

De plaats van clozapine bij de behandeling van schizofrenie

P.F.J. SCHULTE

SAMENVATTING Ook na de invoering van de nieuwe atypische antipsychotica blijft clozapine een middel met een vooralsnog ongeëvenaarde superieure werking bij patiënten met therapieresistente schizofrenie. Helaas kent het echter ook een aantal zeldzame, maar gevaarlijke bijwerkingen. Desondanks neemt door instelling op clozapine de totale mortaliteit bij patiënten met schizofrenie af. Aan elke patiënt met schizofrenie die zowel op een klassiek als op een nieuw atypisch middel niet of partieel reageert, moet daarom een proefbehandeling met clozapine worden aangeboden.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 10, 715-720]

TREFWOORDEN bijwerkingen, clozapine, therapieresistente schizofrenie

Sinds de invoering van de 'moderne' atypische antipsychotica als risperidon en olanzapine vragen sommigen zich af of clozapine nog wel een plaats in de medicamenteuze behandeling van schizofrenie verdient, omdat het middel gevaarlijke bijwerkingen kent (Sher 2000). Zo werd onlangs de eerste casus van cardiomyopathie in Nederland beschreven (Ter Braak 2000). Het is daarom van belang om een afweging te maken tussen de voor- en nadelen van clozapine ten opzichte van de nieuwe atypische en de klassieke antipsychotica.

BEWEZEN EFFECTIVITEIT BIJ THERAPIERESISTENTIE

Clozapine is in vijf van de zeven gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten met therapieresistente schizofrenie superieur gebleken aan een klassiek antipsychoticum (Remington & Kapur 2000). Bij een van de twee onderzoeken die aan de hand van tevoren vastgestelde criteria geen betere werking konden aantonen, was er

toch een significant grotere verbetering in de met clozapine behandelde groep op de Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Het gunstige effect van clozapine betrof bij op een na alle onderzoeken niet alleen de positieve, maar ook de negatieve symptomen.

Niet alleen onder klinische, maar ook onder ambulante patiënten met schizofrenie zijn veel partiële responders te vinden met positieve dan wel negatieve restverschijnselen die op klassieke antipsychotica niet optimaal reageren. Ook bij deze groep is clozapine effectiever gebleken dan haloperidol, vooral wat betreft de positieve symptomen (Breier e.a. 1994; Galletly e.a. 1999). Daarbij komt dat in verscheidene onderzoeken is aangetoond dat de kwaliteit van leven en het subjectief welzijn tijdens behandeling met clozapine verbeteren (bv. Meltzer e.a. 1990). De medicatietrouw is ondanks soms hinderlijke bijwerkingen groter en patiënten zetten een behandeling met clozapine langer voort dan die met de vorige medicatie (Waserman & Criollo 2000; Rosenheck e.a. 2000).

De nieuwe atypische antipsychotica zijn bij therapieresistente schizofrenie nog weinig onderzocht. Tussen risperidon en haloperidol zijn bij deze moeilijk behandelbare patiëntengroep geen verschillen gevonden op de gebruikte psychoschalen na respectievelijk acht en twaalf weken (Wirshing e.a. 1999; Claus e.a. 1992). Een vergelijking tussen risperidon en clozapine, waarin bij een soortgelijke patiëntenpopulatie evenmin een verschil werd geconstateerd, is bekritiseerd vanwege onduidelijke criteria voor therapieresistentie, een te lage dosis clozapine en een te korte behandelduur (Bondolfi e.a. 1998). Een ander onderzoek toonde daarentegen een significant voordeel van clozapine ten opzichte van risperidon bij de werking op positieve symptomen (Breier e.a. 1999). Wat betreft olanzapine is geen verschil gevonden met chloorpromazine bij patiënten met therapieresistente schizofrenie (Conley e.a. 1998). Elf van 27 olanzapine-nonresponders uit dit onderzoek verbeterden echter alsnog bij vervolgbehandeling met clozapine (Conley e.a. 1999).

Al met al kan vooralsnog alleen clozapine aanspraak maken op bewezen werkzaamheid bij therapieresistente schizofrenie.

ANDERE VOORDELEN

Gebruikers van atypische antipsychotica blijken in tegenstelling tot gebruikers van de klassieke middelen betere resultaten te behalen bij neurocognitieve tests. Dit is voor clozapine het beste gedocumenteerd (Meltzer & McGurk 1999). Bovendien heeft onderzoek uitgewezen dat dit effect bij clozapine tot betere resultaten in resocialisatieprogramma's leidt (Rosenheck e.a. 1998; Menditto e.a. 1996). Voor de nieuwe atypische antipsychotica ontbreekt dergelijk onderzoek of is het resultaat negatief (Marder 2000).

Het staat vast dat clozapinegebruik gepaard gaat met een minimale kans op het ontstaan van tardieve dyskinesie, zelfs na jarenlang gebruik (Povlsen e.a. 1985; Peacock e.a. 1996). Ook heeft clozapine een gunstig effect op tardieve dyskinesie

en tardieve dystonie (Egan e.a. 1997; Van Harten & Kahn 1999). Voorlopige gegevens over het ontstaan van tardieve dyskinesie lijken ook gunstig voor risperidon en olanzapine, maar gegevens van jarenlange follow-up ontbreken vooralsnog en/of de vergelijking is gemaakt met hooggedoseerde klassieke antipsychotica (Beasley e.a. 1999; Jeste e.a. 1999).

Clozapine heeft een gunstig effect bij patiënten met de dubbele diagnose van schizofrenie en verslaving (Drake e.a. 2000; Ziedonis & Fisher 1996; McEvoy e.a. 1995; Zimmet e.a. 2000). Ten slotte vermindert clozapine het suïciderisico met 80% en heeft het een superieur effect op agressie en geweld (Meltzer e.a. 2000; Glazer & Dickson 1998; Volavka 1999). Clozapine vermindert het aantal arrestaties wegens delinquent gedrag (Frankle 2001).

ZELDZAME GEVAARLIJKE BIJWERKINGEN

Tegenover de vele voordelen van clozapine staan een aantal zeldzame, maar gevaarlijke bijwerkingen. Het meest bekend is de agranulocytose, die regelmatig bloedbeeldonderzoek nodig maakt. Het risico werd in 2 onderzoeken bepaald met totaal bijna 25.000 patiënten en bedroeg 0,68% (Alvier e.a. 1993; Munro e.a. 1999). De kans voor de gehele populatie om aan deze complicatie te overlijden was 0,016%.

De tweede gevaarlijke bijwerking is het ontstaan van myocarditis/cardiomyopathie. Dit is in 1993 voor het eerst beschreven (Committee on Safety of Medicines 1993). Bij 4 van 5.000 Britse patiënten die gecontroleerd clozapine gebruikten, werd een myocarditis vermoed. Ook cardiomyopathie is als mogelijke bijwerking beschreven (Leo e.a. 1996). Indien myocarditis/cardiomyopathie optreedt, is dit in 80% van de gevallen tijdens de eerste behandelsmaand met clozapine (Novartis 2000). Tot nu toe zijn wereldwijd bij 1,4 miljoen patiëntenjaren clozapinegebruik 35 doden ten gevolge van myocarditis te betreuren. Of clozapine de kans op het ontstaan van

myocarditis inderdaad verhoogt, is moeilijk vast te stellen, omdat de 'normale' incidentie bij therapieresistente patiënten met schizofrenie, die vaak een slechtere algehele gezondheidstoestand hebben dan de doorsneebevolking, niet bekend is. Een recent Australisch onderzoek vond een zeer hoge prevalentie van 1 myocarditis per 500 clozapinegebruikers, met een overlijdensrisico ten gevolge van myocarditis voor de gehele groep van 0,6% (Killian e.a. 1999). Deze getallen zijn beduidend hoger dan eerder onderzoek heeft uitgewezen: respectievelijk 0,25% en 0,08% in het Canadese nationale clozapineregister (Warner e.a. 2000). In een Amerikaans onderzoek werd bij meer dan 67.000 clozapinegebruikers slechts 1 geval van myocarditis gerapporteerd (Walker e.a. 1997). Zeer recent heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration bericht over een observatieperiode van 10 jaar bij meer dan 180.000 met clozapine behandelde patiënten, van wie 28 door myocarditis of cardiomyopathie zijn overleden (La Grenade e.a. 2001). De kans op een fatale myocarditis tijdens de eerste behandelmaand met clozapine werd berekend op 321 per miljoen geobserveerde mensen. Als de Australische cijfers geen toevalsbevinding zijn, zou het verschil mogelijk verklaard kunnen worden door specifieke factoren in de Australische situatie (Devarajan e.a. 2000).

Een derde gevaarlijke bijwerking van clozapine is het optreden van epileptische insulden. Deze zijn duidelijk gerelateerd aan de plasmaconcentratie (Simpson & Cooper 1978). Van clozapine is bekend dat bij eenzelfde dosis de plasmaconcentratie een factor 40 kan verschillen (Potkin e.a. 1994). Vermoedelijk is de kans op een aanval klein als de plasmaspiegel gecontroleerd wordt en op geleide daarvan de dosis aangepast wordt. Indien noodzakelijk, kunnen insulden met valproïnezuur worden voorkomen, terwijl clozapine wordt gecontinueerd.

Een vierde zeldzame, maar belangrijke bijwerking is het optreden van diabetes mellitus en diabetische ketoacidose. De eerste beschrijvingen dateren van 1994 (Kamran e.a. 1994; Koval e.a.

1994). Bij een vergelijking tussen patiënten die clozapine gebruikten en patiënten die een depotantipsychoticum gebruikten, werden vaker diabetes en een gestoorde glucosetolerantie bij de eerstgenoemde groep gevonden (Hägg e.a. 1998). De verschillen bereikten geen statistische significantie, maar de patiënten in de controlegroep waren ouder, wat de resultaten beïnvloed kan hebben. Er zijn aanwijzingen voor een oorzakelijke samenhang tussen diabetes en clozapine gevonden (Melkersson e.a. 1999).

Vooralsnog is deze niet bewezen, omdat het moeilijk is een goede controlegroep te vinden. Behandelde én onbehandelde schizofreniepatiënten hebben sowieso al een aanzienlijk verhoogd risico op suikerziekte en bij therapieresistente schizofreniepatiënten is dit risico niet bekend (Mukherjee e.a. 1996).

De kans dat er nog meer onbekende gevaarlijke bijwerkingen van clozapine aan het licht komen, is klein: clozapine is inmiddels zeer lang op de markt, de patiënten worden nauwlettend gecontroleerd en gezien de huiver die aan dit middel kleefte wegens het agranulocytoserisico zal er eerder sprake van over- dan van onderrapportage van bijwerkingen zijn (Anonymus 1994). De talloze publicaties over bijwerkingen getuigen hiervan.

CONCLUSIE

Clozapine is een middel met een vooralsnog ongeëvenaarde superieure werking bij patiënten met therapieresistente schizofrenie. Dit betreft effecten op positieve en negatieve symptomen, alsook op cognitie, agressie en middelenmisbruik. Van alle atypische antipsychotica is van clozapine het beste aangetoond dat de kans op tardieve dyskinesie minimaal is.

Daartegenover staat dat clozapine zeldzame, gevaarlijke bijwerkingen heeft, die overigens bij adequate controle slechts bij uitzondering letaal zijn. Deze sterfte wordt ruimschoots gecompenseerd door een aanzienlijke vermindering van het bij schizofrenie bekende hoge suïci-

derisico. Instelling op clozapine vermindert de algehele mortaliteit bij patiënten met therapie-resistente schizofrenie (Walker e.a. 1997). De *quality of life adjusted years* (Qualy's) bij behandeling met clozapine in vergelijking met andere antipsychotica is dus beslist als gunstig te beoordelen.

Aan elke patiënt met schizofrenie die zowel op een klassiek als op een nieuw atypisch middel niet, of slechts partieel, reageert, moet daarom een proefbehandeling met clozapine worden aangeboden. Bij patiënten met tardieve dyskinesie of dystonie die een antipsychoticum behoeven, kan clozapine worden overwogen.

LITERATUUR

- Alvier, J.M., Lieberman, J.A., Safferman, A.Z., e.a. (1993). Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *The New England Journal of Medicine*, 329, 162-167.
- Anonymus (1994). Clozapine and myocarditis. *WHO Drug Information*, 8, 66.
- Beasley, C.M., Dellva, M.A., Tamura, R.N., e.a. (1999). Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. *British Journal of Psychiatry*, 174, 23-30.
- Bondolfi, G., Dufour, H., Patris, M., e.a. (1998). Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia. A randomized double-blind study. *American Journal of Psychiatry*, 155, 499-504.
- Braak, G.I.J.M. ter (2000). Reactie op 'Koorts en leucocytose' als voorbijaande bijwerking van clozapine. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 42, 359.
- Breier, A., Buchanan, R.W., Kirkpatrick, B., e.a. (1994). Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 151, 20-26.
- Breier, A., Malhotra, A.K., Su, T.P., e.a. (1999). Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia. Effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *American Journal of Psychiatry*, 156, 294-298.
- Claus, A., Bollen, J., De Cuyper, H., e.a. (1992). Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients. A multicentre double-blind comparative study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 85, 295-305.
- Committee on Safety of Medicines (1993). *Current Problems in Pharmacovigilance*, 19, 9-10.
- Conley, R.R., Tamminga, C.A., Bartko, J.J., e.a. (1998). Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155, 914-920.
- Conley, R.R., Tamminga, C.A., Kelly, D.L., e.a. (1999). Treatment-resistant schizophrenia patients respond to clozapine after olanzapine non-response. *Biological Psychiatry*, 46, 73-77.
- Devarajan, S., Kutcher, S.P., & Dursus, S.M. (2000). Clozapine and sudden death (Brief). *Lancet*, 355, 841-842.
- Drake, R.E., Xie, H., McHugo, G.J., e.a. (2000). The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 26, 441-449.
- Egan, M.F., Apud, J., & Wyatt, R.J. (1997). Treatment of tardive dyskinesia. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 583-609.
- Frankle, W.G., Shera, D., Berger-Herkowitz, H., e.a. (2001). Clozapine-associated reduction in arrest rates of psychotic patients with criminal histories. *American Journal of Psychiatry*, 158, 270-274.
- Galletly, C.A., Clark, C.R., McFarlane A.C., e.a. (1999). Effects of clozapine for non-treatment-resistant patients with schizophrenia. *Psychiatric Services*, 50, 101-103.
- Glazer, W.M., & Dickson, R.A. (1998). Clozapine reduces violence and persistent aggression in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 (Suppl. 3), 8-14.
- Hägg, S., Joelsson, L., Mjörndal, T., e.a. (1998). Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptic medication. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 294-299.
- Harten, P.N. van, & Kahn, R.S. (1999). Tardive dystonia. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 741-748.
- Jeste, D.V., Lacro, J.P., Bailey, A., e.a. (1999). Lower incidence of tardive dyskinesia with risperidone compared with haloperidol in older patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47, 716-719.
- Kamran, A., Doraiswamy, P.M., Jane, J.L., e.a. (1994). Severe hyperglycemia associated with high doses of clozapine. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1395.
- Killian, J.G., Kerr, K., Lawrence, C., e.a. (1999). Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet*, 354, 1841-1845.
- Koval, M.S., Rames, L.J., & Christie, S. (1994) Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1520-1521.

- La Grenade, L., Graham, D., & Trontell, A. (2001). Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine use in the United States. *New England Journal of Medicine*, 345, 224-225.
- Leo, R.J., Kreeger, J.L., & Kim, K.Y. (1996). Cardiomyopathy associated with clozapine. *Annals of Pharmacotherapy*, 30, 603-605.
- Marder, S.R. (2000). Integrating pharmacological and psychosocial treatments for schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 102 (Suppl.), 87-90.
- McEvoy, J., Freudenreich, O., McGee, M., e.a. (1995). Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 37, 550-552.
- Melkersson, K.I., Hulting, A.L., & Brismar, K.E. (1999). Different influences of classical antipsychotics and clozapine on glucose-insulin homeostasis in patients with schizophrenia or related psychoses. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 783-791.
- Meltzer, H.Y., Anand, R., & Alphs, L. (2000). Reducing suicide risk in schizophrenia. Focus on the role of clozapine. *CNS Drugs*, 14, 355-365.
- Meltzer, H.Y., Burnett, S., Bastani, B., e.a. (1990). Effects of six months clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Hospital and Community Psychiatry*, 41, 892-897.
- Meltzer, H.Y., & McGurk, S.R. (1999). The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 233-255.
- Menditto, A.A., Beck, N.C., Stuve, P., e.a. (1996). Effectiveness of clozapine and a social learning program for severely disabled psychiatric inpatients. *Psychiatric Services*, 47, 46-51.
- Mukherjee, S., Decina, P., Bocola, V., e.a. (1996). Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Comprehensive Psychiatry*, 37, 68-73.
- Munro, J., O'Sullivan, D., Andrews, C., e.a. (1999). Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. *British Journal of Psychiatry*, 175, 576-580.
- Novartis (2000). *Questions & Answers – Myocarditis/Cardiomyopathy*. Novartis Nederland.
- Peacock, L., Solgaard, T., Lublin, H., e.a. (1996). Clozapine versus typical antipsychotics. A retro- and prospective study of extrapyramidal side effects. *Psychopharmacology*, 124, 188-196.
- Potkin, S.G., Bera, R., Gulasekaram, B., e.a. (1994). Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55 (Suppl. B), 133-136.
- Povlsen, U.J., Noring, U., Fog, R., e.a. (1985). Tolerability and therapeutic effect of clozapine. A retrospective investigation of 216 patients treated with clozapine for up to 12 years. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 71, 176-185.
- Remington, G., & Kapur, S. (2000). Atypical antipsychotics: are some more atypical than others? *Psychopharmacology*, 148, 3-15.
- Rosenheck, R., Chang, S., Choe, Y., e.a. (2000). Medication continuation and compliance. A comparison of patients treated with clozapine and haloperidol. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 382-386.
- Rosenheck, R., Tekell, J., Peters, J., e.a. (1998). Does participation in psychosocial treatment augment the benefit of clozapine? *Archives of General Psychiatry*, 55, 618-625.
- Sher, L. (2000). Pharmacogenetics and antipsychotic drugs. *Lancet*, 356, 342.
- Simpson, G.M., & Cooper, T.A. (1978). Clozapine plasma levels and convulsions. *American Journal of Psychiatry*, 135, 99-100.
- Volavka, J. (1999). The effects of clozapine on aggression and substance abuse in schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 (Suppl. 12), 43-46.
- Walker, A.M., Lanza, L.L., Arellano, F., e.a. (1997). Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology*, 8, 671-677.
- Warner, B., Alphs, L., Schaedelin, J., e.a. (2000). Clozapine and sudden death (Brief). *Lancet*, 355, 843.
- Waserman, J., & Criollo, M. (2000). Subjective experiences of clozapine treatment by patients with chronic schizophrenia. *Psychiatric Services*, 51, 666-668.
- Wirshing, D.A., Marshall, B.D. Jr., Green, M.F., e.a. (1999). Risperidone in treatment-refractory schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1374-1379.
- Ziedonis, D.M., & Fisher, W. (1996). Motivation-based assessment and treatment of substance abuse in patients with schizophrenia. *Directions in Psychiatry*, 16, 1-8.
- Zimmer, S.V., Strous, R.D., Burgess, E.S., e.a. (2000). Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. A retrospective survey. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20, 94-98.

AUTEUR

P.F.J. SCHULTE is als psychiater verbonden aan de Psychiatrische Dagkliniek Ypestein en is voorzitter van de geneesmiddelencommissie ggz Noord-Holland Noord.

Correspondentieadres: dr. P.F.J. Schulte, Ypesteinerlaan 2, 1851 WG Heiloo.

Strijdige belangen: de auteur nam op uitnodiging van Eli Lilly deel aan het International Congress on Schizophrenia Research in Santa Fé, 1999, en van Janssen-Cilag aan het 13th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology in München, 2000.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 19-2-2001.

SUMMARY

The place of clozapine in the treatment of schizophrenia – P.F.J. Schulte –
Even after the introduction of the new atypical antipsychotics clozapine as yet has an unequalled superior efficacy in refractory schizophrenia. Unfortunately, it has also some rare but dangerous side-effects. Nevertheless, the overall mortality in patients with schizophrenia decreases with treatment with clozapine. Patients who have been treated with a classical and a new atypical antipsychotic with only partial or no response should be offered a trial with clozapine.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 10, 715-720]

KEYWORDS adverse effects, clozapine, refractory schizophrenia