

Onvrijwillige bewegingen bij clozapinegebruik: onderscheid tardieve bewegingsstoornissen en myoklonieën

S.R.T. Veerman

Zie Koopmans e.a. 'Epileptische myoklonieën als bijwerking van clozapine' op pagina 615 van dit nummer.

Helaas is het een misvatting dat clozapine alleen in zeldzame gevallen bewegingsstoornissen geeft. In deze editie beschrijven Koopmans e.a. aan de hand van een casus hoe clozapine-geïnduceerde myoklonieën eerder kunnen ontstaan bij snelle opbouw en hoge plasma-spiegels van clozapine of combinatiebehandeling met lithium.¹ In de klinische praktijk is zorgvuldige diagnostiek met onderscheid tussen verschillende bewegingsstoornissen cruciaal voor de juiste behandelstrategie.

Myoclonus als extrapiramidaal symptoom

Myoklonieën vormen een aparte groep binnen de extrapiramidale bijwerkingen van antipsychotica. Als je bedenkt dat extrapiramidale symptomen (EPS) als parkinsonisme ontstaan bij bezetting van meer dan 80% van de dopamine-2(D₂)-receptoren, begrijp je dat clozapine deze bijwerkingen nagenoeg niet geeft. Clozapine geeft in therapeutische doseringen namelijk slechts 40 tot 50% variabele D₂-blokkade.² Bij ouderen ontstaan deze bijwerkingen al bij een lagere D₂-receptorbezetting, te weten 70%.³ Om die reden wordt clozapine vaker overwogen bij oudere patiënten, die hier extra gevoelig voor zijn. Een opmerkelijke bevinding van een recent Nederlands onderzoek was echter dat oudere patiënten met schizofrenie van ≥ 55 jaar (n = 101) clozapine beter verdroegen dan jongere patiënten (n = 183), met uitzondering van EPS.⁴ Terwijl clozapine bekend staat om de minste ongewenste effecten op de spieren, geeft ook dit antipsychoticum bij vorderende leeftijd zelfs EPS. Hoewel weinig is beschreven over de prevalentie van myoklonieën bij clozapine, komen korte, plotselinge spierschokken bij circa 40% van gebruikers van dit antipsychoticum voor.⁵ Niet voor niets worden myoklonieën benoemd in de speciale bijwerkingenlijst voor clozapine, de *Glasgow bijwerkingenlijst voor Clozapine* (GASS-C) en wordt hierop gescreend met de vraag of ledematen of spieren schokken of rukbewegingen maken.

AUTEUR

Selene Veerman, psychiater, GGZ-team Schagen Hollands Kroon-Noord, GGZ Noord-Holland-Noord, bestuurslid Clozapine Plus Werkgroep en bestuurslid Commissie Medicatiebeleid NVvP.

Correspondentie

Dr. Selene Veerman (s.veerman@ggz-nhn.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 14-10-2024.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2024;66(10):571-572

Tardieve bewegingsstoornissen en myoklonieën

Bij langdurig gebruik van een D₂-receptorantagonist ontstaan door postsynaptische dopaminohypersensitiviteit en schade aan striatale neuronen sluipend zogeheten tardieve bewegingsstoornissen.⁶ Terwijl tardieve dystonieën uit aanhoudende of herhaalde spiersamentrekkingen bestaan die abnormale houdingen veroorzaken, zijn tardieve dyskinesieën onvrijwillige, vloeiende en langdurige bewegingen. Dit is een duidelijk verschil met de korte schokkerige bewegingen die juist kenmerkend zijn voor myoklonieën. Bovendien ontstaan myoklonieën doorgaans niet in een latere fase, maar ook regelmatig in de opbouwfase van antipsychotische behandeling.⁷ Bij beide vormen van bewegingsstoornissen worden vaker hoge doseringen antipsychotica gebruikt.^{6,7}

Onderscheid tardieve bewegingsstoornissen en clozapine-geïnduceerde myoclonus

Het is helaas niet simpelweg zo dat clozapinegebruik vanwege de geringe D₂-blokkade tardieve bewegings-

stoornissen uitsluit. Clozapine wordt immers vaak pas in een laat stadium voorgeschreven.⁸ Eigenlijk zou clozapine bij therapieresistente psychose moeten worden voorgeschreven. Oftewel: bij onvoldoende effect van twee verschillende antipsychotica in een therapeutische dosis gedurende een behandelduur van minimaal zes weken, waarbij de therapietrouw bevestigd is met spiegelcontroles.⁹ Ondanks het sterke bewijs voor een betere respons wanneer clozapine bij therapieresistente psychose juist vroeg wordt ingezet, vindt wereldwijd nog steeds uitstel of zelfs afstel van clozapinebehandeling plaats.⁸ De mensen met therapieresistente psychoses die uiteindelijk wel op clozapine worden ingesteld, hebben vaak al tardieve bewegingsstoornissen gekregen. Vanwege het uitblijven van voldoende effect zijn de D₂-antagonisten jarenlang in hoge doseringen of in combinaties met andere antipsychotica of stemmingsstabilisatoren geprobeerd, met een nog groter risico op het ontstaan van bewegingsstoornissen.¹⁰ Kortom, hoe eerder clozapine wordt gestart, hoe kleiner de kans op dergelijke bijwerkingen. Wanneer traag ontstane bewegingsstoornissen niet verdwijnen bij antipsychotica zoals olanzapine en quetiapine met relatief lage D₂-receptorblokkade, is clozapinebehandeling de meest bewezen en effectieve behandeloptie.⁶

Zoals Koopmans e.a. aangeven, geldt dat bij clozapinegeïnduceerde myoklonieën langzame titratie in de opbouwfase en zo laag mogelijk doseren deze extrapiramidale symptomen helpen voorkómen. Daar staat tegenover dat dosisverlaging ook myoklonieën kan geven. Maar in principe is de eerste stap verlaging van de dosis clozapine, hoewel dit gepaard gaat met een hogere kans op terugval. Als tweede stap dient toevoeging van valproïnezuur te worden overwogen. Verder moeten we niet vergeten comedicatie met neurotoxische effecten zoals lithium te saneren.

Conclusie

Parate kennis van risicofactoren en luxerende factoren is essentieel om ongewenste effecten van antipsychotica te voorkomen en te behandelen. Bij de huidige vergrijzing en problematische stijgende trend wat betreft polyfarmacie in de zorg dienen behandelaren extra alert te zijn op EPS als myoklonieën en tardieve bewegingsstoornissen.¹¹ Deze ongewenste effecten van antipsychotica verschillen in hun presentatie en beloop en vergen een andere behandelstrategie. Wanneer we bij clozapinebehandeling onvrijwillige bewegingen zien, is allereerst onderscheid tussen tardieve bewegingsstoornissen, ontstaan door chronisch gebruik van D₂-antagonisten, en myoklonieën belangrijk. In het eerste geval is clozapine immers onderdeel van de oplossing, namelijk de aangewezen eerste stap in de behandeling van therapieresistente bewegingsstoornissen. In het tweede geval is clozapine juist de boosdoener, want dit antipsychoticum geeft vaak myoklonieën als extrapiramidale bijwerking.

LITERATUUR

- 1 Koopmans MM, Koopmans AB, van Beijeren E, e.a. Epileptische myoklonieën als bijwerking van clozapine. *Tijdschr Psychiatr* 2024; 66: 615-8.
- 2 Gerlach J, Lublin H, Peacock L. Extrapiramidale symptomen tijdens langdurige behandeling met antipsychotica: speciale focus op clozapine en D1 en D2 dopamine antagonist. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14(3 Suppl): 355-395.
- 3 Uchida H, Suzuki T, Graff-Guerrero A, e.a. Therapeutic window for striatal dopamine D(2/3) receptor occupancy in older patients with schizophrenia: a pilot PET study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014; 22: 1007-16.
- 4 Groenewald FCE, Kok RM. Side effects of clozapine in older adults with treatment-resistant schizophrenia compared to younger adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2024; 39: e6051.
- 5 Kitagawa K, Uekusa S, Matsuo K, e.a. Risk factors for clozapine-induced central nervous system abnormalities in Japanese patients with treatment-resistant schizophrenia. *Asian J Psychiatry* 2021; 60: 102652.
- 6 Wong J, Pang T, Cheuk NKW, e.a. A systematic review on the use of clozapine in treatment of tardive dyskinesia and tardive dystonia in patients with psychiatric disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 2022; 239: 3393-420.
- 7 Fukuzako H, Tominaga H, Izumi K, e.a. Postural myoclonus associated with long-term administration of neuroleptics in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1116-26.
- 8 Agid O, Crespo-Facorro B, de Bartolomeis A, e.a. Overcoming the barriers to identifying and managing treatment-resistant schizophrenia and to improving access to clozapine: A narrative review and recommendation for clinical practice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2024; 84: 35-47.
- 9 Howes OD, McCutcheon R, Agid O, e.a. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 216-29.
- 10 Correll CU, Agid O, Crespo-Facorro B, e.a. A Guideline and Checklist for Initiating and Managing Clozapine Treatment in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia. *CNS Drugs* 2022; 36: 659-79.
- 11 Oktora MP, Denig P, Bos JHJ, e.a. Trends in polypharmacy and dispensed drugs among adults in the Netherlands as compared to the United States. *PLoS One* 2019; 14: e0214240.