPJ Schizophrenia* 2020; doi: 10.1038/s41537-019-0092-x.

## Effecten van terugval en van olanzapine op het brein bij psychotische depressies

Olanzapine heeft mogelijk een reducerend effect op de corticale dikte. Dat concluderen Voineskos en collega's in *JAMA Psychiatry*, waarin zij de resultaten publiceren van de eerste RCT op grond waarvan zij dit veronderstellen.

Bij de 88 patiënten (18-85 jaar) die meededen, was een ernstige depressie met psychotische kenmerken gediagnosticeerd. Het onderzoek liep in vijf academische centra en bestond uit drie fasen:

1. open-labelbehandeling met sertraline en olanzapine in variabele dosering, gericht op remissie;
2. stabilisatie van 8 weken;
3. RCT met een duur van 36 weken bij patiënten die zo goed als klachtenvrij waren, waarbij het continueren van sertraline en olanzapine werd vergeleken met olanzapine vervangen door een placebo.

De eerste bevinding was dat de kans op een terugval kleiner bleek bij de combinatie van sertraline en olanzapine.

De patiënten kregen twee keer een MRI-scan: één keer ten tijde van de randomisatie, en één keer drie maanden later (of eventueel eerder in het geval er sprake was van terugval of de medicatie werd gestaakt). Van 72 patiënten waren scans beschikbaar voor de analyse.

De auteurs zagen na 36 weken een gemiddelde reductie in corticale dikte van 1,2% in de olanzapinegroep in vergelijking met de placebogroep. Zij geven daarbij als context dat de jaarlijkse reductie bij ouderen van 60 tot 91 jaar 0,35-0,59% bedraagt. Echter, een reductie in corticale dikte was ook te zien op de scans van de 19 mensen in de placebogroep die eerder dan 36 weken een scan kregen vanwege een terugval.

De auteurs concluderen dat antipsychotica essentieel zijn en blijven in de behandeling van psychotische depressies, want hoewel hun data laten zien dat antipsychotica mogelijk veranderingen in de hersenen bewerkstelligen, tonen ze ook dat een terugval mogelijk soortgelijke effecten heeft.

### LITERATUUR

- Voineskos AN, Mulsant BH, Dickie EW, Neufeld NH, Rothschild AJ, Whyte EM, e.a. Effects of antipsychotic medication on brain structure in patients with major depressive disorder and psychotic features neuroimaging findings in the context of a randomized placebo-controlled clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020; doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.0036.
- Flint AJ, Meyers BS, Rothschild AJ, Whyte EM, Alexopoulos GS, Rudorfer MV, e.a. Effect of continuing olanzapine vs placebo on relapse among patients with psychotic depression in remission: The STOP-PD II randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 622-31.

### Heeft u suggesties?

Bent u bijvoorbeeld zelf een artikel tegengekomen dat u graag onder de aandacht van uw collega-psychiaters zou willen brengen? Dan nodigen we u van harte uit het ons te laten weten via [info@tijdschriftvoorpsychiatrie.nl](mailto:info@tijdschriftvoorpsychiatrie.nl).