

# Hypersalivatie door clozapine: oorzaken en behandel mogelijkheden

V. CHRISTIAENS, G. PIETERS

**ACHTERGROND** Hypersalivatie door clozapine is een vervelende bijwerking die kan leiden tot stopzetten van de antipsychotische behandeling.

**DOEL** Het opsporen van farmacologische en niet-farmacologische behandelmethoden voor deze bijwerking.

**METHODE** Literatuuronderzoek naar oorzaken en behandeling van dit probleem.

**RESULTATEN** Twee gecontroleerde onderzoeken toonden geen toename van speekselvolume bij patiënten ten opzichte van controles. Een ander gecontroleerd onderzoek onderzocht het effect van pirenzepine op door clozapine geïnduceerde hypersalivatie. Hierbij werd geen significant verschil ten opzichte van placebo gevonden. Een aantal gevalbeschrijvingen vermeldden een goed resultaat van diverse behandelingen. Er zijn nog onvoldoende wetenschappelijk onderbouwde gegevens om de vraag naar oorzaak en behandeling van door clozapine geïnduceerde hypersalivatie eenduidig te beantwoorden.

**CONCLUSIE** Een dosisreductie, waar mogelijk, en niet-farmacologische behandelingen kunnen als eerste worden geprobeerd. Nadien kan overgegaan worden tot farmacologische behandeling.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)1, 39-44]

**TREFWOORDEN** clozapine, hypersalivatie

Clozapine is een atypisch antipsychoticum, dat gebruikt wordt voor de behandeling van onder meer therapieresistente schizofrenie. Hypersalivatie is een frequent genoemde bijwerking met een incidentie van 0-80% (Miller 2000). Ze treedt voornamelijk 's nachts op. Om na te gaan wat oorzaken en mogelijke behandelingen van hypersalivatie ten gevolge van clozapine zijn, werd een literatuuronderzoek uitgevoerd. De databases van PubMed en Embase werden geraadpleegd met als (MESH-)zoektermen 'antipsychotic agents' AND 'hypersalivation'. Er werd ook een Nederlands overzichtartikel van Sleutjes & Hermens (2002) gevonden.

## OOZAKEN

Alvorens de oorzaken van hypersalivatie te bespreken, is het belangrijk om aandacht te besteden aan de operationalisering van dit fenomeen: betreft het hier een overproductie van speeksel of een vermindering van het slikken?

Ben-Aryeh e.a. (1996) vergeleken niet-gestimuleerde en gestimuleerde speekselvloed van 17 patiënten met schizofrenie die behandeld werden met clozapine, met die van een groep gematchte, gezonde en medicatievrije controlepersonen. Ter stimulatie werd om de 30 seconden met een 2-procentoplossing citroenzuur over de tong gewreven. Het speeksel werd verzameld door 10 minuten

te laten spuwen in een proefbuis en een doek werd in de mond gebracht. Er bleek geen verschil tussen patiënten en controlepersonen. Omdat de prevalentie en de klachten 's nachts groter waren, werd een verandering in het circadiane ritme van salivatie als mogelijke verklaring aangereikt. Rabino-witz e.a. (1996) vergeleken de speekselvloed van 9 patiënten die behandeld werden met clozapine met die van 8 controlepersonen. Het speeksel – dat niet door stimulatie werd opgewekt – werd gedurende 5 minuten opgevangen uit de open mond in een maatcilinder die tot op 0,10 ml nauwkeurig kon worden afgelezen. Er werd geen significant verschil in speekselvolume gevonden tussen beide groepen. Meer onderzoeken, met grotere onderzoeksgroepen en met nachtelijke metingen zijn noodzakelijk.

De hypothese dat er sprake is van verminderd slikken ten gevolge van het blokkeren van receptoren in de farynx of van het verstoren van de vagale controle op de oesofagale peristaltiek, wordt ondersteund door twee gevalbeschrijvingen (McCarthy & Terkelsen 1994). Friedman e.a. (1991) maken melding van een vrouw die bijna stikte tijdens de maaltijd na een eenmalige toediening van 25 mg clozapine. Pearlman (1994) deed een barium-slikonderzoek bij een patiënt met door clozapine geïnduceerde hypersalivatie en stelde een vermindering van faryngeale peristaltiek vast.

Parasympathische stimulatie (acetylcholine) van de speekselklieren leidt tot een toename van het speekselvolume, terwijl sympathische stimulatie (noradrenaline) leidt tot een verhoogde concentratie van proteïnen in het speeksel (Baum 1993). Dit effect werd echter alleen onderzocht op acinaire en niet op ductale cellen.

Clozapine heeft een antagonistisch effect op  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ -, muscarine(M)1-, M2-, M3- en M5-receptoren en een agonistisch effect op de M4-receptor (Zorn e.a. 1994). Gezien het voornamelijk anticholinerge effect van clozapine is hypersalivatie een paradoxaal effect. De M3-receptorblokkade, die leidt tot afname van speekselvloed, wordt vermoedelijk overtroffen door de sterkere M4-receptorstimulatie, die leidt tot toename van speekselproductie

(Szabadi 1997). Daarnaast is het mogelijk dat de  $\alpha$ -antagonistische werking de adrenerge en muscarinerge balans verstoort en zo leidt tot hypersalivatie.

De farmacologische hypothesen over hypersalivatie bij clozapine kunnen worden getoetst door medicamenteuze interventieonderzoeken. Deze worden hieronder besproken.

## BEHANDELING

Vanuit farmacologisch standpunt zijn voor de behandeling van door clozapine geïnduceerde hypersalivatie, adrenerge en muscarinerge receptoren van belang. Eerst wordt een overzicht gegeven van farmaca en nadien wordt de niet-medicamenteuze behandeling besproken.

Het enige gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde, cross-overonderzoek is dat van Bai e.a. (2001). Zij behandelden 20 patiënten met de perifere, selectieve M1- en M4-antagonist pirenzepine 100 mg daags (niet verkrijgbaar in Nederland en België), of met placebo, gedurende telkens 8 weken met een wash-out-periode van 4 weken ertussen. De patiënten namen geen anticholinergica of andere antipsychotica. Nachtelijke hypersalivatie werd bepaald met een papieren doek op het hoofdkussen waarop de diameter van het door speeksel natgemaakte oppervlak werd gemeten. Hypersalivatie verminderde gemiddeld 15,6% door behandeling met pirenzepine, wat niet significant was vergeleken met placebo. Daarentegen meldden Fritze & Elliger (1995) succesvolle behandeling (een droog hoofdkussen 's morgens) van 120 patiënten met pirenzepine 25 tot 100 mg daags. Bai e.a. verklaarden het gunstige resultaat van Fritze & Elliger uit een placebo-effect en uit het gebrek aan kwantitatieve bepaling van het speekselvolume. De resultaten van het behandelingsonderzoek van Bai e.a. (2001) lijken in tegenspraak met, of minimaliseren het effect van, één verondersteld etiologisch mechanisme van hypersalivatie door clozapine, namelijk het M4-receptoragonisme. Dat alle patiënten Aziatisch waren, zou de resultaten beïnvloed kunnen hebben ten gevolge van sub-

tiele genetische verschillen.

Spivak e.a. (1997) gaven gedurende 15 dagen aan 14 patiënten bij het slapengaan trihexyfenidyl, een M<sub>1</sub>-M<sub>4</sub>-receptorantagonist (gemiddelde dagelijkse dosis 10,7 mg; standaarddeviatie 2,7). Dit resulteerde in een daling van 44% op de *Nocturnal Hypersalivation Rating Scale*, een 5-puntsobservatieschaal (door patiënt en arts). Een kwantitatieve bepaling van het speekselvolume ontbrak. Opnieuw wordt een daling van speekselvloed zonder volledig stoppen vastgesteld, wat opnieuw het belang van het M<sub>4</sub>-receptoragonisme als etiologisch mechanisme tegensprekt dan wel minimaliseert.

Benzatropine (niet verkrijgbaar in Nederland en België), een centrale muscarinereceptorantagonist, werd in een retrospectief onderzoek (Reinstein e.a. 1999) vergeleken met de  $\alpha_1$ -antagonist terazosine. Vier groepen van 15 patiënten werden vergeleken. Groep 1 kreeg geen behandeling; groep 2 werd behandeld met benzatropine 1mg 2 keer per dag; groep 3 met terazosine 2 mg per dag en groep 4 met beide. Verbetering van de hypersalivatie werd gerapporteerd door patiënten en bevestigd door verpleegkundigen. Er werden geen kwantitatieve meetinstrumenten gebruikt. Na 12 weken behandeling was de hypersalivatie verdwenen bij 100% van de patiënten van groep 4; bij 66,7% van groep 2 en bij 93,3% van groep 3. In groep 1 verbeterde bij 33,3% de hypersalivatie door tolerantie of dosisreductie van clozapine. De veranderingen ten opzichte van de uitgangstoestand waren statistisch significant voor alle groepen. Volgens deze auteurs komt het erop aan de verhouding tussen het adrenerge en het antimuscarinerge effect van clozapine ter hoogte van de speekselklieren te veranderen.

Grabowski (1992) behandelde 4 patiënten met een  $\alpha$ -adrenoreceptoragonist: clonidinepleister 0,1-0,2 mg/week. Twee patiënten ervoeren verbetering, 1 tijdelijk, en 1 geen. Er is niet vermeld na hoeveel tijd het effect werd geëvalueerd. Corrigan e.a. (1995) beschreven een patiënt bij wie vermindering optrad na toedienen van de  $\alpha_2$ -adrenerge agonist lofexidine (niet verkrijgbaar in Nederland

en België). Evenmin als door Grabowski, werd door Corrigan e.a. de hypersalivatie niet kwantitatief bepaald.

Amitriptyline heeft onder meer als werkingsmechanisme muscarinereceptorantagonisme. Copp e.a. (1991) beschreven 4 patiënten bij wie er een vermindering van hypersalivatie optrad door behandeling met amitriptyline 75-100 mg/dag. De hypersalivatie werd niet kwantitatief bepaald.

Antonello & Tessier (1999) beschreven 3 patiënten die atropine-1%, een muscarineantagonist, sublinguaal kregen toegediend. De patiënten vermeldden een onmiddellijk stoppen van de hypersalivatie. Comley e.a. (2000) en Fischer (2001) beschreven elk 1 patiënt die 1 à 2 atropineogdropfels sublinguaal toegediend kreeg met goed resultaat.

Calderon e.a. (2000) dienden aan 10 patiënten, voor het slapengaan, het anticholinergicum ipratropiumbromide 0,03 mg/ml (neusverstuiver) toe. Acht patiënten meldden een verbetering, bij 6 bleef de verbetering gehandhaafd gedurende 6 maanden. Het speekselvolume werd niet kwantitatief bepaald.

Kahl e.a. (2004) behandelden – met succes – een patiënt met een inspuiting van botulinumtoxine in de parotisklieren.

Uit gevalsbeschrijvingen lijkt een dosisreductie, waar mogelijk, effectief (Jann 1991).

In een gevalsbeschrijving van Bourgeois e.a. (1991) werd de hypersalivatie door het gebruik van kauwgom als minder storend ervaren door de patiënt en werd verder verbetering gemeld na toediening van benzatropine.

Naar niet-farmacologische behandeling van hypersalivatie door clozapine is nog geen gecontroleerd onderzoek gedaan. Sleutjes & Hermens (2002) stellen voor patiënten te instrueren op slikproblemen te letten. Zo zou een deel van de klachten kunnen afnemen en is farmacologische behandeling niet nodig. Deze interventie is nog niet onderzocht en slechts gebaseerd op theorie. Bij ernstige gevallen stellen deze auteurs voor de patiënt te verwijzen naar een kaakchirurg voor een transpositie van het submandibulair kanaal. Sliktrai-

ning zoals die bij patiënten met de ziekte van Parkinson wordt gebruikt, lijkt eveneens een goed alternatief, maar onderzoek hiernaar is nog niet uitgevoerd.

## DISCUSSIE EN CONCLUSIE

Uit het literatuuronderzoek komen onvoldoende wetenschappelijk onderbouwde gegevens naar voren om de vraag naar oorzaak en behandeling van door clozapine geïnduceerde hypersalivatie te beantwoorden. Er zijn aanwijzingen dat het doorslikken van speeksel verminderd is ten gevolge van clozapine. Verhoogde speekselproductie ten gevolge van clozapine via de agonistische werking van clozapine op de M<sub>4</sub>-receptor werd in het interventieonderzoek van Bai e.a. (2001) getoetst met pirenzepine, een selectieve M<sub>1</sub>- en M<sub>4</sub>-antagonist. Het beperkte resultaat doet vermoeden dat dit maar een kleine nevenoorzaak is. Een onderzoek met een  $\alpha_1$ -antagonist en gevalsbeschrijvingen met  $\alpha$ -agonisten toonden een daling van hypersalivatie aan. Het anti-adrenerge effect op de speekselproductie heeft vermoedelijk te maken met het verstoren van de adrenerge en muscarinerge balans.

Volgens Davydov & Botts (2000) dient op basis van gevalsbeschrijvingen een afweging te worden gemaakt van mogelijke risico's en voordelen. Het antihypertensieve effect van  $\alpha$ -agonisten, samen met het hypotensieve effect van clozapine, kan aanleiding geven tot orthostatische hypotensie. Benzatropine en trihexyfenidyl zijn, net als clozapine, centrale muscarineantagonisten, wat de kans op anticholinerge bijwerkingen verhoogt. Terazosine is, zoals clozapine, een  $\alpha_1$ -antagonist en kan tot orthostatische hypotensie leiden.

Rogers & Shramko (2000) stellen voor om onderzoek te doen naar de effectiviteit van perifere anticholinergica. Zij reiken nog andere hypothetische mogelijkheden aan, zoals: difenhydramine, een histamine-1-antagonist met centrale werking, of een  $\beta$ -antagonist om de verstoring van de balans tussen  $\alpha$ - en  $\beta$ -receptoren ter hoogte van de speekselklieren te herstellen.

We stellen voor om, indien mogelijk, eerst de dosis van clozapine te verlagen. Het gebruik van kauwgom bevordert het slikken en gaat pooling van het speeksel tegen. Op farmacologisch gebied geven we de voorkeur aan muscarineantagonisten die zoveel mogelijk perifeer inwerken, zoals 1 druppel atropine-1% sublinguaal voor het slapengaan en ipratropiumbromide 0,03 mg/ml in neusverstuiver. Dit om de centrale anticholinerge bijwerkingen te vermijden. Jammer genoeg zijn er in Nederland en België geen zuiver perifere anticholinergica voorhanden.

## LITERATUUR

- Antonello, C., & Tessier, P. (1999). Clozapine and sialorrhea: a new intervention for this bothersome and potentially dangerous side effect. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 24, 250.
- Bai, Y.M., Lin, C.C., Chen, J.Y., e.a. (2001). Therapeutic effect of pirenzepine for clozapine-induced hypersalivation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21, 608-611.
- Baum, B.J. (1993). Principles of saliva secretion. *Annals New York Academy of Sciences*, 694, 17-23.
- Ben-Aryeh, H., Jungerman, T., Szargel, R., e.a. (1996). Salivary flow-rate and the composition in schizophrenic patients on clozapine: subjective reports and laboratory data. *Biological Psychiatry*, 39, 946-949.
- Bourgeois, J.A., Drexler, K.G., & Hall, M. J. (1991). Hypersalivation and clozapine. *Hospital and Community Psychiatry*, 42, 1174.
- Calderon, J., Rubin, E., & Sobota, W.L. (2000). Potential use of ipratropium bromide for the treatment of clozapine-induced hypersalivation: a preliminary report. *International Clinical Psychopharmacology*, 15, 49-52.
- Comley, C., Galletly, C., & Ash, D. (2000). Use of atropine eye drops for clozapine induced hypersalivation. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34, 1033-1034.
- Copp, P.J., Lament, R., & Tennent, T.G. (1991). Amitriptyline in clozapine-induced sialorrhea. *British Journal of Psychiatry*, 159, 166.
- Corrigan, F.M., MacDonald, S., & Reynolds, G.P. (1995). Clozapine-induced hypersalivation and the alpha 2 adrenoreceptor. *British Journal of Psychiatry*, 167, 412.
- Davydov, L., & Botts, S.R. (2000). Clozapine-induced hypersalivation. *The Annals of Pharmacotherapy*, 34, 662-665.
- Fischer, R.B., & Eichhorn, M. (2001). What to do in neuroleptic-in-

- duced sialorrhea. *Psychiatrische Praxis*, 28, 249-250.
- Friedman, L.J., Tabb, S.E., Worthington, J.J., e.a. (1991). Clozapine--a novel antipsychotic agent. *The New England Journal of Medicine*, 15, 518-519.
- Fritze, J., & Elliger, T. (1995). Pirenzepine for clozapine-induced hypersalivation. *The Lancet*, 346, 1034.
- Grabowski, J. (1992). Clonidine treatment of clozapine-induced hypersalivation. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 12, 69-70.
- Jann, M.W. (1991). Clozapine. *Pharmacotherapy*, 11, 179-195.
- Kahl, K.G., Hagenah, J., Zapf, S., e.a. (2004). Botulinum toxin as an effective treatment of clozapine-induced hypersalivation. *Psychopharmacology*, 173, 229-230.
- McCarthy, R.H., & Terkelsen, K.G. (1994). Esophageal dysfunction in two patients after clozapine treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 14, 281-283.
- Miller, D.D. (2000). Review and management of clozapine side effects. *Journal of Clinical psychiatry*, 61(Suppl. 8), 14-17.
- Pearlman, C. (1994). Clozapine, nocturnal sialorrhea, and choking. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 14, 283.
- Rabinowitz, T., Frankenburg, F.R., Centorrino, F., e.a. (1996). The effect of clozapine on saliva flow rate: a pilot study. *Biological Psychiatry*, 40, 1132-1134.
- Reinstein, M.J., Sirotovskaya, L.A., Chasanov, M.A., e.a. (1999). Comparative efficacy and tolerability of benztropine and terazosin in the treatment of hypersalivation secondary to clozapine. *Clinical Drug Investigation*, 17, 97-102.
- Rogers, D.P., & Shramko, J.K. (2000). Therapeutic options in the treatment of clozapine-induced sialorrhea. *Pharmacotherapy*, 20, 1092-1095.
- Sleutjes, F.M.A.M., & Hermens, W.A.J.J. (2002). Een bijwerking van clozapine. *Speculaties over speekselvloed. Pharmaceutisch weekblad*, 137, 982-985.
- Spivak, B., Adlersberg, S., Rosen, L., e.a. (1997). Trihexyphenidyl treatment of clozapine-induced hypersalivation. *International Clinical Psychopharmacology*, 12, 213-215.
- Szabadi, E. (1997). Clozapine-induced hypersalivation. *British Journal of Psychiatry*, 172, 89.
- Zorn, S.H., Jones, S.B., Ward, K.M., e.a. (1994). Clozapine is a potent and selective muscarinic M4 receptor agonist. *European Journal of Pharmacology*, 269, R1-R2.

## AUTEURS

V. CHRISTIAENS is arts-assistent in opleiding tot psychiater en werkzaam in het UPC Sint-Kamillus, te Bierbeek.

G. PIETERS is psychiater en werkzaam als diensthoofd gedragstherapie in het UC Sint-Jozef te Kortenberg en als verantwoordelijk geneesheer in het CGG Vlaams-Brabant Oost, vestigingsplaats Universitair GGZ Leuven.

Correspondentieadres: G. Pieters, Universitair Centrum St.-Jozef, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, België.

E-mail: guido.pieters@uc-kortenberg.be.

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 24-6-2004.

## SUMMARY

Clozapine-induced hypersalivation: causes and suggestions for treatment – V. Christiaens, G. Pieters –

**BACKGROUND** Hypersalivation is an unpleasant side-effect of treatment with clozapine which can lead to the termination of antipsychotic treatment.

**AIM** To find pharmacological and non-pharmacological ways of treating hypersalivation.

**METHOD** Review of the literature that focused on the causes and treatment of hypersalivation.

**RESULTS** In two controlled studies there was no increase in the volume of saliva in patients on clozapine compared to a control group. Another controlled study examined the effect of pirenzepine on clozapine-induced hypersalivation; no significant difference was found between the results for patients who had taken pirenzepine and the results for patients who had taken only placebos. Several case studies, however, do report favourable results from different treatments.

**CONCLUSION** Initially, if possible the clozapine dosage should be reduced and non-pharmacological therapy can be tried. Pharmacological treatment can be introduced at a later stage.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 47(2005)1, 39-44]

**KEY WORDS** clozapine, sialorrhoea