

Zoektocht naar behandeling van adolescent met therapieresistente schizofrenie

E. Mérens, C. Cescutti

In deze casus beschrijven wij de zoektocht naar behandeling van schizofrenie, met aanvang in de kindertijd, bij een 16-jarige patiënt die niet reageerde op behandeling met antipsychotica. Mogelijke oorzaken voor het ontbreken van respons waren aanwezigheid van een secundaire oorzaak voor de psychotische episode, verminderde therapietrouw, therapieresistentie en een versnelde metabolisatie van medicatie. We staan stil bij moeilijkheden en drempels bij het vinden van een gepast behandelplan, vooral het complexe samenspel van meerdere oorzaken voor het ontbreken van klinische respons, maar ook het werken rond therapietrouw bij een adolescent en het omgaan met agressie naar patiënten en hulpverleners. Ten slotte betreffen we het ontbreken van randvoorwaarden voor het uitvoeren van farmacogenetisch onderzoek in België.

Schizofrenie zoals beschreven in de DSM-5 kan, hoewel zeldzaam, ook voorkomen voor de leeftijd van 13 jaar. Volgens data van het National Institute of Mental Health bedraagt de incidentie 0,04%.¹ Ten opzichte van schizofrenie met aanvang op volwassen leeftijd is de prognose slechter: er is een hoger risico op een chronisch verloop van de ziekte en er is een hoger aantal zelfdodingen binnen deze populatie.²

Bij het ontbreken van voldoende respons na behandeling met minstens twee antipsychotica spreekt men van therapieresistente schizofrenie. Dit vormt een indicatie tot opstarten van clozapine bij volwassenen, mits er een goede monitoring is van de potentieel levensgevaarlijke bijwerkingen, onder andere agranulocytose en myocarditis. Het gebruik van clozapine vóór de leeftijd van 16 jaar ligt buiten de geregistreerde indicatie, desondanks suggereren enkele studies dat het gebruik bij kinderen voldoende veilig is.^{1,3-5}

Het doel van deze casusbeschrijving is om te reflecteren over de uitdagingen bij de behandeling van een adolescent met schizofrenie die niet reageert op meerdere antipsychotica.

CASUSBESCHRIJVING

Psychiatrische antecedenten en psychosociale context

Patiënt A, een 16-jarige adolescent in opname na een acute psychotische exacerbatie, had reeds verschillende opnames doorgemaakt sinds de leeftijd van 11 jaar. Bij aanvang van de ziekte werden de symptomen beschouwd als passend binnen een depressieve episode; op 12-jarige leeftijd werd de diagnose van paranoïde schizofrenie gesteld.

Patiënt groeide op bij zijn ouders en jongere broer. Vóór aanvang van de symptomen behaalde hij goede schoolresultaten en deed aan sport op hoog niveau. Er was een familiale belasting van bipolaire stemmingsstoornis.

Klachten en symptomen

Het klinische beeld bestond uit auditieve hallucinaties (stemmen over het boze oog), somatische wanen (overtuiging van overmatige sperma productie) en paranoïde wanen (complottheorie van familie). Daarnaast was er sprake van gedesorganiseerd gedrag met aandachts- en concentratieproblemen. Zijn dagen werden grotendeels ingevuld door het uitvoeren van zuiveringsrituelen, vermoedelijk passend binnen een somatische waan. Negatieve symptomen zoals avolutie, anhedonie, sociale afzondering, afgevlakt affect en alogie waren aanwezig. De frustratietolerantie was erg laag, met als gevolg verbale en fysieke agressie naar materiaal en personen. Er was anosognosie en patiënt toonde verzet tegen inname van medicatie.

Patiënt toonde geen tot zeer minimale respons op verschillende antipsychotica op maximale dosis, onder andere olanzapine, paliperidon, quetiapine, aripiprazol en zuclopentixol. We beslisten om clozapine op te starten, echter, ook nu bleef de respons beperkt. Om te bepalen of er sprake was van pseudo-resistentie eerder dan resistentie was verdere exploratie vereist.

Verloop behandeling

Als eerste diende een secundaire oorzaak van de psychotische episode uitgesloten te worden.⁶ Er was geen inname van middelen die konden leiden tot de psychotische episode, alcohol, noch drugs, noch andere medicatie. Voedingstekorten werden uitgesloten door bepaling van vitamine B₁₂ en D en foliumzuur. Endocriene stoornis

nissen werden nagegaan door bepaling van calcium-, thyroïd- en parathyroïdhormoonspiegels. We besloten om niet over te gaan tot meer invasieve onderzoeken zoals CT, MRI, eeg, bepaling van auto-antilichaamtiter, karyotypering, bepaling van urinecatecholamine-, arylsulfatase A-waarde, koper- en ceruloplasminewaarden wegens het ontbreken van atypische elementen binnen de psychotische presentatie, anamnese en het fysiek en het neurologisch onderzoek.

Vervolgens kwamen de behandelaars tot de hypothese dat therapietrouw ontbrak. Bij toediening van medicatie diende patiënt 15 minuten onder toezicht te blijven, maar desondanks werd er medicatie gevonden in zijn kamer. Plasmaconcentraties van clozapine bereikten ondanks verhoging van de toegediende dosis tot 600 mg waarden tot maximaal 277 mg/l, terwijl de minimale concentratie nodig voor een optimale respons vanaf 350 mg/l zou liggen.^{7,9}

Gezien de onvoldoende therapietrouw in combinatie met een ernstig klinisch beeld gingen we over op intramusculaire toediening van medicatie. Omdat clozapine in België niet beschikbaar is in intramusculaire vorm, en omdat dit intramusculair dagelijks toegediend zou moeten worden, werd clozapine stopgezet en kozen we voor zuclopentixol-decanoaat.¹⁰ De symptomen hielden evenwel aan.

Men zou kunnen besluiten dat patiënt therapieresistent was voor zuclopentixol. Tijdens een multidisciplinair overleg werd echter een nieuwe hypothese voorgesteld, namelijk die van een versneld metabolisme. In deze veronderstelling bereikte patiënt onvoldoende hoge plasmaconcentraties om tot een klinisch effect van de medicatie te komen door versneld afbreken van de molecule. Plasmaspiegels van zuclopentixol werden bepaald: deze bedroegen 21,7 ng/ml (referentiewaarde 4-50 ng/ml), wat betrekkelijk laag was gezien de toediening van de maximale dosis van 600 mg per 2 weken. Het metabolisme van zuclopentixol verloopt via enzymen van de cytochroom P450-superfamilie. De aanwezigheid van een mogelijke omgevingsfactor die deze enzymen kan beïnvloeden, werd onderzocht: roken, obesitas, inflammatie en comedatie waren afwezig.^{7,11} Mogelijk had patiënt een genetische variant van het CYP2D6-enzym, verantwoordelijk voor metabolisatie van zuclopentixol, die gelinkt wordt aan het 'ultrarapid metaboliser'-fenotype.¹² Op basis van deze hypothese werden de toegediende dosissen zuclopentixol verhoogd, tot 800 mg intramusculair elke twee weken, met als doel om hogere plasmaconcentraties te bereiken die nodig zijn om een klinisch effect te verkrijgen. Desondanks bleef een verbetering van symptomen uit. Integendeel, in deze periode nam de suïcidaliteit in belangrijke mate toe. Hopeloosheid stond op de voorgrond en er was een stijging van het aantal agressie-incidenten naar zowel patiënten als hulpverleners. Wellicht speelde niet enkel metabolisatie een rol, maar reageerde patiënt ook niet op behandeling met zuclopentixol. Bijgevolg werd de mogelijkheid van een versneld metabolisme van zuclopentixol niet verder uitgezocht en werd er geen CYP2D6-genotypering uitgevoerd.

Gezien de verhoogde suïcidaliteit en acute toename van agressieve houding gelinkt aan paranoïde wanen besloten we tot een time-out naar een andere afdeling, met als doel het heropbouwen van vertrouwen, zowel in de hulpverleners als in de aangeboden behandeling. Naast individuele psychologische begeleiding werd ook gezinstherapie voortgezet: het aanvaarden van de ziekte nam een centrale plaats in binnen beide therapievormen. Ondanks de ziektelast werd er geïnvesteerd in het motiveren tot deelname aan activiteiten zoals sport, spel of muziek. Volgens de NICE-richtlijnen rond psychose en schizofrenie bij kinderen en jongeren is er beperkte evidentie dat bij onvoldoende respons op aanbevolen medicatie clozapine efficiënter is dan andere bestudeerde antipsychotica.¹³ Clozapine wordt overigens niet door CYP2D6 gemetaboliseerd, zoals zuclopentixol, maar door CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4. Vermoedelijk werden bij onze patiënt in het verleden voor clozapine geen voldoende hoge plasmaspiegels bereikt door onvoldoende therapietrouw. Aangezien patiënt na intensieve individuele begeleiding akkoord ging met inname van orale medicatie, werd clozapine opnieuw opgestart. Na 3 maanden bedroeg de plasmaconcentratie van clozapine 631 mg/l, was er een vermindering van positieve symptomen en was er een gedeeltelijke verbetering van de negatieve symptomen. Er volgde een zekere stabilisatie, maar er was geen volledige remissie. Binnen de opnamesetting werd ingezet op verdere stabilisatie en terugkeer naar huis.

BESPREKING

We belichten enkele elementen die wij van belang achten in de zoektocht naar een goede aanpak bij deze adolescent met schizofrenie bij wie respons op behandeling lang uitbleef.

Complexiteit casus

Er waren verschillende factoren die bijdroegen aan de complexiteit van deze casus. Het betrof een jonge patiënt met een ernstig ziekteverloop; schizofrenie met aanvang op zo'n jonge leeftijd (12 jaar) is relatief zeldzaam.¹ Meerdere voorspellers van een slechte prognose waren aanwezig: familiale antecedenten, jonge leeftijd bij ziekteaanvang, meerdere episodes in de ziektegeschiedenis en hoog aantal symptomen bij vorig ziekenhuisontslag.² De samenwerking tussen patiënt en hulpverleners verliep uiterst stroef, waarbij ook het omgaan met fysieke agressie een uitdaging vormde. Daarnaast waren er verschillende factoren die een rol speelden bij het uitblijven van een klinische respons: afwezigheid van therapietrouw, mogelijk een versneld metabolisme van CYP2D6 en resistentie tegen de werking van verschillende antipsychotica. De zoektocht naar behandeling was dus complex: de verschillende factoren beïnvloedden elkaar voortdurend. Uiteindelijk, na een individuele begeleiding, was er verhoogde therapietrouw en werden voldoende hoge

plasmaconcentraties clozapine bereikt, met als gevolg een gedeeltelijke verbetering in het klinische beeld. Verder kan in geval van onvoldoende klinische respons op clozapine combinatietherapie met elektroconvulsie-therapie (ECT) overwogen worden, al was dit niet het geval in onze casus.¹⁴ Enkele studies tonen aan dat ECT bij schizofrenie veilig en effectief is,¹⁵ ook bij adolescenten.^{16,17} Desalniettemin gaf meer dan de helft van kinderpsychiaters bij bevraging in België aan geen tot zeer weinig kennis te hebben over ECT.¹⁸

Belang van farmacogenetisch onderzoek

In de zoektocht naar de oorzaak van het ontbreken van klinische respons bleek het includeren van de hypothese van een versneld metabolisme van belang. Op casusniveau werd er geen farmacogenetisch onderzoek uitgevoerd, waardoor een versneld metabolisme van zuclopentixol niet met zekerheid bewezen kon worden. Toch zou het uitvoeren van dit onderzoek op een eerder moment belangrijke tijdswinst hebben opgebracht: in plaats van het uitproberen van een hele reeks antipsychotica had dit duidelijkheid kunnen scheppen over de vraag welke antipsychotica te verkiezen zijn. Ook voor toekomstige beslissingen rond al dan niet psychiatrische medicatie zou dit onderzoek nuttig geweest zijn. Daar staat tegenover dat de impact van de resultaten beperkt geweest zou zijn, aangezien onze patiënt na dosisverhoging ook niet reageerde en dus ook resistent leek te zijn voor zuclopentixol.

Meer algemeen lijkt het uitvoeren van farmacogenetisch onderzoek zijn plaats te hebben in de behandeling van schizofrenie. Bij een studie naar het meten van serumconcentraties bij patiënten met therapieresistente schizofrenie zou bij een studiegroep van 99 individuen 35% geen therapeutische serumconcentraties bereiken. De vraag is of dit deels verklaard kan worden door een versneld metabolisme bij deze patiënten.¹⁹ Desondanks is het uitvoeren van farmacogenetisch onderzoek naar ons weten in België niet gestandaardiseerd. Het Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) stelt in een persbericht dat de randvoorwaarden tot het uitvoeren van farmacogenetisch onderzoek in België afwezig zijn. Het KCE wijst op de behoefte aan wetenschappelijk gefundeerde nationale richtlijnen rond het gebruik van deze tests.²⁰

Recent werden richtlijnen opgesteld door de Dutch Pharmacogenetics Working Group voor het uitvoeren van farmacogenetisch onderzoek naar de belangrijkste enzymen die instaan voor de metabolisatie van antipsychotica, namelijk CYP2D6, CYP3A4 en CYP1A2. Interessant is dat een genetische variatie van een enzym niet altijd leidt tot een verschil in effect van een geneesmiddel.²¹ Bij een versnelde metabolisatie via CYP2D6 bijvoorbeeld worden dosisverhogingen aangeraden voor zuclopentixol, haloperidol en risperidon, maar niet voor aripiprazol en quetiapine. Sommige onderzoekers stellen voor om over te schakelen naar een meer individuele zoektocht naar een geschikt antipsychoticum, onder andere door het bepalen van het farmacogenetisch profiel.²²

Belang van goede begeleiding

Ten slotte benadrukken wij het belang van individuele begeleiding, open communicatie en ondersteuning afgestemd op de noden van de patiënt. Gedurende de hele opname vormde dit een rode draad, zowel op de afdeling als tijdens de genoemde time-out. Het opbouwen van een vertrouwensband bleek cruciaal zowel om tot een zekere therapietrouw te komen, als in het algemeen voor de zorgrelatie.

CONCLUSIE

Met deze casusbeschrijving willen wij een beeld schetsen van het verloop van schizofrenie met aanvang vóór de puberteit, een relatief zeldzame aandoening, bij een patiënt die niet reageert op behandeling. De boodschap van deze casus is dat het complexe samenspel van factoren (uitsluiten van een secundaire oorzaak voor de psychose, afwezigheid van therapietrouw, versneld metabolisme en therapieresistentie) het vinden van een efficiënte behandeling bemoeilijkt. Daarbij benadrukken we dat het van belang is om de hypothese van een versneld metabolisme te includeren. Wij betreuren dat het uitvoeren van farmacogenetisch onderzoek tot op heden nog niet gestandaardiseerd is in België, omdat dit de zoektocht naar een gepast antipsychoticum efficiënter zou kunnen maken. Ten slotte speelde het bieden van individuele begeleiding een cruciale rol in de aanpak om therapietrouw te bevorderen.

De literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.

AUTEURS

Elise Métens, arts in opleiding tot kinderpsychiater, Centre Hospitalier Jean Titeca, Schaerbeek.

Catherine Cescutti, kinderpsychiater. Centre Hospitalier Jean Titeca, Schaerbeek.

Correspondentie

Elise Métens (elise.metens@vub.be).

Geen strijdige belangen gemeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 10-3-2025.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2025;67(5):296-298