

Interview met dr. Selene Veerman,
psychiater GGZ-team Alkmaar Centrum

‘De laatste jaren probeer ik een stap te zetten richting gepersonaliseerde clozapinebehandeling’

Kunt u vertellen hoe u bij het aandachtsgebied van uw promotie op farmacologische interventies bij clozapineresistente schizofrenie terecht bent gekomen?

‘Deze vraag voert me terug naar mijn eerste nauwe kennis-making met therapieresistente psychosen in 2005 als semiarts op een gesloten psychiatrische afdeling in Amsterdam. Hier kwam ik in aanraking met ernstig verwarde mensen, die waan en werkelijkheid niet van elkaar konden onderscheiden. Ik was onder de indruk van de teloorgang en het cognitieve verval, waarbij ik me niet kon voorstellen dat er geen lichamenlijk onderliggend lijden aan ten grondslag lag. Ik kan me nog goed herinneren hoe ik – gedreven door hoop op een gunstigere prognose – hardnekkig somatische oorzaken voor psychotische klachten probeerde aan te tonen. Deze zoektocht liep vaak uit op een teleurstelling, waarbij ik als dokter eigenlijk een gelijk proces moest doorlopen van acceptatie dat het een psychose betrof, die slechts met antipsychotica behandeld kon worden. Ondertussen stuitten de dwang en drang, die ook tot mijn dagelijkse werk behoorden, me ontzettend tegen de borst. Ik kon het moeilijk verdragen om te zien hoe mensen van hun vrijheid en eigen autonomie beroofd in een gesloten setting wegwijnden met hoge doseringen antipsychotica of combinaties van veel verschillende medicijnen. Clozapine was een antipsychoticum dat me gelukkig weer hoop op herstel gaf. Zo knapten mensen zienderogen op wanneer clozapine ten langen leste werd geprobeerd. Het thema van mijn referaat aan het einde van mijn coschappen laat zich raden: clozapine bij therapieresistente psychose aan de hand van de eerste patiënt die ik op dit bijzondere medicijn instelde.

Hierna zouden nog vele patiënten volgen, niet alleen in de kliniek, maar ook juist ambulante om gedwongen opnames te voorkómen en om hen te behoeden voor verdere verlies-

ervaringen en ontwrichting van hun leven. Helaas bleek clozapine niet altijd de oplossing. Juist voor degenen bij wie zelfs clozapine onvoldoende verbetering gaf en alle vertrouwen op verbetering verloren leek, bleef ik mezelf inspannen om hoop en zelfvertrouwen terug te kunnen geven. De term “uitbehandeld” was voor mij niet acceptabel. De een noemt het passie, de ander domweg eigenwijs. Hoe het ook zij, mijn doorzettingsvermogen kwam me later goed van pas.

Geïnspireerd door een klein Braziliaans onderzoek ($n = 21$) in 2009, met uitzonderlijk gunstige effecten van memantine – een medicijn voor de ziekte van Alzheimer – op alle symptoomdomeinen bij clozapine-resistente patiënten, besloot ik een tweede “proof of concept”-onderzoek op te zetten. Helaas werden verscheidene pogingen om subsidie te verkrijgen niet beloond. Maar toen ik na mijn specialisatie een jaar in een FACT-team (*Functional Assertive Community Treatment*) in het centrum van Alkmaar werkte, won ik de zorginnovatieprijs van GGZ Noord-Holland-Noord (NHN). Het tij voor mijn onderzoek begon te keren. Dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek naar de toevoeging van memantine aan clozapine ($n = 52$), gevolgd door open-label vervolgonderzoek kon eindelijk doorgang vinden.’



Curriculum vitae

Dr. S.R.T. (Selene) Veerman is psychiater en *scientist practitioner* in Alkmaar bij GGZ Noord-Holland-Noord. In 2017 promoveerde zij aan de Universiteit van Amsterdam. Haar proefschrift 'Farmacologische interventies bij clozapine-resistente schizofrenie' leverde een belangrijke bijdrage aan de richtlijn voor het gebruik van clozapine, die momenteel wordt herzien. Als bestuurslid van de Clozapine Plus Werkgroep en de Commissie Medicatiebeleid van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie en vanuit Akwa als lid van de werkgroep GM Somatische screening zet zij zich landelijk in om de zorg voor patiënten binnen de S-GGZ te verbeteren. Zij is actief als auteur en tutor bij het landelijk psychiatrieonderwijs. Zij publiceert met name over psychose en antipsychotica.

Houdt u zich in de dagelijkse praktijk nog steeds vooral bezig met patiënten met therapieresistente schizofrenie?

‘Sinds een grote reorganisatie in 2017 werk ik meer generalistisch en behandel alle psychiatrische aandoeningen, waarvoor mensen worden verwezen voor specialistische, multidisciplinaire zorg in het centrum van Alkmaar. Dus mijn dagelijkse praktijk beperkt zich niet meer tot mensen met psychosegevoeligheid en verslavingsproblemen. Gelukkig vallen verschillende beschermde woonvormen en sociale pensions binnen mijn werkgebied, waardoor ik mezelf kan blijven inzetten voor de doelgroep met chronische, vaak therapieresistente psychose of andere ernstige, invaliderende psychiatrische aandoeningen. Bovendien komt mijn expertise op het gebied van therapieresistente psychose nog steeds goed van pas, omdat ik binnen onze organisatie laagdrempelig word geconsulteerd bij onvoldoende herstel bij klinisch opgenomen of ambulante patiënten of vastgelopen behandelingen.’

U bent hiernaast lid van de Clozapine Plus Werkgroep en hebt over clozapine en therapieresistentie ook mooie artikelen voor Psyfar geschreven. Kunt u aangeven met welke onderwerpen rondom het gebruik van clozapine de werkgroep zich de afgelopen tijd bezig heeft gehouden?

‘Momenteel zijn we druk bezig met de herziening van de richtlijn voor het gebruik van clozapine. De laatste jaren onderzochten we de plaatsbepaling van clozapine bij indicaties als tardieve bewegingsstoornissen en dementie. We beschreven de risico's, preventie en behandeling van bijwerkingen van clozapine, zoals myocarditis, pneumonie, obstipatie en ileus, hypersalivatie, gewichtstoename en agranulocytose.

We bieden behandelaars duidelijke handvatten om bijwerkingen en complicaties te monitoren (o.a. met de Glasgow Antipsychotica Bijwerkingen Schaal voor Clozapine [GASS-C] en de Bristol-stoelgangsschaal), te voorkomen en te behandelen. Momenteel wordt een stappenplan opgesteld bij koorts als teken van ontsteking met adviezen met betrekking tot het voorschrijven van antibiotica, bepalingen van C-reactieve proteïne (CRP) en clozapineplasma-spiegel, en dosisaanpassing. Onlangs had ons literatuuronderzoek belangrijke consequenties voor de bloedcontroles bij clozapine-behandeling. Omdat de kans op agranulocytose na de eerste achttien weken sterk afneemt en niet groter is dan bij andere antipsychotica, hebben we een verklaring opgesteld om goed geïnformeerd en verantwoord af te wijken van de maandelijkse bloedcontroles in de onderhoudsfase.

Maar we beperken ons niet tot literatuuronderzoek en het op- en bijstellen van een richtlijn voor clozapinebehandeling. We volgen nieuwe ontwikkelingen en voeren ook zelf onderzoek uit op de werkvloer naar bijvoorbeeld 'point of care'-tests voor het bepalen van de leukocytendifferentiatie en clozapinespiegels. Tijdens de COVID-19-pandemie toonden we aan dat patiënten met een ernstige psychiatrische aandoening en zeker clozapinegebruikers tot een risicogroep behoren met een medische indicatie voor versnelde vaccinatie. Ons multicenteronderzoek ($n = 139$) naar

de effecten van COVID-19-vaccinatie op de clozapinespiegel en witte bloedcellen liet zien dat vaccinatie veilig is.’

Bent u op dit moment ook nog met wetenschappelijk onderzoek bezig?

‘De laatste jaren probeer ik een stap te zetten richting gepersonaliseerde clozapinebehandeling. Sinds de actieve metaboliet desmethylclozapine (norclozapine) standaard door het laboratorium wordt bepaald, gaat mijn interesse uit naar de verbanden tussen de plasmaspiegels van clozapine, norclozapine en de ratio van beide spiegels en algemene, cardiometabole en gastro-intestinale bijwerkingen. Wanneer we erin zouden slagen om bij een grote studiepopulatie clozapinegebruikers een verband aan te tonen tussen de clozapine/norclozapine-plasma-spiegelratio en specifieke bijwerkingen, dan zouden we de verdraagbaarheid van clozapine kunnen vergroten door deze ratio actief te beïnvloeden door toevoeging van medicijnen als fluvoxamine en gemfibrozil. Helaas is het onderzoeksprotocol op de plank blijven liggen, omdat het moeilijk is om subsidie en onderzoekers met affiniteit voor deze doelgroep te werven. Bovendien zijn er veel haken en ogen bij multicenter-psychoseonderzoek. Het succes van dergelijk groot onderzoek is immers niet alleen afhankelijk van het enthousiasme van onderzoekers, maar van veel behandelaars met lokale verschillen wat betreft screening van bijwerkingen. Een systematische review naar de samenhang tussen de clozapine/norclozapine-plasmaspiegelratio en cognitief functioneren bij therapieresistente schizofrenie is wel bijna afgerond. Onderzoek naar het optimale afnametijdstip van clozapine-plasmaspiegels zit in de pijplijn. Dit jaar hoop ik de impact van muziektherapie als onderdeel van een groep voor jongeren en volwassenen met een eerste psychose te onderzoeken op symptomatisch herstel, algemeen functioneren en de kwaliteit van leven. Demedicaliseren met andere interventies dan farmacotherapie en terugdringen van polyfarmacie zijn mijn stokpaardjes. Maar het verzamelen van bewijskracht voor alternatieven voor medicatie blijkt ingewikkeld. Zo komt vergelijkend onderzoek naar het effect van een verzwaringsdeken versus temazepam



'Demedicaliseren met andere interventies dan farmacotherapie en terugdringen van polyfarmacie zijn mijn stokpaardjes'

op slaapkwaliteit, vermoeidheid overdag, depressie en angst moeizaam van de grond, omdat benzodiazepines ontzettend vaak worden voorgeschreven.'

Wat vindt u over het algemeen van het clozapinegebruik in Nederland? Gebruiken we het vaak genoeg, of zijn we toch nog vaak te terughoudend?

'In Nederland wordt, net als in de rest van de wereld, nog steeds te weinig clozapine voorgeschreven. Deze zogenoemde "cloza-fobie" heeft voornamelijk met angst voor ernstige bijwerkingen te maken, bij zowel patiënten als behandelaars. Bovendien zijn behandelaars nog steeds onvoldoende doordrongen van de gunstige effecten van clozapine, niet alleen bij therapieresistente psychose, maar ook bij therapieresistente stoornissen in het gebruik van middelen bij schizofrenie, tardieve bewegingsstoornissen, gedragsstoornissen bij dementie, chronische suïcidaliteit en therapieresistente agressie en automutilatie.'

Zijn er wat u betreft strategieën bij therapieresistentie op clozapine die nog onvoldoende gebruikt worden terwijl ze wel effectief zijn?

'Jammer genoeg worden muziektherapie, psychomotore therapie, maar ook cognitieve gedragstherapie onvoldoende aangeboden bij mensen met psychosegevoeligheid. In mijn ervaring wordt bij clozapineresistente positieve symptomen doorgaans een tweede antipsychoticum voorgeschreven, waar minder bewijskracht voor is dan voor topiramaat of valproïnezuur. Elektroconvulsieve therapie is zeer effectief, maar dit wordt slechts sporadisch toegepast. Bij ernstige agressie, veelal op opnameafdelingen, wordt dikwijls pas in een laat stadium op clozapine ingesteld. Antipsychotische polyfarmacie met een tweede, sederend antipsychoticum als zuclopentixol is alom bekend, maar toevoeging van valproïnezuur aan clozapine zou vaker ingezet kunnen worden. Bij clozapine-resistente negatieve symptomen wordt toevoeging van een antidepressivum of aripiprazol veel vaker toegepast dan additie van topiramaat of memantine.'

Waar kan wat u betreft de zorg rondom patiënten die clozapine gebruiken nog verbeterd worden?

'Clozapine dient vaker meer geleidelijk en tot een lagere plasmaspiegel ingesteld te worden. Zo kunnen bijwerkingen en onnodig hoge opbouw worden voorkómen. Bij een kwart tot een derde deel van de patiënten treedt bij een clozapinespiegel van lager dan 400 µg/l immers voldoende respons op. Verder wordt metformine bij ernstige gewichtstoename nog te weinig toegepast. Maar op dit moment is mijn grootste zorg hoe de druk op de zorg toeneemt en clozapinegebruikers ook worden overgedragen naar de eerste lijn, waar adequate zorg in het algemeen niet kan worden geborgd. Hoewel nauwe samenwerking met de huisarts en praktijkondersteuner steeds belangrijker wordt om in de grote behoefte aan psychiatrische behandeling te kunnen voorzien, breek ik een lans voor het behoud van regelmatige, laagfrequente contacten voor clozapinegebruikers in de S-GGZ met de mogelijkheid snel zorg op te schalen en bemoeizorg te leveren.'