

Effect van glycopyrroniumbromide op nachtelijk clozapinegeïnduceerd speekselverlies bij patiënten met een psychiatrische aandoening

J.C.A. Colen-de Koning ^{a*}, W.H. Man ^b, I. Wilting ^c,
P.F.J. Schulte ^d, H.J. Doodeman ^e, W. Cahn ^f,
E.R. Heerdink ^g, A.C.G. Egberts ^c en I.M.M. van Haelst ^a

^a Ziekenhuisapotheeker, Medisch Centrum Alkmaar.

^b Ziekenhuisapotheeker i.o. en klinisch onderzoeker, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

^c Ziekenhuisapotheeker, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

^d Psychiater, GGZ Noord-Holland-Noord, Alkmaar.

^e Epidemioloog, Trial Center Holland Health, Alkmaar.

^f Psychiater, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

^g Farmaco-epidemioloog, Universiteit Utrecht.

* Thans: Rode Kruis Ziekenhuis, Beverwijk. Correspondentie:

jcolen@rkz.nl.

Kernpunten

- Nachtelijk overmatig speekselverlies komt frequent voor bij gebruik van clozapine en kan leiden tot therapie-ontrouw.
- Er zijn geen geregistreerde geneesmiddelen beschikbaar voor de behandeling van deze bijwerking.
- Dit is het eerste dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek naar het effect van glycopyrroniumbromide op deze bijwerking.
- De resultaten uit een subanalyse van het open-label-deel laten zien dat 7 van de 10 patiënten een verbetering van hun klachten ervoeren na gebruik van glycopyrroniumbromide.

Inleiding

Nachtelijk overmatig speekselverlies komt frequent voor bij gebruik van clozapine (bij 30 tot 90% van de patiënten) [1-3]. Het optreden van speekselverlies is sociaal invaliderend en kan leiden tot therapie-ontrouw [2]. Er zijn momenteel geen geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling van deze bijwerking [1, 2]. In andere patiëntenpopulaties is glycopyrroniumbromidedrank effectief gebleken tegen overmatig speekselverlies [4, 5]. Glycopyrroniumbromide is een anticholinergicum met een quaternaire-ammoniumstructuur dat nauwelijks de bloedschermbarrière passeert en daardoor minder centrale bijwerkingen geeft dan andere anticholinergica [1].

Het primaire doel van dit onderzoek is het bepalen van het effect van oraal glycopyrroniumbromide in vergelijking met een placebo op de ernst van nachtelijk clozapinegeïnduceerd speekselverlies bij patiënten met een psychiatri-

ABSTRACT

The effect of glycopyrronium bromide on nocturnal clozapine-induced sialorrhoea in psychiatric patients

OBJECTIVE

To determine the effect of oral glycopyrronium bromide in comparison with placebo on the severity of complaints of nocturnal sialorrhoea in psychiatric patients treated with clozapine and also in a subset of patients using a double dose of glycopyrronium bromide in the open-label extension.

DESIGN

Randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled study with extended open-label phase. In this article a subanalysis of the open-label phase is presented.

METHODS

We included psychiatric patients (18-65 year) treated with a stable dosage of clozapine, who were suffering from nocturnal sialorrhoea. In the double-blind phase, patients took once a day 1 mg glycopyrronium bromide oral solution or an equal volume placebo solution before the night during 6 days, with a washout period after each treatment period. In the open-label phase, patients could choose to continue with a double dosage (2 mg). The primary outcome in the open-label phase was the proportion of patients showing a clinically relevant improvement on the severity of complaints of clozapine-induced sialorrhoea (CIS).

RESULTS

10 patients participated in the open-label phase. 3 patients experienced a clinically relevant improvement and 4 patients experienced some improvement on the severity of complaints of CIS after using 2 mg glycopyrronium bromide.

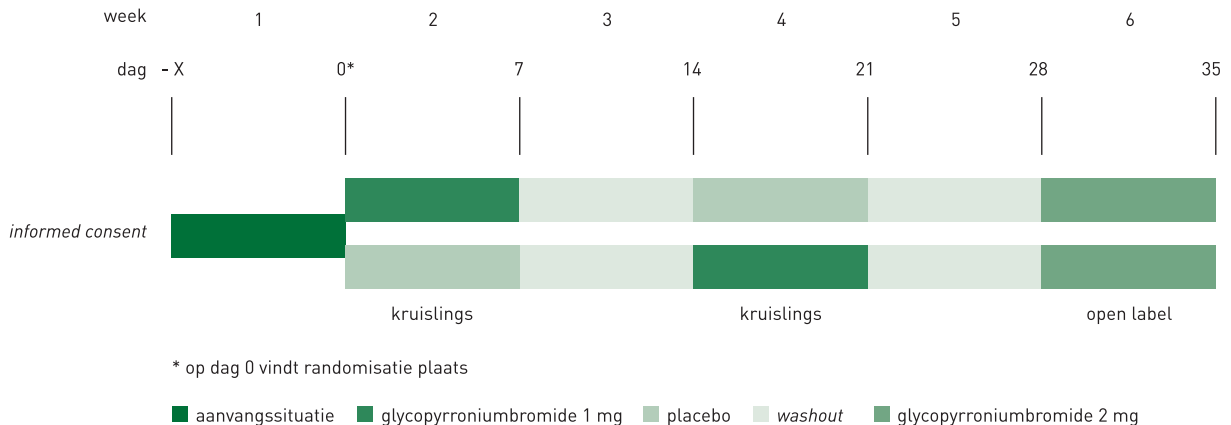
CONCLUSION

The results of the open-label phase show that glycopyrronium bromide may potentially be a solution for patients with complaints of CIS. However, first we need to await the results of the double-blind phase to draw any further conclusions.

Colen-de Koning JCA, Man WH, Wilting I, Schulte PFJ, Doodeman HJ, Cahn W, Heerdink ER, Egberts ACG, van Haelst IMM. Effect van glycopyrroniumbromide op nachtelijk clozapinegeïnduceerd speekselverlies bij patiënten met een psychiatrische aandoening. PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1541.

sche aandoening. Secundair wordt gekeken naar patiënttevredenheid ten aanzien van de clozapinebehandeling en het optreden van bijwerkingen. Deze onderzoeksdoelen

Figuur 1 Onderzoekopzet, schematisch



worden vervolgens bekeken in een subset van patiënten die in een open-label-extensie van de studie een dubbele dosis glycopyrroniumbromidedrank gebruiken, in vergelijking met de dosering uit de dubbelblinde fase. Dit deelonderzoek betreft een subanalyse van het open-labeldeel.

Methoden

Onderzoekopzet, setting en onderzoekspopulatie

Dit onderzoek betreft een gerandomiseerde, dubbelblinde, kruislingse, placebogecontroleerde studie met een facultatief verlengde open-labelfase. Het studieprotocol is goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU).

Het onderzoek is gestart in april 2013 op de polikliniek psychiatrie van het UMCU en in de divisie maatschappelijke psychiatrie van GGZ Noord-Holland-Noord (GGZ-NHN) en loopt totdat 33 patiënten ten minste de dubbelblinde fase van het onderzoek hebben afgerond.

Geïnccludeerd zijn wilsbekwame patiënten tussen 18 en 65 jaar met een psychiatrische aandoening die zijn ingesteld op een stabiele dosering clozapine en last ondervinden van nachtelijk speekselverlies. De patiënten hebben *informed consent* gegeven voor deelname. Geëxcludeerd zijn patiënten met een comorbiditeit die is geassocieerd met overmatig speekselverlies, gelijktijdig gebruik van anticholinergica, niet adequaat behandelde obstipatie, urineretentie, paralytische ileus in de voorgeschiedenis of een ernstige nierfunctiestoornis.

In de dubbelblinde fase werd in week 2 en week 4 gedurende 6 dagen eenmaal daags voor de nacht 5 mL glycopyrroniumbromidedrank 0,2 mg/mL LNA (1 mg) of een gelijk volume placebodranks ingenomen (figuur 1). Week 3 en week 5 betreffen *washout*-periodes. Patiënten die in de dubbelblinde fase de medicatie goed verdragen en willen deelnemen aan de open-labelfase, gebruiken in week

6 ongeblindeerd een dubbele dosering (10 mL = 2 mg) glycopyrroniumbromidedrank. Aan het einde van iedere onderzoekswEEK worden de uitkomstmaten vastgelegd.

Uitkomstmaten

Voor het open-labeldeel van het onderzoek is de primaire uitkomstmaat de proportie patiënten die een klinisch relevante verbetering laten zien op de ernst van de klachten van nachtelijk speekselverlies, gedefinieerd als een score van 1 ('heel veel beter') of 2 ('veel beter') op de Patient Global Impression of Improvement Questionnaire (PGI-I; zevenpuntsschaal) [6, 7]. Secundaire uitkomstmaten zijn de scores op de Patient Global Impression of Severity Questionnaire (PGI-S) [6, 7], de Nocturnal Hypersalivation Rating Scale (NHRS) [8] en de Medication Satisfaction Questionnaire (MSQ) [9], het optreden van bijwerkingen en tevredenheid met de dubbele dosering glycopyrroniumbromide vergeleken met de tevredenheid bij de aanvang van het onderzoek.

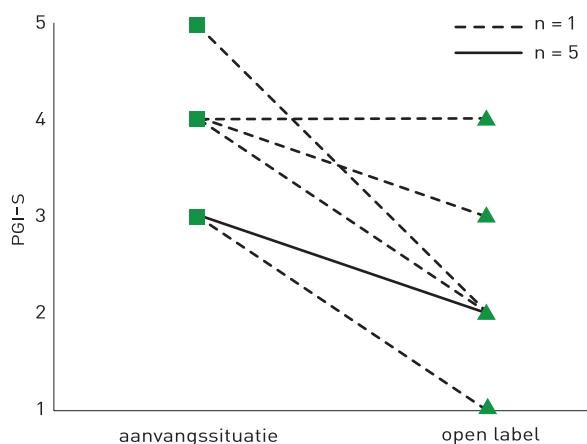
Analyse

De benodigde groeps grootte (33 patiënten) is berekend (McNemartoets) uitgaande van de hypothese dat bij 15% van de placebogroep [10] en 45% van de behandelgroep (die 1 mg kreeg) [4, 11] een klinisch relevant effect wordt waargenomen, rekening houdend met een significantieniveau van 5% en een onderscheidingsvermogen van 80%.

De primaire uitkomstmaat wordt gepresenteerd als de proportie patiënten met een bepaalde score op de PGI-I. De scores op de secundaire uitkomstparameters na behandeling met 2 mg glycopyrroniumbromide zijn vergeleken met aanvangswaarden met de Wilcoxon-rangtekentoets (non-parametrische toets voor gepaarde uitkomsten). Ook de verschillen in clozapinespiegels tussen de eind- en de beginsituatie zijn op deze manier getoetst. De gegevens zijn geanalyseerd met SPSS-versie 20. Er is een significantieniveau van 5% aangehouden.

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken bij aanvang (n = 10)

| Karakteristiek | n |
|--|---------------------|
| Geslacht, man | 5 |
| Roken | 2 |
| Indicatie | |
| • schizofrenie/schizoaffectieve stoornis | 7 |
| • bipolaire stoornis | 1 |
| • overig | 2 |
| Comedicatie | |
| • stemmingsstabilisatoren | 3 |
| • antidepressiva | 2 |
| • CYP1A2-remmers (fluvoxamine) | 3 |
| • antipsychotica, anders dan clozapine | 1 |
| Karakteristiek | mediaan (spreiding) |
| Leeftijd (jaar) | 47 (23-59) |
| Gewicht (kg) | 76 (51-114) |
| Lengte (cm) | 175 (152-202) |
| Polsfrequentie (slagen/min) | 94 (68-108) |
| Clozapinedosering (mg/dag) | 238 (100-500) |
| Clozapinespiegel (µg/L) | 335 (158-715) |
| Duur clozapinegebruik (maanden) | 105 (11-187) |

Figuur 2 Verandering per patiënt in score op Patient Global Impression of Severity Questionnaire (PGI-S)

1: geen last; 2: een beetje last; 3: tamelijk veel last; 4: veel last;

5: zeer veel last.

Inclusiecriteria: PGI-S > 2 bij aanvang.

Resultaten

Tot op heden zijn 17 patiënten geïncludeerd die allen het dubbelblinde deel van het onderzoek hebben voltooid. 5 patiënten konden om verschillende redenen (waaronder bijwerkingen) niet deelnemen aan het open-labeldeel, 1 patiënt zal binnenkort met dit deel starten en 1 patiënt wilde na de dubbelblinde fase niet verder deelnemen. Van de overige 10 patiënten worden de resultaten uit het open-labeldeel hier besproken.

De indicatie voor gebruik van clozapine was voor 7 van de 10 patiënten schizofrenie of een schizoaffectieve stoornis (tabel 1). De mediane duur van het clozapinegebruik voorafgaand aan inclusie bedroeg 105 maanden.

3 van de 10 patiënten scoorden tijdens de open-labelfase een klinisch relevante verbetering op de ernst van de klachten van nachtelijk speekselverlies (PGI-I = 1 of 2). Nog eens 4 patiënten gaven aan dat zij enigszins een verbetering ervoeren (PGI-I = 3). 3 patiënten ondervonden geen effect (PGI-I = 4). Geen enkele patiënt ervoer verslechtering (PGI-I = 5 tot 7).

Er was een significante afname in de scores op de PGI-S ($P = 0,01$) tussen de aanvang van het onderzoek en het open-labeldeel. 9 van de 10 patiënten scoorden na het open-labeldeel lager dan bij het begin van het onderzoek (figuur 2).

Er was een significante afname in de scores op de NHRS ($P = 0,02$) na het open-labeldeel in vergelijking met de aanvang. 6 van de 10 patiënten scoorden na het open-labeldeel lager op deze schaal. Van deze 6 patiënten waren er 5 met een daling van 1 punt en 1 met een daling van 2 punten. Van 4 patiënten veranderde de score niet.

Bij 7 van de 10 patiënten veranderde de score op de MSQ niet tussen de aanvang en het open-labeldeel. 3 patiënten scoorden 1 punt hoger (tevredener) na de open-labelfase. Dit verschil was niet significant ($P = 0,08$).

Er was geen significant verschil in de hoogte van de clozapinespiegel tussen de aanvangs- en de eindsituatie.

Er zijn geen ernstige bijwerkingen van glycopyrroniumbromide waargenomen. Wel werden de volgende *adverse events* eenmalig gemeld: obstipatie, urineretentie, frequente aandrang tot urineren, duizeligheid bij lang staan en pijn in de heup bij het opstaan. 2 patiënten rapporteerden een droge mond bij het ontwaken.

Beschouwing

In het open-labeldeel van dit onderzoek ervoeren 3 van de 10 patiënten een klinisch relevante verbetering en 4 enigszins een verbetering op de ernst van hun klachten over nachtelijk speekselverlies na gebruik van 2 mg glycopyrroniumbromide voor de nacht, vergeleken met de aanvang van het onderzoek.

Het effect van glycopyrroniumbromide op clozapine-geïnduceerd speekselverlies is slechts in één andere studie onderzocht, waarbij het dubbelblind kruislings vergeleken is met biperideen in een dosering van tweemaal daags 1 mg

[11]. Voor zover bekend is ons onderzoek de eerste klinische studie die het effect van een hogere keerdosis glycopyrroniumbromide op *nachtelijk* speekselverlies onderzoekt. Wel is in een aantal *case reports* het gebruik van hogere keerdoses glycopyrroniumbromide voor deze indicatie beschreven [12, 13], waarbij in drie van de vier cases de klachten acceptabel werden na gebruik van tweemaal daags 2 mg. De resultaten van ons onderzoek lijken hiermee in overeenstemming. Enkel op basis van de resultaten van het open-labeldeel valt echter een placebo-effect niet uit te sluiten.

De gerapporteerde *adverse events* waren niet ernstig van aard. Sommige zijn toe te schrijven aan de anticholinerge werking van glycopyrroniumbromide. Er zijn geen centrale anticholinerge bijwerkingen gemeld, wat overeenkomt met de verwachting en met resultaten uit ander onderzoek [11]. Ondanks gerapporteerde bijwerkingen, wilden 6 patiënten het gebruik van glycopyrroniumbromide continueren. Bij patiënten die het gebruik niet wilden continueren, speelden bijwerkingen geen rol.

Een beperking van dit onderzoek is dat alleen kwalitatieve uitkomstmaten zijn gebruikt omdat er geen gevalideerd, kwantitatief meetinstrument beschikbaar is dat geschikt is voor gebruik gedurende de nacht in een ambulante setting [14]. Vergelijking met ander onderzoek is hierdoor moeilijk. Het is wel vastgesteld dat de primaire uitkomstmaat in deze onderzoekspopulatie een praktisch meetinstrument is om de door de patiënt ervaren verbetering weer te geven. Onderzoek heeft uitgewezen dat er een sterke overeenstemming is met de gevalideerde CGI-I waarop de PGI-I is gebaseerd [6].

Bovendien wordt de therapietrouw ten aanzien van clozapine met name negatief beïnvloed door de subjectief ervaren last van het speekselverlies. Juist dit subjectieve aspect wordt door de PGI-I gemeten.

Dit onderzoek laat zien dat 7 van de 10 patiënten een verbetering ervoeren (waarvan 3 klinisch relevant) op de ernst van de klachten van nachtelijk speekselverlies bij gebruik van 2 mg glycopyrroniumbromide voor de nacht. De resultaten van het dubbelblinde deel van het onderzoek moeten worden afgewacht om verdere conclusies aan deze resultaten te verbinden. De voorlopige resultaten bieden echter perspectief voor het vinden van een behandeling voor deze sociaal invaliderende bijwerking van clozapine, die voor veel patiënten het laatste redmiddel is.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van J.C.A. Colen-de Koning. Geen belangenverstrengeling gemeld.

Literatuur

- Bird AM, Smith TL, Walton AE. Current treatment strategies for clozapine-induced sialorrhea. *Ann Pharmacother*. 2011 May;45(5):667-75.
- Praharaj SK, Arora M, Gandotra S. Clozapine-induced sialorrhea: pathophysiology and management strategies. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Apr;185(3):265-73.
- Safferman A, Lieberman JA, Kane JM, Szymanski S, Kinon B. Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine. *Schizophr Bull*. 1991;17(2):247-61.
- Arbouw ME, Movig KL, Koopmann M, et al. Glycopyrrolate for sialorrhea in Parkinson disease: a randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology*. 2010 Apr 13;74(15):1203-7.
- Bachrach SJ, Walter RS, Trzcinski K. Use of glycopyrrolate and other anticholinergic medications for sialorrhea in children with cerebral palsy. *Clin Pediatr (Phila)*. 1998 Aug;37(8):485-90.
- Steinert T, Eisele F, Längle G, Albani C, Flammer E, Borbé R. [PGI-I (patient's global impression) as an outcome and quality indicator of psychiatric in-patient treatment: results and concordance with doctor's assessments]. *Psychiatr Prax*. 2010 Oct;37(7):343-9.
- Clinical Global Impressions. In: Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology; revised 1976. Rockville: National Institute of Mental Health; 1976. p. 218-222.
- Spivak B, Adlersberg S, Rosen L, Gonen N, Mester R, Weizman A. Trihexyphenidyl treatment of clozapine-induced hypersalivation. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997 Jul;12(4):213-5.
- Vernon MK, Revicki DA, Awad AG, et al. Psychometric evaluation of the Medication Satisfaction Questionnaire (MSQ) to assess satisfaction with antipsychotic medication among schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2010 May;118(1-3):271-8.
- Kreinin A, Novitski D, Weizman A. Amisulpride treatment of clozapine-induced hypersalivation in schizophrenia patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006 Mar;21(2):99-103.
- Liang CS, Ho PS, Shen LJ, Lee WK, Yang FW, Chiang KT. Comparison of the efficacy and impact on cognition of glycopyrrolate and biperiden for clozapine-induced sialorrhea in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, crossover study. *Schizophr Res*. 2010 Jun;119(1-3):138-44.
- Duggal HS. Glycopyrrolate for clozapine-induced sialorrhea. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Oct 1;31(7):1546-7.
- Robb AS, Lee RH, Cooper EB, Siedel JV, Nusrat N. Glycopyrrolate for treatment of clozapine-induced sialorrhea in three adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008 Feb;18(1):99-107.
- Syed R, Au K, Cahill C, et al. Pharmacological interventions for clozapine-induced hypersalivation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD005579.