

Olanzapine in de behandeling van adolescenten met anorexia nervosa

I.M. HEIN, C. HUYSER

SAMENVATTING Een 15-jarige patiënte met ernstige anorexia nervosa werd met succes behandeld met olanzapine. Over het gebruik van olanzapine als aanvullende farmacologische behandeling van anorexia nervosa bij adolescenten werden tot nu toe gepubliceerd: twee kleine dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken, twee open-labelonderzoeken, één retrospectief onderzoek en een aantal gevalsbeschrijvingen waarbij ook adolescenten werden geïnccludeerd, plus vier reeksen gevalsbeschrijvingen bij adolescenten. Hieruit komt olanzapine met gunstige kortetermijnresultaten naar voren. Zorgvuldige monitoring is noodzakelijk.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)6, 417-421]

TREFWOORDEN adolescent, anorexia nervosa, olanzapine

Anorexia nervosa (AN) is een ziekte waarvan de etiologie nog onbekend is. De aandoening wordt gekenmerkt door een weigering om het lichaamsgewicht te handhaven op een bij de leeftijd en lengte passend niveau, een sterke preoccupatie met eten en gewicht, een verstoord lichaamsbeeld, intense angst om in gewicht toe te nemen en amenorroe (Multidisciplinaire richtlijn Eetstoornissen 2006). De puntprevalentie in geïndustrialiseerde landen is 0,37%. De mortaliteit van AN is de hoogste van alle psychiatrische ziekten: voor volwassenen 15% (Multidisciplinaire richtlijn Eetstoornissen 2006); voor adolescenten wordt in recente follow-uponderzoeken een lage tot geen mortaliteit gerapporteerd (Wentz e.a. 2009).

Psychologische behandelingen zijn matig effectief, voor aanvullende farmacologische behandeling is tot nu toe weinig bewijs: er is geen middel dat in grote gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken effectief is gebleken. Toch wordt in de Nederlandse klinische praktijk gebruikgemaakt van olanzapine bij de behande-

ling van ernstige of therapieresistente AN bij adolescenten. Wij beschrijven een adolescente met ernstige AN bij wie behandeling met olanzapine succesvol bleek.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 15-jarige adolescente, werd door de huisarts verwezen naar het gezamenlijk spreekuur van de kinderarts en de kinder- en jeugdpsychiater, vanwege ondergewicht en onvoldoende voedselinname. Zij had sinds 2 maanden gesprekken bij een psycholoog, waardoor ze zich beter voelde, maar wat niet geleid had tot gewichtstoename. Patiënte ging nog dagelijks naar school (zij zat in 4 gymnasium), en vulde haar tijd met huiswerk, excessief sporten en spieroefeningen.

Haar hoogste gewicht was 56 kg. Bij aanmelding woog ze 38,5 kg bij een lengte van 167 cm; body-mass index (BMI): 13,8 kg/m². Sinds 11 maanden was secundaire amenorroe opgetreden. Ze had

geen eetbuien, braakte niet en gebruikte geen laxantia.

Bij psychiatrisch onderzoek viel op dat ze erg mager was en niet de ernst van haar toestand beseftte: ze vond zichzelf dik. Ze voelde zich somber na het eten en had soms gedachten niet meer te willen leven. De diagnose anorexia nervosa van het restrictieve type werd gesteld.

Bij lichamelijk onderzoek werd bradycardie geconstateerd. Een week later toonde het bloedonderzoek een hypoglykemie van 2,9 mmol/l, waarna ziekenhuisopname volgde.

Behandeling met olanzapine 5 mg 1 dd werd gestart vanwege heftige angsten en de levensbedreigende achteruitgang van het beeld gedurende de derdelijnsbehandeling. De volgende 2 weken at zij onder toezicht en steeg het gewicht naar 39 kg, waarna de somatische risico's zodanig afnamen dat verder poliklinisch behandeld kon worden.

Al snel ging het thuis niet goed: ze beet en sloeg zichzelf na het eten, had suïcidale gedachten en ouders moesten dwang gebruiken om de overbeweeglijkheid te stoppen. De dosis olanzapine werd verhoogd naar 7,5 mg 1 dd. Hierop lukte het goed om de eetlijst te volgen, en het gewicht nam toe tot 44 kg.

Toen het meisje onbedoeld haar uiteindelijke streefgewicht hoorde, te weten 56 kg, raakte zij in paniek, rende naar buiten en wilde zich voor een auto gooien. Vanwege deze gewichtsgerelateerde paniekaanvallen en suïcidaliteit werd besloten om haar op te nemen op de dagbehandeling voor eetstoornissen. In de 6 maanden dat zij deze behandeling volgde, namen de eetgerelateerde klachten langzamerhand af en steeg het gewicht tot binnen de gezonde marge. Het gebruik van olanzapine werd gedurende de laatste 2 maanden van de dagbehandeling stapsgewijs afgebouwd, waarna patiënte de behandeling ambulant kon vervolgen.

BESPREKING

Om na te gaan in hoeverre aanvullende farmacologische behandeling met olanzapine bij adolescenten met AN veilig en effectief is, verricht-

ten wij een literatuuronderzoek. De literatuur werd onderzocht door middel van een zoekopdracht in PubMed en de Cochrane Library op de termen 'olanzapine' en 'anorexia nervosa', en via de referenties.

Overzicht van reeds verricht onderzoek

De rationale voor het gebruik van antipsychotica (AP) in de behandeling van AN is gebaseerd op hun mogelijke werking op de psychotisch lijkende symptomen, te weten het verstoorde lichaamsbeeld, de onrealistische interpretatie van lichaamsgewicht, het soms horen van stemmen die zeggen niet te mogen eten. Ook wordt een effect verwacht op de symptomen van obsessief denken, met intrusieve gedachten en rituelen. Daarnaast speelt het induceren van gewichtstoe-namen een rol (Claudino e.a. 2009b).

Tot op heden zijn de meeste onderzoeken met atypische AP bij volwassenen met AN gedaan met olanzapine: recent twee kleine dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken (Bissada e.a. 2008; Brambilla e.a. 2007), twee open-labelonderzoeken (Barbarich e.a. 2004; Powers e.a. 2002), één retrospectief onderzoek (Malina e.a. 2003) en een aantal gevalsbeschrijvingen. Bij vier van de vijf onderzoeken wordt effect gezien in de vorm van een snellere BMI-stijging, afname van depressieve symptomen en van angst, vermindering van obsessieve gedachten en verbetering van eetgerelateerde klachten.

Met quetiapine zijn 2 open-labelonderzoeken (Bosanac e.a. 2007; Powers e.a. 2007) gerapporteerd met vergelijkbare effecten, zij het dat olanzapine meer BMI-stijging lijkt te geven.

Sommige van deze onderzoeken includeerden adolescenten in de onderzoekspopulatie, zonder de resultaten leeftijdsspecifiek weer te geven. Bij adolescenten zijn vier reeksen gevalsbeschrijvingen gepubliceerd waarbij olanzapine bij AN werd onderzocht en één waarbij quetiapine werd gebruikt (Mehler-Wex e.a. 2008). De resultaten laten net als bij volwassenen BMI-stijging en verbetering van psychiatrische symptomen zien.

Een recente review wijst uit dat het effect van antidepressiva bij de behandeling van AN niet is aangetoond (Claudino e.a. 2009a). Gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met AN wordt gehinderd doordat nogal wat patiënten behandeling en medicatie weigeren (Halmi 2008).

Indicaties

Behandelrichtlijnen adviseren om in eerste instantie geen medicatie voor te schrijven in de behandeling van AN. In een subgroep van patiënten met therapieresistente AN kan een proefbehandeling met een atypisch AP geïndiceerd zijn (Multidisciplinaire richtlijn eetstoornissen 2006).

Voorlopige conclusies uit de tot nu toe verrichte onderzoeken wijzen uit dat een lage dosering olanzapine van 2,5 tot 5 mg reeds effectief is (Mehler-Wex e.a. 2008). Spettigue e.a. (2008) hielden online een enquête onder leden van de American Academy for Eating Disorders over de voorgeschreven dosering olanzapine: deze liep van 1,25 tot 20 mg per dag. Bij een recent opgestarte gerandomiseerde gecontroleerde trial bij adolescenten (Spettigue e.a. 2008) is de dosering 7,5 mg per dag. Langzaam en individueel optitreren is gewenst.

De beschreven onderzoeken zijn alle verricht in de acute fase van de ziekte. Over de meest optimale duur van de medicamenteuze behandeling zijn geen gegevens bekend. Evenmin is bekend of een AP een rol kan spelen bij terugvalpreventie in een onderhoudsfase.

Noodzakelijke monitoring

Secundaire somatische comorbiditeit na uit hongering maakt dat de tolerantie en de veiligheid van AP kunnen afnemen. Daarbij moeten we denken aan metabole stoornissen en cardiale, gastro-intestinale en neurologische bijwerkingen (Bosanac e.a. 2005).

Mehler-Wex e.a. (2008) bevelen aan om vóór het starten van behandeling met een AP en gedurende de eerste fase van de behandeling regelmatig

elektrocardiogram (ecg) en bloedonderzoek naar nuchter glucose, elektrolyten, calcium, fosfaat, nuchter lipidespectrum, leverenzymen en prolactine te verrichten en bloeddruk en pols regelmatig te controleren.

Een belaste familieanamnese met cardiale afwijkingen kan een relatieve contra-indicatie zijn.

Ondergewicht en snelle gewichtsval kunnen leiden tot een verlenging van de QTc-tijd met risico op ventriculaire ritmestoornissen (*torsade de pointes*), ook olanzapine zelf kan de QTc-tijd verlengen. Bij eetstoornissen van het purgerende type (braken, laxantia misbruik) en tijdens het opnieuw beginnen met voeding bij ernstig ondergewicht (*refeedingsyndroom*) is er een verhoogd risico op elektrolytstoornissen, met name hypokaliëmie en een verlaagde fosfaatwaarde; deze kunnen leiden tot aritmie (Gowers 2008). Bij AN zijn er, in tegenstelling tot bij schizofrenie, nog geen langdurige onderzoeken gedaan naar het verhoogde risico op diabetes mellitus en andere metabole stoornissen door olanzapine. Bij het onderzoek van Bissada e.a. (2008) bij 16 vrouwen met AN is gedurende 10 weken geen glucose-intolerantie of diabetes de novo gevonden.

Lethargie, slaperigheid en de door lichte, voorbijgaande anticholinerge effecten ontstane obstipatie moeten onderkend en behandeld worden (Mehler-Wex e.a. 2008).

Werkingsmechanisme

Over het precieze werkingsmechanisme van olanzapine bij AN is nog veel onbekend. De antipsychotische werking wordt toegeschreven aan een verhoogde bezetting van de dopamine(D₂)-receptor. Het dopaminerge systeem moduleert de motivatie tot voedselinname, waarbij het beloningssysteem, *novelty seeking* en motorische activiteit een rol spelen (Bosanac e.a. 2005). Naast de dopaminerge werking heeft olanzapine een affiniteit voor serotonine(5-HT_{2A})-receptoren, waardoor het een gunstig effect sorteert op affectieve symptomen zoals depressie, prikkelbaarheid, rigiditeit,

angst en restrictieve gedachten (Mehler-Wex e.a. 2008).

CONCLUSIE

Een farmacologische behandeling voor adolescenten met AN met een hoogste niveau van bewijs (gebaseerd op methodologisch juist uitgevoerde dubbelblind placebogecontroleerde trials) is (nog) niet beschikbaar. Echter, uit het beschreven literatuuroverzicht komt olanzapine naar voren met gunstige kortetermijneffecten bij de behandeling van een beperkte groep patiënten met therapieresistente AN in de acute ziektefase. Veel is nog onbekend: de optimale behandelduur, de invloed bij preventie van terugval, de langetermijneffecten en eventuele schadelijke gevolgen. Bij elke patiënt met AN dient men uitgebreide psycho-educatie te geven en dient monitoring met ecg en laboratoriumonderzoek plaats te vinden.

 A.H. Teeuw, kinderarts Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, gaf kritisch commentaar op het manuscript van dit artikel.

LITERATUUR

- Barbarich, N.C., McConaha, C.W., Gaskill, J., e.a. (2004). An open trial of olanzapine in anorexia nervosa. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 1480-1482.
- Bissada, H., Tasca, G.A., Barber, A.M., e.a. (2008). Olanzapine in the treatment of low body weight and obsessive thinking in women with anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The American Journal of Psychiatry*, 165, 1281-1288.
- Brambilla, F., Garcia, C.S., Fassino, S., e.a. (2007). Olanzapine therapy in anorexia nervosa: psychobiological effects. *International Clinical Psychopharmacology*, 22, 197-204.
- Bosanac, P., Norman, T., Burrows, G., e.a. (2005). Serotonergic and dopaminergic systems in anorexia nervosa: a role for atypical antipsychotics? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 39, 146-153.
- Bosanac, P., Kurlander, S., Norman, T., e.a. (2007). An open-label study of quetiapine in anorexia nervosa. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 22, 223-230.
- Claudino, A.M., de Lima, M.S., Hay, P., e.a. (2009a). Antidepressants for anorexia nervosa (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD004365.
- Claudino, A.M., Hay, P., de Lima, M.S., e.a. (2009b). Antipsychotic drugs for anorexia nervosa (Protocol). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD006816.
- Gowers, S.G., (2008). Management of eating disorders in children and adolescents. *Archives of Disease in Childhood*, 93, 331-334.
- Halmi, K.A., (2008). The perplexities of conducting randomized, double-blind, placebo-controlled treatment trials in anorexia nervosa patients. *The American Journal of Psychiatry*, 165, 1227-1228.
- Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire richtlijnontwikkeling in de GGZ (2006). Multidisciplinaire richtlijn eetstoornissen, diagnostiek en behandeling van eetstoornissen. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Malina, A., Gaskill, J., McCohana, C., e.a. (2003). Olanzapine treatment of anorexia nervosa: a retrospective study. *International Journal of Eating Disorders*, 33, 234-237.
- Mehler-Wex, C., Romanos, M., Kirchheiner, J., e.a. (2008). Atypical antipsychotics in severe anorexia nervosa in children and adolescents - Review and case reports. *European Eating Disorders Review*, 16, 100-108.
- Powers, P.S., Bannon, Y., Eubanks, R., e.a. (2007). Quetiapine in anorexia nervosa patients: an open label outpatient pilot study. *International Journal of Eating Disorders*, 40, 21-26.
- Powers, P.S., Santana, C.A., & Bannon, Y.S. (2002). Olanzapine in the treatment of anorexia nervosa: An open label trial. *International Journal of Eating Disorders*, 32, 146-154.
- Spettigie, W., Buchholz, A., Henderson, K., e.a. (2008). Evaluation of the efficacy and safety of olanzapine as an adjunctive treatment for anorexia nervosa in adolescent females: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Pediatrics*, 8, 4.
- Wentz, E., Gilberg, I.C., Anckarsäter, H., e.a. (2009). Adolescent-onset anorexia nervosa: 18-year outcome. *The British Journal of Psychiatry*, 194, 168-174.

AUTEURS

I.M. HEIN is psychiater in opleiding tot kinder- en jeugdpsychiater, De Bascule Amsterdam.

C. HUYSER is kinder- en jeugdpsychiater, De Bascule Amsterdam.

Correspondentieadres: I.M. Hein, De Bascule, O & O Secretariaat, Meibergdreef 5, 1105 AZ Amsterdam.

E-mail: I.Hein@debascule.com.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 21-12-2009.

SUMMARY

Olanzapine in the treatment of adolescents with anorexia nervosa – I.M. Hein, C. Huyser –

This article, which was triggered by a case study of a 15-year-old female patient, gives an overview of the literature on the use of olanzapine as an adjunctive treatment for anorexia nervosa in adolescents. On the basis of studies performed so far (two small double-blind placebo-controlled studies, two open-label trials, one retrospective study, a number of case studies that included adolescents, and four series of case studies on adolescents alone), the short-term results of using olanzapine were promising. However, careful monitoring is needed.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)6, 417-421]

KEY WORDS adolescent, anorexia nervosa, olanzapine