

Reactie op 'Clozapine en fluvoxamine samen is meer dan twee keer alleen'

Met belangstelling las ik de gevalsbeschrijving *Clozapine en fluvoxamine samen is meer dan twee keer alleen* van de collega's Veltkamp & Kaiser in het *Tijdschrift voor Psychiatrie* van juni 2003.

Therapieresistentie is een moeilijk vraagstuk en combinatiebehandelingen met atypische antipsychotica zijn momenteel een belangwekkend onderwerp. De additie van een antidepressivum aan een atypisch antipsychoticum is niet alleen effectief bij therapieresistente schizofrene psychose, maar wordt ook met succes toegepast bij therapieresistente depressie, bipolaire stoornis en de obsessieve compulsieve stoornis.

Het gunstige effect van de combinatie van clozapine en fluvoxamine wordt door de auteurs toegeschreven aan de *farmacokinetische* interactie: fluvoxamine remt het afbraakenzym in het cytochroom-P-450-systeem, waardoor de clozapinespiegel stijgt en de werkzaamheid toeneemt. Hoewel deze verklaring zeker voor de hand ligt, kan nog een andere worden overwogen. Het gunstige effect van de additie kan namelijk ook te danken zijn aan een *farmacodynamische* interactie. In een microdialyseonderzoek werd aangetoond dat de combinatie van clozapine en fluoxetine een synergistisch effect heeft op de extracellulaire dopamineconcentratie in de prefrontale cortex (Zhang e.a. 2000). Dit betekent dat clozapine en fluoxetine samen een sterkere dopamineafgifte veroorzaken dan elk van de medicijnen afzonderlijk. Dit effect geldt ook voor de combinatie olanzapine en fluoxetine, risperidon en fluoxetine, olanzapine en sertraline, maar niet voor haloperidol en fluoxetine. In een soortgelijk, aanvullend onderzoek bij het UMC Utrecht werd met de combinatie quetiapine en fluvoxamine een zelfde synergistisch effect geobserveerd op dopamine in de prefrontale cortex, maar niet in het mesolimbische systeem. Tot op heden is dit effect met clozapine, olanzapine, risperidon, en quetiapine in

additie uitsluitend waargenomen voor dopamine, en niet voor serotonine en noradrenaline. Dit betekent dat het synergisme specifiek lijkt te zijn voor dopamine, voor de prefrontale cortex, en voor atypische antipsychotica in combinatie met een serotonineheropnameremmer. De specificiteit voor de prefrontale cortex kan verklaren waarom deze combinatie bij uitstek gunstig is voor de negatieve symptomen van schizofrenie, en niet ongunstig voor de positieve symptomen (Kuroki e.a. 1999). Daarbij komt dat een verhoogde dopamineafgifte in de prefrontale cortex secundair via glutaminerge input op het ventrale tegmentale gebied (VTA) de hyperactiviteit van de dopaminerge neuronen in het mesolimbische systeem zal remmen, waardoor ook de positieve symptomen gunstig worden beïnvloed (Deutch 1992).

Natuurlijk is het momenteel voorbarig om het gunstige klinische effect bij therapieresistente schizofrene psychose uitsluitend toe te schrijven aan de synergistische toename van dopamine in de prefrontale cortex. Ook is het nog onduidelijk of dit mechanisme de effectiviteit kan verklaren van deze combinatiebehandeling bij therapieresistente depressie, bipolaire stoornis en obsessieve compulsieve stoornis. Met deze reactie wil ik slechts de farmacodynamische hypothese onder de aandacht brengen als alternatief voor de farmacokinetische verklaring. Zoals door de auteurs met deze interessante gevalsbeschrijving treffend werd geïllustreerd, zal de combinatie van een atypisch antipsychoticum met een serotonineheropnameremmer in de toekomst wellicht een waardevolle optie betekenen voor een verscheidenheid aan therapieresistente psychiatrische aandoeningen.

## LITERATUUR

- Deutch, A.Y. (1992). The regulation of subcortical dopamine systems by the prefrontal cortex: interactions of central dopamine systems and the pathogenesis of schizophrenia. *Journal of neural transmission. Supplementum*, 36, 61-89.
- Kuroki, T., Meltzer, H.Y., & Ichikawa, J. (1999). Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *The journal of phar-*

macology and experimental therapeutics, 288, 774-781.

Veltkamp, R., & Kaiser, L.H.W.M. (2003). Clozapine en fluvoxamine samen is meer dan twee keer alleen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 45, 347-351.

Zhang, W., Perry, K.W., Wong, D.T., e.a. (2000). Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 23, 250-262.

D. DENYS, psychiater, afdeling angst en dwang UMC Utrecht

### ANTWOORD aan Denys

De reactie van collega Denys is een belangwekkende aanvulling en ondersteuning van ons impliciete pleidooi in ons artikel *Clozapine en fluvoxamine samen is meer dan twee keer alleen* (Veltkamp & Kaiser 2003) dat polyfarmacie wel degelijk een plaats moet hebben dan wel krijgen bij de behandeling van patiënten die therapieresistent blijken te zijn voor monofarmacie. Collega Denys geeft aan dat de additieve werking van een antidepressivum bij een atypisch antipsychoticum niet alleen effectief kan zijn bij een therapieresistente schizofrene psychose, maar ook bij therapieresistente depressie, bipolaire stoornis en obsessieve compulsieve stoornis. Ons artikel beschrijft een specifieke combinatie van een atypisch antipsychoticum met een selectieve serotonineheropnameremmer. Wij hebben ons in de casusbeschrijving vooral gericht op de praktijk en hebben praktische adviezen gegeven, omdat bij deze casus de combinatie zeer effectief bleek te zijn.

Via deze reactie wordt de gevalsbeschrijving onderbouwd met de mogelijk achterliggende farmacokinetiek via de remming van het afbraakenzym in het cytochroom-P-450-systeem door fluvoxamine, waardoor de clozapinespiegel stijgt,

en de mogelijke farmacodynamiek in de vorm van een synergistisch effect van de combinatie van clozapine en fluoxetine op de extracellulaire dopamineconcentratie in de prefrontale cortex. De door collega Denys geformuleerde farmacodynamische aspecten zouden uiteraard een rol kunnen spelen. Hij bevestigt wat wij in ons artikel al opmerkten: dat 'het bij twee interacterende farmaca moeilijk zal zijn de farmacokinetische van de farmacodynamische aspecten te scheiden'. De genoemde farmacodynamische hypothese is grotendeels gebaseerd op proefdieronderzoek (ratten). Een argument dat een farmacokinetisch effect onderstreept, is het gegeven dat het antipsychotische vermogen van clozapine spiegelafhankelijk is; deze hypothese is afkomstig uit patiëntenonderzoek. Het UMC Utrecht doet onderzoek naar de farmacodynamiek, kennelijk met als resultaat dat er sprake is van een synergistisch effect op de toename van de dopamineconcentratie in met name de prefrontale cortex, bij de combinatie van een atypisch antipsychoticum met een serotonineheropnameremmer. Hopelijk zal verder onderzoek – waarin de farmacodynamische hypothese specifiek in patiëntenonderzoek getoetst wordt aan de klinische relevantie – de onderlinge verhouding van farmacodynamische en farmacokinetische aspecten bij de door ons genoemde combinatiebehandeling verder aan kunnen scherpen.

### LITERATUUR

Veltkamp, R., & Kaiser, L.H.W.M. (2003). Clozapine en fluvoxamine samen is meer dan twee keer alleen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 45, 347-351.

R. VELTKAMP

L.H.W.M. KAISER