

CLOZAPINE - HET ZWITSERS ZAKMES VAN DE PSYCHIATRIE

Jaap van der Stel
De Geestgronden
1 juni 2004

INLEIDING

Clozapine is het Zwitsers zakmes van de psychiatrie. Altijd handig om achter de hand te hebben in noodgevallen en door alle hulpstukjes is het altijd wel ergens goed voor. Maar zo'n 'tool' heeft natuurlijk ook zijn beperkingen. Je bent geheel gehouden aan de in het middel ingebakken functionaliteit en wanneer – zoals bij clozapine het geval is – alle hulpstukjes permanent opengeklaapt zijn, is het wel erg lastig om er precisiewerk mee te verrichten en af en toe geen ongeluk te veroorzaken.¹

Clozapine is een antipsychoticum dat vooral wordt toegepast voor de behandeling van (i.h.b. moeilijk te behandelen) schizofrenie en daaraan gerelateerde stoornissen. Het kent echter ook succesvolle toepassingen bij andere neuropsychiatrische stoornissen. Zo kan het resulteren in zeer gunstige effecten bij patiënten met ernstige persoonlijkheidsstoornissen bij wie andere middelen gefaald hebben. Er zijn berichten over de reductie van zelfbeschadigend gedrag, agressie of heftige affectieve symptomen.

In dit artikel richt ik mij uitsluitend op de toepassing van clozapine voor schizofrenie. Clozapine staat in *de Geestgronden* in de aandacht vanwege de uitkomsten van buitenlandse – hoofdzakelijk naturalistische – studies waaruit blijkt dat clozapinegebruik bij patiënten vaak resulteert in een afname van verslavende middelen, zoals nicotine, alcohol of cannabis. Binnenkort start in deze instelling een onderzoek onder patiënten die switchen naar clozapine met de bedoeling een jaar lang bij deze groep het middelengebruik te volgen.

In de hiernavolgende tekst breng ik gegevens en hypothesen bijeen over de werking van clozapine. Deze stof heeft zulke complexe werkingen dat wetenschappers er nog lang niet uit zijn hoe en waarom clozapine vaak zulke gunstige effecten laat zien bij patiënten die vaak geen baat (meer) hebben bij een ander (a)typisch antipsychoticum. De tekst is een 'proeve', zoals Praecox ook een 'voorwetenschappelijk tijdschrift' is. Ik hoop op een later moment een meer uitgewerkte en beter verantwoorde set hypothesen over de werking van clozapine op schrift te stellen.

CLOZAPINE

1. Algemeen

Clozapine is het eerste 'atypische' antipsychoticum met superieure eigenschappen voor de behandeling van patiënten met schizofrenie. Ook al is clozapine al vele jaren op de markt, en is het patent op de productie ervan allang verlopen, toch blijft deze stof in de belangstelling staan van onderzoekers en klinici. Het is fascinerend om onder ogen te zien op hoeveel neurotransmitter- en andere biologische systemen clozapine werkt. Het onderzoek naar al deze werkingen heeft bijgedragen aan de vergroting van de kennis over het ziektemechanisme van schizofrenie. Voor onderzoekers is de verklaring van de werkzaamheid van clozapine een intellectuele uitdaging van formaat.

Clozapine kan men zich, zoals gezegd, in gewone beeldtaal voorstellen als een Zwitsers zakmes, waarvan alle gereedschappen geopend zijn. Het nadeel is uiteraard dat de precieze dosering van de afzonderlijke functies ten opzichte van elkaar niet mogelijk

¹ Een goed en beknopt overzicht van de kenmerken van clozapine in het Nederlands is te vinden op deze website: <http://www.hulp.gids.nl/medicijnen/medicijnsoorten/clozapine.htm>

is. Het laat zich aanzien dat in de komende decennia effectievere en – individuspecifieke – medicaties beschikbaar komen die de verschillende functies (zoals de wijze waarop en de mate waarin receptoren worden bereikt) beter doseerbaar maken. In theorie zouden daarmee ook de ongunstige bijwerkingen teruggedrongen kunnen worden. Zover is het echter nog lang niet, reden om onze aandacht nog steeds op clozapine te richten.

Het onderzoek naar clozapine levert gedachteprikkels en vragen op over onder andere de volgende onderwerpen:

- De rol van de diverse neurotransmittersystemen en de (verbindingen tussen verschillende) neuronale circuits die betrokken zijn bij schizofrenie. Vragen in dit verband zijn: hoe komt het dat bepaalde cognitieve tekorten verminderen na het gebruik van clozapine; hoe is het te verklaren dat de toediening van clozapine samen gaat met een vermindering van impulsiviteit (w.o. suïcidaliteit en gebruik van middelen); welke systemen zijn vermoedelijk secundair en welke primair betrokken bij de pathologie van schizofrenie?
- De vereisten (zoals receptoraffiniteiten, doseringen e.d.) van toekomstige, effectievere medicatie. Clozapine is al een relatief oud middel. Het is niet op een geavanceerde wijze 'ontworpen' zoals dat bij de huidige in de pijplijn zittende en zeker niet de toekomstige psychofarmaca het geval is. Diverse werkingen van de stof zijn puur toeval en pas vele jaren (decennia!) nadat het op de markt is gebracht ontdekt of verondersteld.
- De noodzaak tot 'individualisering' van de – vooralsnog: toekomstige – medicatie op basis van onder andere hoogwaardige diagnostische informatie over het tot expressie gebrachte DNA (gene chip technologie). idealiter bestaat een toekomstige medicatie uit een gemixte dosering van afzonderlijke 'gereedschappen'. Deze individualisering geldt zowel voor de verhoging van de werkzaamheid in verband met het gestelde therapeutische doel, maar mutatis mutandis geldt dit ook voor de preventie of beheersing van ongewenste bijwerkingen.

Naast een kennisbelang heeft het onderzoek naar clozapine ook een uitgesproken praktisch belang. Zolang effectievere medicatie nog niet beschikbaar is, blijft clozapine een buitengewoon belangrijke stof voor de behandeling van patiënten die therapieresistent zijn voor wat betreft de behandeling met andere (a)typische antipsychotica. Het voorschrijven van clozapine is echter, vanwege enerzijds risico's van ernstige bijwerkingen en anderzijds de te treffen voorzorgsmaatregelen om deze bijwerkingen voortijdig te signaleren, verre van eerste keus. Ten onrechte leidt dit ertoe dat clozapine minder vaak dan gewenst is wordt voorgeschreven. Een beter inzicht in de werking van deze stof kan wellicht een deel van de zorgen wegnemen, of deze zorgen beter in balans brengen met de gunstige werkingen op het gedrag: afname van positieve en negatieve symptomen en afname van agressiviteit, suïcidaliteit en verslaving. Verder kan een verhoogd inzicht wellicht bijdragen aan een nadere omschrijving van het indicatiegebied en/of de indicatiecriteria voor clozapine. In beginsel draagt deze kennis ook bij aan het eventueel aanpassen van bestaande medicatieprotocollen (zoals: wanneer switchen naar clozapine).

2. Effecten en bijwerkingen

In de ontwikkeling van antipsychotica is sinds jaar en dag clozapine het te overwinnen medicijn. Intussen zijn er verschillende middelen op de markt die een veel gunstiger profiel van ongunstige bijwerkingen (zie box 1) hebben, maar daarmee zijn ze niet meteen ook effectiever dan clozapine. Het is overigens vanwege individuele verschillen in de reactie op een farmacon heel arbitrair om een rangorde aan te brengen in de prescriptie van antipsychotica. In de officiële richtlijnen staat clozapine achteraan, als een soort laatste redmiddel, ofschoon het aannemelijk is dat groepen patiënten er veel baat bij zouden hebben als ze al veel eerder, wellicht al na een eerste psychose, clozapine zouden krijgen. Helaas hebben we nog geen instrumenten tot onze beschikking waarmee we de individuele reactie op antipsychotica kunnen voorspellen.

ONGEWENSTE EFFECTEN

Het tegenstrijdige aan clozapine is in het bijzonder dat het zeer gunstige farmacologisch werkingsprofiel gepaard gaat met een – ten opzichte van andere atypische antipsychotica – eveneens zeer ongunstig risicoprofiel. Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen (in het bijzonder agranulocytose en myocarditis, maar ook obesitas en diabetes mellitus) wordt clozapine in de praktijk hoofdzakelijk voorgeschreven aan patiënten die moeilijk te behandelen zijn met de overige typische of atypische middelen (Wahlbeck e.a., 1999; Chakos e.a., 2001). Om de risico's op ernstige bijwerkingen te beperken is extra medische begeleiding van de patiënt vereist. Voor een compleet overzicht van de ongewenste effecten van clozapine kan men het beste de informatie raadplegen die Novartis, de producent van clozapine, beschikbaar heeft gesteld. Zie: http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/03DEC_PI/Clozaril_PI.pdf

Clozapine werkt voor de behandeling van positieve en negatieve symptomen en draagt bij aan de verbetering van cognitieve functies. Verder, en daarin komt het unieke van clozapine in het bijzonder tot uiting, heeft deze stof ook gunstige effecten op de agressiviteit en de suicidaliteit van patiënten (Meltzer e.a., 2003a). Clozapine is in het bijzonder verbonden met een verminderd risico van suïcide. Recent heeft het Amerikaanse FDA erkent dat clozapine hiervoor geïndiceerd is. De risico's van mortaliteit door agranulocytose en myocarditis wegen op tegen de afname van het aantal suïcides. Om die reden zou clozapine vaker voorgeschreven kunnen en/of moeten worden (Reinstein e.a., 2002; Freedman, 2003). Clozapine laat ook de beste resultaten zien bij de behandeling van agressie. In de VS heeft clozapine hiervoor (nog) geen erkende indicatie (Brieden e.a., 2003).

Verder zijn er veel onderzoeken die erop wijzen dat het gebruik van verslavende middelen door clozapine afneemt (Freedman, 2003; Potvin e.a., 2003; Brieden e.a., 2002; McEvoy e.a., 1999).² Deze bevinding is van belang omdat veel patiënten met schizofrenie verslaafd zijn aan alcohol of drugs. En de overgrote meerderheid rookt. Zwaar roken bij schizofrenie wordt al lange tijd gezien als een poging tot zelfmedicatie – nicotine zou kortstondig enkele hersenfuncties verbeteren, zoals de aandachtsfunctie (Adler, 1993). Patiënten die roken én goed reageren op clozapine bleken echter minder sigaretten te roken (McEvoy, 1999). Er is echter ook bewijs dat clozapine het gebruik van drugs en alcohol doet verminderen (Green e.a., 1999; Zimmet e.a., 2000; Drake e.a., 2000; Kelly e.a., 2003). Weliswaar zijn deze effecten ook merkbaar bij quetiapine en olanzapine, maar toch zijn in dit opzicht de meest belovende resultaten bereikt met clozapine (Potvin e.a., 2003).

Tot slot zijn er – zij het weinig systematisch onderzocht – gunstige effecten geregistreerd van clozapine op het sociaal en beroepsmatig functioneren.

3. Neurobiologie en -chemie

Als Zwitsers zakmes heeft clozapine in het brein een breed werkingsprofiel. Het wordt – al ga ik daar hier niet verder op in – naast schizofrenie, ook toegepast bij een flink aantal neuropsychiatrische stoornissen.

Wat is *typisch* voor de neurochemische werking van clozapine en kan verklaren waarom het zulke gunstige effecten heeft? Hieronder noem ik een aantal uitkomsten en speculaties uit het onderzoek – het overzicht is zeker niet compleet.

Dopamine

Clozapine kent een unieke werking op het dopaminerge systeem. Het heeft een relatief geringe antagonistische affiniteit op de D2-receptoren in het striatum (zie ook: Kapur & Seeman, 2001). Daardoor treden minder extrapiramidale bijwerkingen zoals tardieve

² Opmerkelijk is dat deze gunstige effecten ten aanzien van het gebruik van psychoactieve stoffen ook optreden wanneer verslavingsgedrag op geen enkele manier een gespreksonderwerp is in de behandeling.

dyskinesie op. De affiniteit voor de D4 receptoren (clozapine is een krachtige D4-antagonist) is zo'n tien keer groter dan die voor de D2-receptoren. De D4-receptoren zijn vooral aanwezig in mesolimbische en mesocorticale gebieden. Verder vertoont clozapine binding met de D1, D3 en D5 receptoren. Deze werkingen op de dopaminereceptoren verklaren waarschijnlijk onvoldoende de *superioriteit* van clozapine.

Een bijzondere plaats in de discussie over de werking van clozapine neemt de D1-receptor in. Deze receptor komt (net als de D4-receptor) veel voor in de prefrontale cortex. Ahlenius (1999) veronderstelt dat clozapine een (*partieel*) *agonistische* werking op de D1-receptoren uitoefent. Clozapine zou daardoor bijdragen aan de verbetering van de cognitieve controlefunctie die de prefrontale cortex uitvoert ten opzichte van lagere neuronale circuits. Verder zou clozapine daardoor een dempende werking hebben op gedrag dat gerelateerd is aan de overreactiviteit van vooral de D2-receptoren in de nucleus accumbens (een onderdeel van het striatum) (Grace, 2000; Cohen e.a., 2002; zie ook: Meltzer e.a., 1999).

Verschillende onderzoekers betwijfelen of de modulatie van de D1- receptor bij schizofrenie wel een therapeutische waarde heeft (zie: Seeman, 2002). In ieder geval staat wel vast dat clozapine leidt tot een *verhoging* van de dopamineactiviteit in de (prefrontale) cortex. Dit lijkt ongunstig omdat er in het denken over schizofrenie zo'n fixatie bestaat de rol van dopamine en de D2-receptoren in het striatum (waar bij schizofrenie juist een te hoge activiteit bestaat). Maar men vergeet dan dat de dopamineactiviteit in frontale gebieden bij schizofrenie juist te laag is (Weinberger, 1987).). De rol van de D1-receptor komt weer ter sprake in box 2 in het stukje over glutamaat.

Serotonine

Clozapine heeft ook een opmerkelijk gunstige werking op het serotonerge systeem (zoals door de directe blokkade van de 5-HT_{2a}-receptoren) en (indirect) hierdoor ook weer op het dopaminerge systeem. Een en ander verklaart de vermindering van de negatieve symptomen en de anxiolytische werking van clozapine.

Receptoren interacteren veelal met elkaar via intracellulaire routes. Bekend is dat de antagonistische werking op de 5-HT_{2a}-receptoren een agonistische werking heeft op de 5-HT_{1a}-receptoren. Het gevolg van dit effect op de 5-HT_{1a}-receptor is een (als gunstig op te vatten) toename van de dopaminerelease in de prefrontale cortex. Clozapine onderscheidt zich echter van de meeste atypische middelen doordat het de 5-HT_{1a}-receptor rechtstreeks (als een partiële agonist) stimuleert. Andere atypische middelen, zoals olanzapine en risperidone, doen dit indirect via de 5-HT_{2a}-receptor (Ichikawa e.a., 2001). Mogelijk schuilt ook hierin een verklaring voor de gunstige werking van clozapine.³

Clozapine heeft verder ook een lichte antagonistische affiniteit voor de 5-HT₃-receptor. Het is niet waarschijnlijk dat dit een antipsychotisch effect heeft. Maar het is wel goed mogelijk dat deze affiniteit de *craving* naar psychoactieve stoffen doet verminderen (Potvin e.a., 2003; Squires & Saederup, 1999).

Noradrenaline

Clozapine werkt ook in op het noradrenerge systeem. Dit draagt, tezamen met de werking op het serotoninesysteem, bij aan het antidepressieve en anxiolytische effect van clozapine.

GABA

Clozapine kan werken als een antagonist op (zowel de synaptische als de extrasynaptische) GABA(a)-receptoren op de (dopamine)neuronen in het ventrale tegmentum (het 'episch centrum' van het dopaminesysteem). Het vermoeden bestaat

³ Opmerkelijk is dat het recent op de markt gebrachte antipsychoticum aripiprazole ook een zwak D2-antagonisme en een 5-HT_{2a} antagonisme combineert met een direct 5-HT_{1a} agonisme (Meltzer e.a., 2003b). Het voordeel van dit nieuwe middel is dat het significant minder ongewenste bijwerkingen heeft in vergelijking met clozapine.

dat deze GABA-blokkade bevorderend werkt op het vuren van de dopamineneuronen in het ventrale tegmentum (Michel & Trudeau, 2000). Mogelijk ligt hierin ook een verklaring voor het feit dat door clozapine de dopamineactiviteit in de prefrontale cortex toeneemt. In dit gunstige effect, gecombineerd met de gunstige werking van clozapine op het serotonerge systeem én de (duurzame) expressie van de NMDA-receptoren (zie hieronder), schuilt mogelijk een belangrijk deel van de verklaring voor de therapeutische werking van clozapine.

Glutamaat

De blokkade van de NMDA-receptoren van het glutamaterge systeem – kan bij gezonde mensen – psychotische en andere aan schizofrenie gerelateerde gedragsuitingen veroorzaken. Bij patiënten met schizofrenie blijkt deze glutamaatreceptor in het algemeen minder goed te functioneren.

Inmiddels is vastgesteld dat clozapine ook een gunstige werking heeft op het glutamaterge systeem. Tot voor kort was de veronderstelling dat clozapine de hypofunctie van de NMDA-receptor⁴ zou tegengaan doordat clozapine een agonistisch effect heeft op het NMDA subtype. Clozapine zou een globale verbetering van hogere cognitieve functies, zoals geheugen, denken, controle op gedrag (vermindering impulsiviteit) kunnen bevorderen. Inmiddels lijkt het ook aannemelijk dat clozapine als bijzondere eigenschap heeft dat het in staat is de *expressie* van deze receptor kan bevorderen. Dit heeft als gevolg dat de informatieoverdracht via glutamaat voor langere duur verbetert (Mechri, 2001; Heresco-Levy, 2003). In de hiernavolgende box 2 ga ik in op recente hypothesen over de wijze waarop clozapine bijdraagt aan de verbetering van de NMDA-receptor.

Box2

INTERACTIE DOPAMINE EN GLUTRAMAAT IN PREFRONTALE CORTEX

Lange tijd is er gedacht dat de dopaminehypothese van schizofrenie in tegenspraak was met de glutamaathypothese, maar inmiddels blijken deze hypothesen goed met elkaar te verenigen te zijn. Recent is een interessante hypothese geformuleerd over de manier waarop clozapine via de modulatie van het dopamine- én het glutamaatsysteem in de prefrontale cortex effect heeft op de verbetering van de hogere cognitieve functies. Kort samengevat (Chen & Yang, 2002; Wang & O'Donnell, 2001; Ninan & Wang, 2003):

1. Het acute effect van clozapine is de presynaptische release van glutamaat. Via de AMPA-receptor van het glutamaatsysteem leidt dit – na enige tijd – tot een verbetering van de expressie van de NMDA-receptor, precies wat nodig is omdat de NMDA-receptor bij schizofrenie onvoldoende functioneert.
2. Maar ook dopamine draagt bij aan de versterking van de NMDA-receptorfunctie. Dit gebeurt doordat de door clozapine verhoogde release van dopamine – na prikkeling van de D1-receptoren – via een intracellulaire cascade van proteïne-interacties (waarin onder andere ook het recent veelbesproken proteïne DARPP32 [Svenningsson e.a., 2004] een schakelrol vervult) eveneens leidt tot een versterking van de NMDA-receptor.
3. Het nettoresultaat van beide beïnvloedingen is een verbetering van de prikkelgeleiding in de hersencellen en daardoor een (partieel) herstel van het neuronale netwerk in de prefrontale cortex c.q. van hogere cognitieve functies.

Acetylcholine

Acetylcholine is essentieel voor de aandachtsfunctie. Men vermoedt dat mensen met schizofrenie zoveel roken omdat het gepaard gaat met een tijdelijke verhoging van release van acetylcholine in (m.n.) de prefrontale cortex. Clozapine heeft, evenals olanzapine, een sterk verhogend effect op de synaptische release van acetylcholine. Mogelijk dat de behoefte aan nicotine door clozapine hierdoor afneemt (Ichikawa e.a., 2002; Shirazi-Southall e.a., 2002).

⁴ De NMDA-receptor van het glutamaatsysteem werkt als een kanaal voor ionstromen. Deze receptoren zijn cruciaal voor de synaptische plasticiteit in het brein en daardoor is het correcte functioneren ervan belangrijk voor de vorming van geheugen.

Hormonen

Clozapine (maar ook olanzapine) hebben naast effecten op verschillende neurotransmittersystemen ook effecten op de niveaus van bepaalde neuroactieve hormonen zoals progesteron en het progesteronmetaboliet allopregnanolon. Dit kan leiden tot de modulatie van de transmissie van dopamine of GABA, maar ook van invloed zijn op het proces van myelinisatie, de activiteit van de HPA-as (dat een centrale rol speelt in de respons op stress). Ook dragen deze hormonen bij aan de sekse-specifieke respons op de antipsychotische medicatie (Marx e.a., 2003).

Volgens Moises e.a. (2002) is het aannemelijk dat antipsychotica werken *via* de verhoging van de niveaus van bepaalde hormonen. Clozapine werkt evenals olanzapine via een verhoging van het prolactine én het insulineniveau gunstig op de werking van de gliacellen wat weer een gunstig effect heeft op de werking van de neuronen. Deze indirecte route verklaart volgens hen waarom het farmacotherapeutisch effect van antipsychotica pas na enige tijd intreedt.

4. Nabije en verdere toekomst

Clozapine verenigt veel voordelen in één medicijn. Daarom bevreemdt het dat het – met name in ambulante settings – minder dan mag worden verwacht wordt toegepast. Natuurlijk zijn er de risico's op ernstige bijwerkingen, en is het monitoren van patiënten bewerkelijk en voor de patiënten mogelijk belastend. In potentie staan daar echter veel voordelen tegenover, tenminste als we alleen al kijken naar de *bewezen* effectiviteit van clozapine ten aanzien van de reductie van suïcidaliteit. Het lijkt mij nodig dat er meer onderzoek wordt gedaan naar wat eventueel de toepassing verhindert én op welke wijze deze weggenomen kunnen worden. Verder is er behoefte aan onderzoek dat zich richt op de relevantie en de toepasbaarheid van de – hoofdzakelijk buitenlandse – studies naar clozapine (in vergelijking met andere antipsychotica) voor de Nederlandse patiëntengroepen.

Ondanks de toepassing van clozapine voor anders moeilijk te behandelen patiënten blijkt uit onderzoek dat 30 tot 40 procent van de patiënten met schizofrenie niet reageert op antipsychotische behandeling, en 70 procent ervaart ongunstige bijwerkingen. De variabiliteit in de behandelrespons heeft een genetische oorsprong. Te denken valt aan mutaties in metabole enzymen en variaties in de neurotransmitter receptoren. Hopelijk kan men in de toekomst, door de combinatie van genetische en farmacologische informatie, een veel betere voorspelling van de individuele respons tot stand brengen. Dit vereist niet alleen kennis van de bij schizofrenie betrokken genen, maar ook meer kennis over genexpressie en gen-omgeving interacties (Kerwin e.a., 2001).

Ook al is clozapine in veel opzichten nog steeds de gouden standaard, het is aannemelijk dat er nieuwe middelen beschikbaar komen die niet alleen minder ongewenste bijwerkingen hebben, maar óók nog effectiever zijn. Het is evenwel zeer de vraag of de ideale behandeling van schizofrenie in de toekomst nog zal plaatsvinden door één stof met effecten op groot aantal receptoren en systemen. Polifarmacologie door één middel is goed beschouwd erg onbeholpen omdat de diverse functies niet apart instelbaar zijn. De toekomst is daarom aan een vorm van polyfarmacologie met behulp van verschillende middelen in één mengsel. Bij voorkeur worden de chemicaliën bovendien precies vrijgelaten op de plekken waar dat moet, zodat ongewenste effecten, doordat de middelen ook invloed hebben op gebieden die dat niet nodig hebben, beter voorkomen kunnen worden. Alleen op zo'n manier kan een doelgerichte medicatiestrategie worden ontwikkeld die precies of in ieder geval veel beter past op het individuele, genetische profiel van de patiënt (Kapur e.a., 2001).

Met de nu reeds beschikbare kennis hebben onderzoekers kunnen aantonen dat de combinatie van zes polymorfismes (genvarianten) in de aan neurotransmitterreceptor-gerelateerde genen resulteerde in een succes van meer dan 75 procent in de voorspelling van de (positieve) respons op clozapine. Het is aannemelijk dat ook de risico's op

bijwerkingen een genetische grondslag hebben.⁵ Resultaten van onderzoek op dit gebied kunnen de basis vormen van de ontwikkeling van een eenvoudige DNA-test die de doelgerichte toepassing van clozapine in de psychiatrie kan bevorderen (Arranz, 2000) (zie ook box 3).

Box 3

BDNF – SCHIZOFRENIE - CLOZAPINE

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is een groeifactor in de hersencellen die een rol speelt bij de synapto- en neurogenese en die cruciaal is voor de structurele integriteit van de volwassen neuronen. BDNF is belangrijk voor de normale functie en ontwikkeling van de serotoninereceptoren in onder andere de frontale cortex en de hippocampus (Lyons e.a., 1999). Recent onderzoek heeft de betrokkenheid vastgesteld van BDNF bij zowel de pathogenese van schizofrenie alsook de werking van antipsychotica. Bij schizofrenie is een lager dan normaal niveau van BDNF in zowel de hippocampus als de (pre)frontale cortex geconstateerd. Een Val66Met polymorfisme in het gen dat BDNF tot expressie brengt, blijkt gerelateerd te zijn aan het risico voor schizofrenie maar ook aan de werking van clozapine. Met andere woorden: kennis van het Val66Met polymorfisme kan bijdragen aan de voorspelling van de mate waarin een patiënt positief reageert op clozapine (Hong e.a., 2003; Weickert e.a., 2003). Atypische antipsychotica kunnen een gunstig effect te hebben op de BDNF-expressie via hun veelal sterk blokkerende werking op type 2A van de serotoninereceptoren (Chlan-Fourney e.a., 2002).

* * *

Tot besluit. Een Zwitsers zakmes is handig bij gebrek aan beter, maar elke knutselaar zal, zodra de kans zich daartoe leent, op zoek gaan naar betere en liefst ook apart te gebruiken gereedschappen. Het is te hopen dat het assortiment aan gereedschappen voor de psychiatrie de komende decennia drastisch verbetert. Met weemoed zullen toekomstige generaties psychiaters terugdenken aan dat oude 'zakmes' – één klein molecuul – dat het vroeger toch maar klaarspeelde om zoveel functies in één apparaat bijeen te houden.

⁵ Clozapine kan agranulocytose veroorzaken. Het betreft het verlies van witte bloedcellen met mogelijk dodelijke afloop. Om deze ernstige aandoening te voorkomen zijn regelmatige bloedtests noodzakelijk. Onderzoekers vermoeden dat een polymorfisme van het NQO2 gen betrokken is bij door clozapine geïnduceerde agranulocytose (Ostrousky e.a., 2003).

LITERATUUR

- Adler, L.E., Hoffer, L.D., Wiser, A. & Freedman, R. (1993). Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 150, 1856-1861.
- Ahlenius, S. (1999). Clozapine: dopamine D1 receptor agonism in the prefrontal cortex as the code to decipher a Rosetta stone of antipsychotic drugs. *Pharmacol Toxicol*, 84, 193-196.
- Arranz, M.J., Munro, J., Birkett, J., Bolonna, A. Mancama, D., Sodhi, M., Lesch, K.P., Meyer, J.F.W., Sham, P. et al. (2000). Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet*, 355, 1615-1616.
- Brieden, T., Ujeyl, M. & Naber, D. (2002). Psychopharmacological treatment of aggression in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry*, 35, 83-89.
- Chakos, M., Lieberman, J., Hoffman, E., Bradford, D. & Sheitman, B. (2001). Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*, 158, 518-526.
- Chen, L. & Yang, C.R. (2002). Interaction of dopamine D1 and NMDA receptors mediates acute clozapine potentiation of glutamate EPSPs in rat prefrontal cortex. *J Neurophysiol*, 87, 2324-2336.
- Chlan-Fourney, J., Ashe, P., Nylén, K., Juorio, A.V. & Li, X.M. (2002). Differential regulation of hippocampal BDNF mRNA by typical and atypical antipsychotic administration. *Brain Res*, 954, 11-20.
- Cohen, J.D., Braver, T.S. & Brown, J.W. (2002). Computational perspectives on dopamine function in prefrontal cortex. *Curr Opin Neurobiol*, 12, 223-229.
- Davis, K.L., Stewart, D.G., Friedman, J.I., Buchsbaum, M., Harvey, P.D., Hof, P.R., Buxbaum, J. & Haroutunian, V. (2003). White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 443-456.
- Drake, R.E., Xie, H., McHugo, G.J. & Green, A.I. (2000). The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*, 26, 441-449.
- Freedman, R. (2003). Drug therapy: schizophrenia. *N Engl J Med*, 349, 1738-1749.
- Grace, A.A. (2000). Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev*, 31, 330-341.
- Green, A.I., Zimmet, S.V., Strous, R.D. & Schildkraut, J.J. (1999). Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: do patients with schizophrenia have a reward-deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine? *Harv Rev Psychiatry*, 6, 287-296.
- Heresco-Levy, U. (2003). Glutamatergic neurotransmission modulation and the mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog Neuro-Psychopharm Biol Psychiatry*, 27, 1113-1123.
- Hong CJ, Yu YW, Lin CH, Tsai SJ. An association study of a brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and clozapine response of schizophrenic patients. *Neurosci Lett*. 2003 Oct 9;349(3):206-8.
- Ichikawa, J., Dai, J., O'Laughlin, I.A., Fowler, W.L. & Meltzer, H.Y. (2002). Atypical, but not typical, antipsychotic drugs increase cortical acetylcholine release without an effect in the nucleus accumbens or striatum. *Neuropsychopharmacology*, 26, 325-339.
- Ichikawa, J., Ishii, H., Bonaccorso, S., Fowler, W.L., O'Laughlin, I.A. & Meltzer, H.Y. (2001). 5-HT_{2A} and D₂ receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT_{1A} receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem*, 76, 1521-1531.
- Kapur, S. & Remington, G. (2001). Dopamine D(2) receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biol Psychiatry*, 50, 873-883.
- Kapur, S. & Seeman, P. (2001). Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical

antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry*, 158, 360-369.

Kelly, D.L., Gale, E.A. & Conley, R.R. (2003). Clozapine treatment in patients with prior substance abuse. *Can J Psychiatry*, 48, 111-114.

Kerwin, R.W., Mancama, D.T. & Arranz, M.J. (2001). Genetic strategies for the personalization of antipsychotic treatment. *Expert Rev. Mol. Diagn*, 1, 275-280.

Lyons, W.E., Mamounas, L.A., Ricaurte, G.A., Coppola, V., Reid, S.W., Bora, S.H., Wihler, C. Koliatsos, V.E. & Tessarollo, L. (1999). Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc. Nat. Acad. Sci*, 96, 15239-15244.

Marx, C.E., VanDoren, M.J., Duncan, G.E., Lieberman, J.A., Morrow, A.L. (2003). Olanzapine and clozapine increase the GABAergic neuroactive steroid allopregnanolone in rodents. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1-13.

McEvoy, J.P., Freudenreich, O. & Wilson, W.H. (1999). Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 46, 125-129.

Mechri, A., Saoud, M., Khiari, G., d'Amato, T., Dalery, J. & Gaha, L. (2001). Hypothèse glutamatergique de la schizophrénie: Apports des recherches cliniques sur la kétamine. *L'encéphale*, 27, 53-59.

Meltzer, H.Y. e.a. (2003). For the InterSePT Study Group clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: international suicide prevention trial (InterSePT). *Archives of General Psychiatry*, 60, 82-91. (a)

Meltzer, H.Y., Li, Z., Kaneda, Y. & Ichikawa, J. (2003). Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharm Biol Psychiatry*, 27, 1159-1172. (b)

Meltzer, H.Y., Park, S. & Kessler, R. (1999). Cognition, schizophrenia, and the atypical antipsychotic drugs. *Proc Natl Acad Sci*, 96, 13591-13593.

Michel, F.J. & Trudeau, L.E. (2000). Clozapine inhibits synaptic transmission at GABAergic synapses established by ventral tegmental area neurones in

culture. *Neuropharmacology*, 39, 1536-1543.

Moises, H.W., Zoega, T. & Gottesman, I.I. (2002). The glial growth factors deficiency and synaptic destabilization hypothesis of schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 2, (Epub 2002 Jul 03).

Ninan, I. & Wang, R.Y. (2003). Modulation of the ability of clozapine to facilitate NMDA- and electrically evoked responses in pyramidal cells of the rat medial prefrontal cortex by dopamine: pharmacological evidence. *Eur J Neurosci*, 17, 1306-1312.

Ostrowsky, O., Meged, S., Loewenthal, R., Valevski, A., Weizman, A., Carp, H. & Gazit, E. (2003). NQO2 gene is associated with clozapine-induced agranulocytosis. *Tissue Antigens*, 62, 483-491.

Potvin, S., Stip, E. & Roy, J.Y. (2003). Clozapine, quetiapine and olanzapine among addicted schizophrenic patients: towards testable hypotheses. *Int Clin Psychopharmacol*, 18, 121-132.

Reinstein, M.J., Chasonov, M.A., Colombo, K.D., Jones, L.E. & Sonnenberg, J.G. (2002). Reduction of suicidality in patients with schizophrenia receiving clozapine. *Clinical Drug Investigation*, 22, 341-346.

Seeman, P. (2002). Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry*, 47, 27-38.

Shirazi-Southall, S., Rodriguez, D.E. & Nomikos, G.G. (2002). Effects of typical and atypical antipsychotics and receptor selective compounds on acetylcholine efflux in the hippocampus of the rat. *Neuropsychopharmacology*, 26, 583-594.

Squires, R.F. & Saederup, E. (1999). Clozapine's antipsychotic effects do not depend on blockade of 5-HT₃ receptors. *Neurochem Res*, 24, 659-667.

Svenningsson, P., Nishi, A., Fisone, G., Girault, J-A., Nairn, A.C., Greengard, P. (2004). DARPP-32: an integrator of neurotransmission. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 44, 269-296.

Wahlbeck, K., Cheine, M. & Essali, A. (1999). Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*, 156, 990-999.

Wang, J. & O'Donnell, P. (2001). D(1) dopamine receptors potentiate nmda-mediated excitability increase in layer V prefrontal cortical pyramidal neurons. *Cereb Cortex*, 2001 11, 452-462.

Weickert, C.S., Hyde, T.M., Lipska, B.K., Herman, M.M., Weinberger, D.R. & Kleinman, J.E. (2003). Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 8, 592-610.

Weinberger, D.R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44, 660-669.