

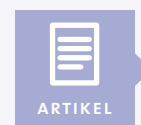
# Minocycline bij schizofrenie: een beknopt overzicht

J.E. HOVENS, T.A.M. ONDERWATER

- ACHTERGROND** Het tetracyclisch antibioticum minocycline lijkt positieve resultaten te geven als additie bij de behandeling van persisterende symptomen van schizofrenie.
- DOEL** Een overzicht te geven van de literatuur over minocycline en schizofrenie.
- METHODE** Via PubMed werd een review uitgevoerd tot en met september 2013 naar minocycline en schizofrenie.
- RESULTATEN** Wij vonden zeven gevalbeschrijvingen met minocycline als additie bij de behandeling van persisterende schizofrenie. Bovendien werden een open-labelonderzoek en twee gerandomiseerde placebogecontroleerde studies gepubliceerd. Toevoeging van minocycline ging samen met verbetering van negatieve symptomen en cognitieve functies.
- CONCLUSIE** Voorzichtig wordt geconcludeerd dat minocycline nut kan hebben bij de behandeling van negatieve symptomen en cognitieve stoornissen bij schizofrenie.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)6, 402-406

**TREFWOORDEN** antibioticum, cognitie, minocycline, negatieve symptomen, schizofrenie



Veel grote ontdekkingen berusten op toeval. In de psychiatrie is dat onder meer het geval met lithium voor de behandeling van de manie (Cade 1949). Wellicht dat dit ook geldt voor minocycline bij de behandeling van persisterende schizofrenie, waar in de literatuur de laatste jaren veel aandacht voor wordt gevraagd.

Denovan-Wright e.a. (2002) beschreven een 39-jarige patiënte met de ziekte van Huntington met extreme abnormale onwillekeurige bewegingen, agressieve en impulsieve gedragsstoornissen met psychotische belevingen. Behandeling met verschillende antipsychotica en stemmingsstabilisatoren gaf veel bijwerkingen. Van minocycline was bekend dat het mogelijk een behandeling zou zijn voor Huntington aangezien bij een transgenetisch muismodel de motorische functie verbeterde. Behandeling van de patiënte met minocycline 200 mg dd gaf een duidelijke verbetering zowel van de bewegingsstoornissen als van de psychiatrische symptomen. Toevoeging van clozapine verbeterde het beeld vervolgens nog meer. Na acht maanden diende de clozapine vanwege leukopenie gestaakt te worden, waarna patiënte naast de minocycline

met regelmaat behandeld werd met haloperidol en lorazepam, die nu geen bijwerkingen meer gaven.

## METHODE

Wij zochten in PubMed met als termen 'minocycline' en 'schizofrenie'. Daarbij vonden wij een artikel en drie brieven aan de redactie, waarin in totaal zeven casussen worden beschreven met minocycline als additie bij de behandeling van persisterende schizofrenie. Bovendien werden een open-labelonderzoek en twee gerandomiseerde placebogecontroleerde studies gepubliceerd.

## RESULTATEN

### Gevalsbeschrijvingen

Miyaoka e.a. (2007) beschreven twee patiënten met schizofrenie en katatonie. Een 23-jarige patiënt met auditieve hallucinaties, wanen en een katatone stupor reageerde niet op haloperidol (tot 20 mg dd). Tevens kreeg hij een ernstige pneumonie, die behandeld werd met minocycline. Daarbij verdwenen ook de psychiatrische symptomen, die

echter opnieuw verschenen na het staken van het antibioticum. Drie dagen na de herstart van minocycline verbeterde het ziektebeeld aanzienlijk en na 24 dagen was hij in remissie. Bij follow-up na twee jaar en een onderhoudsdosering van minocycline 150 mg 2 dd en 2 mg haloperidol was hij nog steeds in remissie.

Een 61-jarige patiënt met schizofrenie sinds zijn 20ste was sinds vier jaar opgenomen met een verslechtering van zijn klinisch beeld. Hij kreeg een onderhoudsdosering van 10 mg haloperidol en 2 mg risperidon. Nadat hij decubitus kreeg, werd hij behandeld met minocycline 150 mg 2 dd. Na twee weken was hij hersteld van de decubitus. Daarop werd de minocycline gestaakt, waarna geobserveerd werd dat de psychiatrische symptomen in ernst toenamen. Herstart van minocycline 150 mg dd, naast de haloperidol en de risperidon, verbeterde het psychiatrisch beeld dusdanig dat hij na 16 dagen vrijwel symptomenvrij was. Bij de follow-up na een jaar later bleek de verbetering van het klinisch ziektebeeld gehandhaafd.

Vier patiënten gebruikten clozapine met onvoldoende resultaat, waaraan vervolgens met goed resultaat minocycline 200 mg dd werd toegevoegd. Twee patiënten (Kelly e.a. 2011) hadden de diagnose katatone schizofrenie met nog steeds invaliderende positieve en negatieve symptomen. Een van hen was ten tijde van de publicatie vier jaar in remissie. De tweede patiënt vertoonde een sterke verbetering op positieve, negatieve en depressieve symptomen. De patiënten die Jhamnani e.a. (2013) beschrijven, hadden voornamelijk negatieve symptomen en een verhoogde concentratie C-reactief proteïne. Beide patiënten, een van hen met ongedifferentieerde schizofrenie en de ander met paranoïde schizofrenie, vertoonden een aanzienlijke klinische verbetering en een verlaging van de serumwaarde C-reactief proteïne.

Chaves e.a. (2012) beschrijven tot slot een patiënt met persisterende positieve symptomen bij het gebruik van olanzapine 20 mg dd. Toevoeging van minocycline 200 mg dd gaf een verbetering van de positieve symptomen. Dit ging gepaard met een duidelijke afname van de hyperperfusie in de posterieure gyrus cinguli. Hashimoto (2010) oppert dat hieruit gehypothetiseerd zou kunnen worden dat minocycline een positief effect moet hebben op cognitieve stoornissen bij patiënten met schizofrenie, aangezien de posterieure gyrus cinguli gerelateerd is aan onder meer het episodische en visuospatiale geheugen, evenals aan emotionele verwerking, visuele verbeelding en spatiale aandacht.

## Onderzoeken

Voorzichtige conclusies trekken Miyaoka e.a. (2008) over het nut van minocycline als toevoeging bij de behandeling van schizofrenie met antipsychotica. Zij behandelden in

## AUTEURS

**HANS HOVENS**, psychiater, Delta Psychiatrisch Centrum, en bijzonder hoogleraar, subfaculteit Psychologie, Erasmus Universiteit Rotterdam,

**TESSA ONDERWATER**, was ten tijde van het schrijven van dit artikel psychiater bij Delta Psychiatrisch Centrum, Poortugaal.

## CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. J.E. Hovens, Delta Psychiatrisch Centrum, Postbus 800, 3170 DZ Poortugaal.

E-mail: hovens@fsw.eur.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-1-2014.

een open-labelstudie 22 patiënten met schizofrenie, van wie 11 met katatone schizofrenie, met minocycline 150 mg 2 dd naast hun gebruikelijke dosering antipsychotica (risperidon, olanzapine en quetiapine). Op de *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) daalden na 4 weken behandeling met minocycline op zowel de positieve, de negatieve als de algemene schaal hun scores met de helft of meer. Vier weken na het staken van de minocycline was de vooruitgang behouden.

De gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken hadden beide betrekking op patiënten met een diagnose die korter dan 5 jaar geleden was gesteld. In beide studies kregen de patiënten gedurende de hele studietijd minocycline 200 mg dd. Bijwerkingen waren te verwaarlozen.

Levkovitz e.a. (2010) onderzochten 36 patiënten versus 18 controlepatiënten, die korter dan twee weken voor de aanvang van de studie gestart waren met een atypisch antipsychoticum voor een exacerbatie van hun symptomen. De gebruikte antipsychotica waren risperidon, olanzapine, quetiapine en clozapine. Patiënten werden tienmaal onderzocht. De laatste visite was na zes maanden. Op dat moment waren nog 13 patiënten van de experimentele groep (36%) en 8 van de controlegroep (44%) in het onderzoek. Dit verschil was niet significant en niet afwijkend van de gebruikelijke uitval bij deze populatie over een langere periode (Wahlbeck e.a. 2001). De primaire uitkomstmaat had betrekking op negatieve symptomen; deze bleken in de loop van de tijd bij de experimentele groep steeds meer af te nemen, vooral vanaf week 14, terwijl bij de controlegroep zelfs een toename werd gezien. Bovendien bleek dat in de experimentele groep de cognitieve functies volgens de *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) waren toegenomen.

Het onderzoek van Chaudhry e.a. (2012) had in totaal 144 gerandomiseerde patiënten; 46 in de experimentele groep en 48 in de controlegroep maakten deze een-jaarsstudie af. De patiënten werden geworven in Pakistan en in Brazilië, in een verhouding van ongeveer 3:1. Ruwweg werden de scores op de negatieve symptomen in beide landen lager, maar alleen in Brazilië was er ook een effect op de positieve en de algemene schaal van de PANSS. In Brazilië waren de ernstscores van de patiënten echter wat lager, was er nauwelijks een respons op het placebo, was het percentage uitval lager en gebruikten het merendeel van de patiënten een atypisch antipsychoticum in tegenstelling tot de groep in Pakistan. In beide experimentele groepen verbeterden de cognitieve executieve functies.

## BESPREKING

### Potentieel werkingsmechanisme van minocycline

Wanneer de casussen en de onderzoeken beoordeeld worden, dan lijkt minocycline perspectief te bieden voor de behandeling van negatieve symptomen en cognitieve functiestoornissen bij schizofrenie. De vraag is waarom zou een antibioticum uit de tetracyclinegroep, dat vooral gebruikt wordt bij acne vulgaris en rosacea, en dat probleemloos de bloed-hersenbarrière passeert, werkzaam kunnen zijn bij schizofrenie.

Dean e.a. (2012) wijzen erop dat minocycline naast de antimicrobiële eigenschappen ook antioxidatieve, anti-inflammatoire, antiapoptotische en neuroprotectieve eigenschappen heeft en tevens een effect heeft op de glutamaatreceptor.

Bitanihirwe en Woo (2011) laten zien dat bij schizofrenie de antioxidatieve systemen verstoord zijn en dat ten gevolge daarvan weer andere processen, zoals ontstekingsprocessen en een hypofunctie van de N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptor, in het gedrang komen.

Over inflammatoire processen bij schizofrenie is vaker gerapporteerd dat de cytokinen verstoord zijn. Volgens het review van Potvin e.a. (2008) zijn vooral de interleukine 1-receptorantagonist, de niet-membraamgebonden interleukine 2-receptorantagonist en interleukine 6 bij schizofrenie verhoogd. Ook Schwarz e.a. (2013) vonden aanwijzingen dat een deel van de patiënten met schizofrenie afwijkingen heeft in immunologische functies.

Antiapoptotische eigenschappen van minocycline lijken te berusten op het stabiliseren van de mitochondriale membraam, waardoor er een verminderde caspaseactiviteit optreedt. Tevens is er een upregulatie van de antiapoptotische factor BCL-2. Naast deze apoptotische eigenschappen noemen Plane e.a. (2010) en Dodd e.a. (2013) nog andere neuroprotectieve factoren die in diverse dierexperimentele en klinische studies geconstateerd zijn bij onder

meer ischemie, de ziekte van Parkinson, de ziekte van Alzheimer en amyotrofische laterale sclerose.

Meer op de voorgrond bij de hypothesevorming over schizofrenie is het glutaminerge systeem, waarbij er een hypofunctie is van de NMDA-receptor (Carlson e.a. 2001; Chaves e.a. 2009) verondersteld wordt. Het overtuigendst wat betreft de werking van minocycline op het glutaminerge systeem zijn de onderzoeken van Zhang e.a. (2007) en van Levkovitz e.a. (2007). Zhang e.a. behandelden ratten met minocycline voordat ze de NMDA-receptorantagonist dizocilpine toegediend kregen. De ratten die behandeld waren met minocycline vertoonden veel minder gedragsveranderingen dan de ratten zonder het antibioticum. Hetzelfde gold voor extracellulair dopamine in de cortex en het striatum. Levkovitz e.a. gaven ratten intraperitoneale injecties met minocycline gedurende drie dagen, waarna ze dizocilpine toegediend kregen. De NMDA-antagonist gaf bij niet-behandelde ratten symptomen die passen bij schizofrenie, maar bij ratten die vooraf behandeld waren met minocycline of met haloperidol zagen de onderzoekers deze symptomen niet.

## CONCLUSIE

De hypothesen dat schizofrenie gerelateerd is aan ontstekingsreacties en aan een hypofunctie van de NMDA-receptor zijn vaker geopperd. Een middel dat de ontstekingsreactie en/of de hypofunctie van de NMDA-receptor tegengaat, zou dan welkom zijn. Minocycline is een dergelijk middel, dat in de gerapporteerde studies nauwelijks bijwerkingen vertoonde. Deze bijwerkingen waren vooral een milde diarree. Zoals bij andere tetracyclinen kunnen ook andere maag-darmstoornissen optreden. Bij hogere dosering dan 200 mg dd zijn ook vestibulaire stoornissen en vertigo gemeld. Bij langdurig gebruik kan er een vitamine B-deficiëntie optreden. Ook zal er rekening mee gehouden moeten worden dat de werking van orale anticoagulantia wordt versterkt en dat bij het gebruik van barbituraten en carbamazepine de uitscheiding van minocycline wordt versneld. Dat is niet anders dan bij veel andere antibiotica. De vraag voor welke patiënt minocycline mogelijk geschikt is, is niet zonder meer te beantwoorden. Theoretisch is het middel vanwege de biologische eigenschappen interessant, maar bij veel patiënten zijn de symptomen al in remissie met de gebruikelijk antipsychotica. Voor patiënten die onvoldoende reageren op de gebruikelijke middelen en die vooral ernstige negatieve symptomen vertonen, is een experimentele behandeling met minocycline te proberen. Hoe lang men daarmee moet doorgaan, is onduidelijk. Het is echter evenmin te verwachten dat alle patiënten met deze persisterende symptomen profijt zullen hebben van minocycline. Er zal dan ook gezocht moeten worden welke patiënten er baat bij kunnen hebben.

Dat werd in de gerandomiseerde studies nagelaten. De verwachting dat met name patiënten met een verhoogde concentratie C-reactief proteïne van minocycline kunnen profiteren, lijkt ons reëel.

## NASCHRIFT

Na acceptatie van ons artikel publiceerden Liu e.a. (2014) een gerandomiseerde, gecontroleerde studie met 92 patiënten met schizofrenie die behandeld werden met risperidon. De helft van hen kreeg tevens minocycline 200 mg

dd en dezen bleken na 16 weken behandeling een significant betere score te hebben op de Scale For Assessment Of Negative Symptoms en op de negatieve subschaal van de PANSS. Op cognitieve maten bleken de met minocycline behandelde patiënten een betere aandachtsscore te hebben dan degenen die behandeld werden met placebo, maar niet op andere cognitieve domeinen. Deze studie suggereert dat vooral patiënten met een recente psychose en negatieve symptomen baat kunnen hebben van minocycline-behandeling.

## LITERATUUR

- Bitanirirwe BKY, Woo TW. Oxidative stress in schizophrenia: An integrated approach. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 878-93.
- Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949; 2: 349-52.
- Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson, ML. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in Schizophrenia: New Evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 237-60.
- Chaudhry IB, Hallak J, Husain N, Minhas F, Stirling J, Richardson P, e.a. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 1185-93.
- Chaves C, Marque CR, Tresniak C, Machado de Sousa JP, Zuardi AW, Crippa JAS, e.a. Glutamate-N-methyl-D-aspartate receptor modulation and minocycline for the treatment of patients with schizophrenia: an update. *Braz J Med and Biol Res* 2009; 42: 1002-14.
- Chaves C, de Marque CR, Wichert-Ana L, Maia-de-Oliveira JP, Itikawa EN, Hallak JEC. Functional neuroimaging of minocycline's effect in a patient with schizophrenia. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 550-2.
- Dean OM, Data-Franco J, Giorlando F, Berk M. Minocycline: therapeutic potential in psychiatry. *CNS Drugs* 2012; 26: 391-401.
- Donovan-Wright EM, Devarajan S, Dursun SM, Robertson HA. Maintained improvement with minocycline of a patient with advanced Huntington's disease. *J Psychopharmacol* 2002; 16: 393-4.
- Dodd S, Maes M, Anderson G, Dean OM, Moylan S, Berk M. Putative neuroprotective agents in neuropsychiatric disorders. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 42: 135-45.
- Hashimoto K. Abnormality of cerebral perfusion in the posterior cingulate gyrus of a refractory patient with schizophrenia and minocycline treatment. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 1132.
- Jhamnani K, Shivakumar V, Kalmady S, Rao NP, Venkatasubramanian G. Successful use of add-on minocycline for treatment of persistent negative symptoms in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013; 25: E06-7. doi: 10.1176/appi.neuropsych.11120376.
- Kelly DL, Vyas G, Koola M. Adjunct minocycline to clozapine treated patients with persistent schizophrenia symptoms. *Schizophr Res* 2011; 133: 257-8.
- Levkovitz Y, Levi U, Braw Y, Cohen H. Minocycline, a second-generation tetracycline, as a neuroprotective agent in an animal model of schizophrenia. *Brain Res* 2007; 1154: 154-62.
- Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S, Braw Y, Levkovitch-Verbin H, Gal G, e.a. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 138-49.
- Liu F, Guo X, Wu R, Ou J, Zheng Y, Zhang B, e.a. Minocycline supplementation for treatment of negative symptoms in early-phase schizophrenia: A double blind, randomized, controlled trial. *Schizophr Res* 2014; 153: 169-76.
- Miyaoka T, Yasukawa R, Yasuda H, Hayashida M, Inagaki T, Horiguchi J. Possible antipsychotic effects of minocycline in patients with schizophrenia. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 304-7.
- Miyaoka T, Yasukawa R, Yasuda H, Hayashida M, Inagaki T, Horiguchi J. Minocycline as adjunctive therapy for schizophrenia: An open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 287-92.
- Plane JM, Shen Y, Pleasure DE, Deng W. Prospects for minocycline neuroprotection. *Arch Neurol* 2010; 67: 1442-8.
- Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 801-8.
- Schwarz E, van Beveren NJM, Ramsay J, Leweke FM, Rothermundt M, Bogerts B, e.a. Identification of subgroups of schizophrenia patients with changes in either immune or growth factor and hormonal pathways. *Schizophr Bull* 2013; doi:10.1093/schbul/sbt105.
- Wahlbeck K, Tuunainen A, Ahokas A, Leucht S. Dropout rates in randomised antipsychotic drug trials. *Psychopharmacology* 2001; 155: 230-3.
- Zhang L, Shirayama Y, Iyo M, Hashimoto K. Minocycline attenuates hyperlocomotion and prepulse inhibition deficits in mice after administration of the NMDA receptor antagonist dizocilpine. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 2004-10.

## SUMMARY

# Minocycline for schizophrenia: a brief overview

J.E. HOVENS, T.A.M. ONDERWATER

**BACKGROUND** The tetracyclic antibiotic minocycline appears to have positive results when added to the the treatment prescribed for persistent symptoms of schizophrenia.

**AIM** To provide an overview of the literature on minocycline and schizophrenia.

**METHOD** PubMed, up to September 2013, was scanned for articles relating to minocycline and schizophrenia.

**RESULTS** We found seven case reports with regard to the use of minocycline as an additive in the treatment of persistent schizophrenia. Furthermore, an open-label study and two randomised placebo-controlled studies regarding this addition were published. Using minocycline may add to the improvement of negative symptoms and cognition in patients with schizophrenia.

**CONCLUSION** It is concluded, albeit somewhat cautiously, that minocycline may be helpful in treating negative and cognitive symptoms in schizophrenia.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)6, 402-406

**KEY WORDS** antibiotic, cognition, minocycline, negative symptoms, schizophrenia