

Vrouwen tot 45 jaar hebben hogere clozapine- en olanzapinespiegels dan mannen

F. de Beer

Waarom dit onderzoek?

Richtlijnen voor antipsychotica maken nauwelijks onderscheid tussen mannen en vrouwen, terwijl er aanzienlijke sekseverschillen bestaan in effectiviteit en bijwerkingen. Jonge vrouwen hebben doorgaans een beter effect, maar ervaren ook vaker bijwerkingen. Oestrogeen beïnvloedt bloedconcentraties van sommige antipsychotica door interacties met cytochroom P450-enzymen (CYP). Het remt enzym CYP1A2, dat clozapine en olanzapine metaboliseert, terwijl het CYP3A4, het enzym dat quetiapine en in mindere mate aripiprazol afbreekt, juist stimuleert. Hierdoor kunnen antipsychoticaspiegels verschillen tussen mannen en vrouwen en veranderen rond de overgang, wanneer oestrogeenniveaus sterk dalen. Mogelijk beïnvloedt dat ook de effectiviteit.

Onderzoeksvraag

Hebben vrouwen andere bloedspiegels van clozapine, olanzapine, aripiprazol en quetiapine dan mannen, en veranderen deze verschillen rond en na de (peri)menopauzale leeftijd van 45-55 jaar?

Hoe werd dit onderzocht?

In totaal werden 44.378 serumconcentraties bepaald in het UMC Groningen van patiënten die clozapine ($n = 34.761$ bloedafnames, 26% vrouw), olanzapine ($n = 5114$, 27% vrouw), aripiprazol ($n = 3171$, 37% vrouw) of quetiapine ($n = 1332$, 50% vrouw) gebruikten. Met lineaire mixed-effects-modellen en post-hoc-vergelijkingen toetsten we sekse- en leeftijdsverschillen (< 45, 45-55 en > 55 jaar).

Belangrijkste resultaten

Vrouwen hadden hogere spiegels voor clozapine (patiënt-geaggregeerde gemiddelde: 372 (SD: 189) $\mu\text{g/ml}$ voor vrouwen; 350 (SD: 183) $\mu\text{g/ml}$ voor mannen) en olanzapine (38 (SD: 27) $\mu\text{g/ml}$ voor vrouwen; 32 (SD: 22) $\mu\text{g/ml}$ voor mannen), maar niet voor quetiapine (175 (SD: 239) $\mu\text{g/ml}$ vrouwen; 208 (SD: 316) $\mu\text{g/ml}$ mannen) of aripiprazol (195 (SD: 135) $\mu\text{g/ml}$ vrouwen; 182 (SD: 121) $\mu\text{g/ml}$ mannen). Vrouwen jonger dan 45 jaar hadden hogere clozapine- en olanzapinespiegels dan mannen van dezelfde leeftijd, terwijl deze verschillen niet aanwezig waren in de leeftijdsgroepen in de peri- (45-55 jaar) en postmenopauze (> 55 jaar). Daarentegen hadden vrouwen van 45-55 jaar lagere quetiapinespiegels dan mannen van dezelfde leeftijd.

Consequenties voor de praktijk

De bevinding dat vrouwen alleen vóór hun 45e hogere clozapine- en olanzapinespiegels hadden dan mannen, benadrukt de mogelijke invloed van oestrogenen op het metabolisme van beide medicijnen. Tijdens en na de overgang dalen oestrogeenniveaus sterk, wat mogelijk de remming van CYP1A2 af doet nemen, waardoor clozapine en olanzapine sneller worden afgebroken en de spiegels dalen. Dit is klinisch relevant omdat dalende clozapine- en olanzapinespiegels kunnen resulteren in verminderde effectiviteit en daarmee de kans op psychotische terugval toeneemt.

- Rond de overgang is het daarom raadzaam om vrouwen die clozapine en olanzapine gebruiken regelmatig te monitoren, om zo tijdig

AUTEUR

Franciska de Beer

E-mail: f.de.beer@umcg.nl

de dosering te kunnen aanpassen, indien nodig.

- Voor jonge vrouwen kan *therapeutic drug monitoring* (TDM) ingezet worden om juist onnodig hoge antipsychoticaspiegels en hinderlijke bijwerkingen te voorkomen.

Deze resultaten onderstrepen het belang van verder prospectief onderzoek naar de invloed van hormonale levensfasen op antipsychotica en de vraag of sekse- en leeftijdsspecifieke doseeradviezen bijdragen aan een meer gepersonaliseerde behandeling.

LITERATUUR

- 1 de Beer F, Brand BA, Wijnen B, Gangadin SS, Schoretsanitis G, Touw D, Sommer IEC. The impact of sex and age on antipsychotic serum concentrations. *Schizophr Bull* 2026; 52: sbaf217.

