

Cannabis-CB₁-receptoren moduleren de verhoging van extracellulaire serotonineniveaus door de SSRI citalopram in de prefrontale cortex van de rat

Jelle Kleijn ^{a*}, Thomas I.F.H. Cremers ^b, Corry M. Hofland ^b en Ben H.C. Westerink ^{ab}

^a Afdeling Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen.

^b Brains On-Line, Groningen.

* Correspondentie: jelle.kleijn@gmail.com.

Kernpunten

- Gebruik van verslavende middelen, zoals cannabis, verstoort de werking van antidepressiva.
- Met microdialyse in de prefrontale cortex van ratten zijn de serotonineniveaus gevolgd voor en na toediening van een cannabis-CB₁-agonist, een CB₁-antagonist en citalopram.
- Stimulatie van de CB₁-receptor verminderde het effect van citalopram op serotonineniveaus in de prefrontale cortex, terwijl blokkade van de CB₁-receptor een versterking van het effect van citalopram opleverde.

Inleiding

Vooraf onder jeugdigen is een verband aangetoond tussen het gebruik van verslavende middelen, voornamelijk cannabis, en stemmingsstoornissen [1-3]. Er bestaan drie hypothesen die dit verband verklaren. De eerste is de 'zelf-medicatiehypothese', welke stelt dat het gebruik van middelen als cannabis een manier is om symptomen van depressiviteit te beheersen [4, 5]. De tweede hypothese suggereert dat de comorbiditeit van cannabisverslaving en depressie ontstaat uit zowel genetische als omgevingsfactoren [6, 7]. De derde hypothese stelt dat het gebruik van grote hoeveelheden cannabis, voornamelijk onder jeugdigen, het ontstaan van depressie stimuleert [1, 3]. Welke hypothese ook waar is, het gebruik van cannabis en depressie zijn klaarblijkelijk comorbide [8-10]. Aanvullend op dit verband zijn er studies die suggereren dat depressie een negatief effect heeft op de uitkomst van de behandeling van de verslaving [11-13].

Er is echter maar weinig bekend over de invloed van verslavende middelen, zoals cannabis, op het resultaat van de behandeling van depressie met specifieke serotonineheropnameremmers (SSRI's). Enkele klinische studies onder depressieve patiënten die tevens cannabis gebruiken, beschrijven een lage succeskans voor de behandeling van hun depressie [14].

In deze preklinische studie stelden we de vraag of acute CB₁-receptorstimulatie of -blokkade het effect van een SSRI op extracellulaire serotonineniveaus in de hersenen kan moduleren. Om deze vragen te beantwoorden zijn in

ABSTRACT

CB₁ receptors modulate the effect of the selective serotonin reuptake inhibitor, citalopram on extracellular serotonin levels in the rat prefrontal cortex

OBJECTIVE

To investigate the impact of cannabis on the pharmacological effects of the antidepressant citalopram in rats. A large percentage of depressed individuals uses drugs of abuse, like cannabis. This comorbidity is known to form a group of patients who respond less to the treatment with SSRIs.

DESIGN

Randomized treatment with in vivo microdialysis study in freely moving rats.

METHODS

Using microdialysis in the prefrontal cortex of rats we monitored serotonin levels before and after cannabinoid (WIN55,212-2 or rimonabant) and citalopram administration. Every 20 minutes a sample was taken and collected for analyses of serotonin content using LC-MS/MS.

RESULTS

Stimulating the cannabis CB₁ receptor decreased the effect of citalopram on increasing serotonin levels in the prefrontal cortex. Blocking the CB₁ receptor augmented this effect of citalopram, resulting in a prolonged increase in serotonin levels.

CONCLUSION

The CB₁ receptors seem to modulate the effect of citalopram in the prefrontal cortex of the rat. Although repeating these experiments in a chronic setting is recommended, the present results might have implications for the clinical effects of citalopram.

Kleijn J, Cremers TIFH, Hofland CM, Westerink BHC. Cannabis-CB₁-receptoren moduleren de verhoging van extracellulaire serotonineniveaus door de SSRI citalopram in de prefrontale cortex van de rat. PW Wetenschappelijk Platform. 2014;8:a1416.

Dit artikel is een vertaling van: Kleijn J, Cremers TI, Hofland CM, Westerink BH. CB-1 receptors modulate the effect of the selective serotonin reuptake inhibitor, citalopram on extracellular serotonin levels in the rat prefrontal cortex. *Neurosci Res.* 2011 jul;70(3):334-7.

de mediale prefrontale cortex (mPFC) van de rat de serotonineniveaus gevolgd met microdialyse en vloeistofchromatografie met tweevoudige massaspectrometrie (LC-MS/MS).

Microdialyse is een methode waarbij door middel van een permanent geïmplanteerde naald of canule, omgeven door een dialysemembraan, de extracellulaire vloeistof in het brein continu kan worden bemonsterd. Omdat CB₁-receptoren in verhoogde dichtheden aanwezig zijn in de mPFC van ratten die onderworpen worden aan verschillende modellen van depressie [15, 16], hebben we dit hersengebied gekozen. Het antidepressivum citalopram is gekozen als een typische en veelgebruikte SSRI.

Methoden

Alle dierexperimenten zijn uitgevoerd overeenkomstig de richtlijnen van de dierethische commissie van de Rijksuniversiteit Groningen. Mannelijke Wistar-ratten met een gewicht van 225 tot 325 gram (Harlan, Nederland) werden op een cyclus van 12 uur licht-12 uur donker gehouden.

De CB₁-antagonist rimonabant (Kemprotec, Middlesbrough, Verenigd Koninkrijk) en de CB₁-agonist WIN55,212-2 (Tocris Bioscience, Bristol, Verenigd Koninkrijk) werden gesuspendeerd in 1% Tween 80 in fysiologische zoutoplossing. Citalopram (ter beschikking gesteld door Lundbeck, Valby, Denemarken) werd opgelost in fysiologische zoutoplossing. Rimonabant en citalopram werden subcutaan geïnjecteerd (1 mL/kg) en WIN55,212-2 werd intraperitoneaal geïnjecteerd (1 mL/kg). Rimonabant (1 mg/kg) en WIN55,212-2 (1 mg/kg) werden 30 minuten voor citalopram geïnjecteerd. Op basis van eerder werk [17] werd een dosis gekozen dicht bij de 50% effectieve dosis (EC₅₀) van citalopram (3 mg/kg).

Er was geen blanco-blanco-groep geïncludeerd omdat vergelijkbare experimenten aangetoond hebben dat deze behandeling geen effect heeft op de aanvangswaarden van serotonine in de mPFC [18].

Onder isofluraan-anesthesie werd een microdialysecanule (4 mm polyacrylnitril membraan met afkapwaarde 40-50 kDa; Brainlink, Groningen) gepositioneerd in de mPFC (0,34 mm anterior-posterior; -0,08 mm mediaal-lateraal; -0,50 mm dorsaal-ventraal ten opzichte van bregma en dura) in overeenstemming met een stereotaxische hersenatlas [19]. Een Ringer-oplossing (NaCl 140,0 mmol/L, KCl 4,0 mmol/L, CaCl₂ 1,2 mmol/L, MgCl₂ 1,0 mmol/L) werd gebruikt om de microdialysecanule te perfunderen met een stroomsnelheid van 1,5 µl/min. Na een stabilisatieperiode van 2,5 uur werden gedurende 20 minuten fracties opgevangen.

Analyses van de microdialysemonsters werden uitgevoerd met een Shimadzu LC-10-ADvp vloeistofchromatograaf die verbonden was met Sciex API4000 MS/MS-unit. Serotonine en de interne standaard serotonine-d₄ werden gederiviseerd met *symmetrical dialdehydes quaternary ions* (SymDAQ) en door middel van *soft ionization* geanalyseerd met hoge sensitiviteit (kwantificeringslimiet [LOQ] 0,05 nmol/L) en selectiviteit. Gegevens werden verwerkt met Analyst 1.4.2 software.

Alle gegevens werden gepresenteerd als gemiddelde ± *standard error of the mean* (SEM) en onderworpen aan parametrische tests (*two-way analysis for repeated measures*

[ANOVA]), gevolgd door een Student-Newman-Keuls-methode voor *post hoc*-vergelijkingen. Statistische waarden die $P \leq 0,05$ bereikten werden als significant beschouwd.

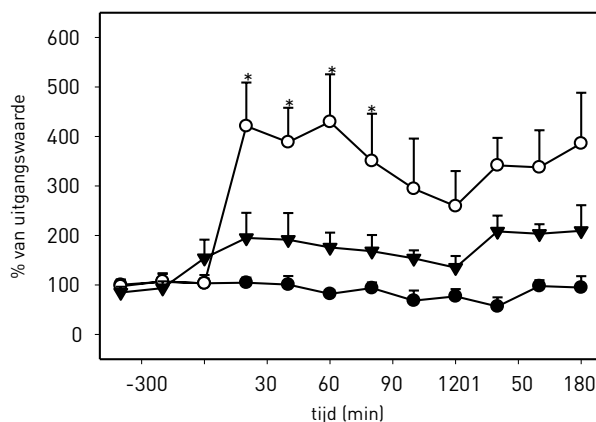
Resultaten

Met betrekking tot de aanvankelijke extracellulaire serotonineconcentratie ($F_{(4,58)} = 1,582$; $P < 0,218$) was er geen significant verschil tussen de groepen die een cannabinoïde-agonist (WIN55,212-2) dan wel een cannabinoïde-antagonist (rimonabant) kregen toegediend voorafgaande aan een injectie met citalopram. Het gemiddelde aanvangsniveau van serotonine in de mPFC was $6,32 \pm 0,71$ fmol per monster (gemiddelde ± SEM; $n = 25$).

CB₁-agonist vermindert serotonineverhogend effect van citalopram

Een dosering van de CB₁-agonist WIN55,212-2 (1 mg/kg intraperitoneaal) gevolgd door een dosering citalopram (3 mg/kg subcutaan) ($n = 5$) onderdrukt het door citalopram geïnduceerde effect op de serotonineniveaus (figuur 1), terwijl WIN55,212-2 ($n = 5$) zelf geen effect op extracellulair serotonine had ($F_{(2,116)} = 7,820$; $P < 0,007$). Citalopram (3 mg/kg intraperitoneaal) verhoogde in de mPFC de serotonineniveaus tot ongeveer 420% van de aanvangswaarden. Deze stijging begon direct na injectie en was tijdens de eer-

Figuur 1 Effect van WIN55,212-2 (1 mg/kg intraperitoneaal), alleen of in combinatie met citalopram (3 mg/kg subcutaan), op de extracellulaire concentratie van serotonine in de mPFC

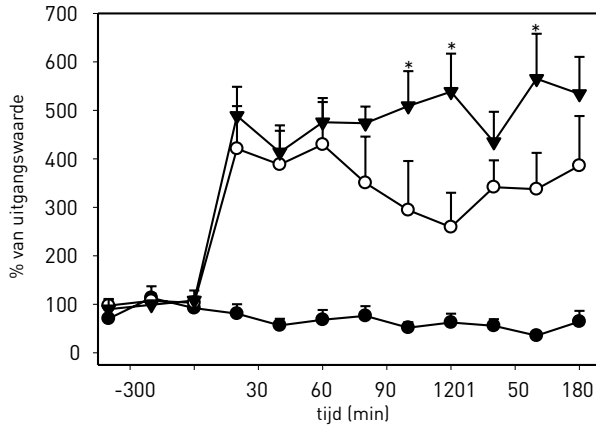


● WIN55,212-2; ○ citalopram; ▼ WIN55,212-2 + citalopram.

Aanvangsniveaus van serotonine waren: WIN-VEH $5,79 \pm 0,75$ fmol per monster ($n = 5$); WIN-CIT $8,63 \pm 1,31$ fmol per monster ($n = 5$); VEH-CIT $7,90 \pm 2,59$ fmol per monster ($n = 5$) [gemiddelde ± SEM]. Gegevens zijn weergegeven als percentage van aanvangswaarden ± SEM ($n = 5$).

* $P < 0,05$ in vergelijking met andere behandelingen. Serotonineniveaus waren $6,32 \pm 0,71$ fmol per monster [gemiddelde ± SEM; $n = 25$]. CIT: citalopram; mPFC: mediale prefrontale cortex; SEM: *standard error of the mean*; VEH: blanco; WIN: WIN55,212-2.

Figuur 2 Effect van rimonabant (1 mg/kg subcutaan), alleen of in combinatie met citalopram (3 mg/kg subcutaan), op de extracellulaire serotonineconcentraties in de mPFC



● rimonabant; ○ citalopram; ▼ rimonabant + citalopram.

Aanvangsniveaus van serotonine waren: RIM-VEH $5,52 \pm 1,24$ fmol per monster ($n = 5$); RIM-CIT $3,77 \pm 0,74$ fmol per monster ($n = 5$); VEH-CIT $7,90 \pm 2,59$ fmol per monster ($n = 5$) (gemiddelde \pm SEM).

Gegevens zijn weergegeven als percentage van aanvangswaarden \pm SEM ($n = 5$). * $P < 0,05$ vs. andere behandelingen.

CIT: citalopram; mPFC: mediale prefrontale cortex; RIM: rimonabant; SEM: standard error of the mean; VEH: blanco.

ste 80 minuten na injectie significant hoger dan bij andere behandelingen.

CB₁-antagonist versterkt serotonineverhogend effect van citalopram

De combinatie van de CB₁-antagonist rimonabant (1 mg/kg subcutaan) met citalopram (3 mg/kg subcutaan) resulteerde in een versterking van het effect van alleen citalopram op extracellulaire serotonineniveaus in de mPFC (figuur 2). Deze combinatie leek het effect van citalopram op serotonine te verlengen en te versterken ($F_{(20,110)} = 4,711$; $P < 0,001$). Het serotonineniveau in de mPFC bleek bij de combinatie van rimonabant en citalopram significant hoger dan bij citalopram alleen, al was er 100, 120 en 160 minuten na injectie geen significant verschil tussen de groepen. Rimonabant had zelf geen effect op extracellulaire serotonineniveaus in de mPFC.

Beschouwing en conclusie

In onze experimenten resulteerde acute stimulatie van de CB₁-receptoren, met WIN55,212-2, in een onderdrukking van het effect van citalopram op de verhoging van de extracellulaire serotonineconcentraties in de mPFC. Daarentegen resulteerde een blokkade van de CB₁-receptor juist in een versterking van het effect van citalopram.

De door citalopram geïnduceerde verhoging van de ex-

tracellulaire serotonineniveaus in de mPFC, tot ongeveer 400% van de aanvangswaarden, werd door de CB₁-agonist duidelijk onderdrukt tot ongeveer 200% van de aanvangswaarden. In de aanwezigheid van een CB₁-antagonist deed citalopram de serotonineniveaus stijgen tot ongeveer 550% van de aanvangswaarden (na 120 minuten). Een injectie van de CB₁-agonist of de antagonist alleen had geen effect op extracellulaire serotonineniveaus. Dit effect van rimonabant is in overeenstemming met een studie waarin rimonabant in een dosering van 1 mg/kg ook geen effect had op serotonineniveaus, al lieten in die studie de hogere doseringen (3 en 10 mg/kg) wel een verhoogde serotonineafgifte in de mPFC zien [20]. Dat alleen hoge doseringen van rimonabant een effect op serotoninevrijgifte hebben, wordt ondersteund door Darmani e.a., die een verhoging in serotonineafgifte aantoonde na doseringen van 20-40 mg/kg rimonabant [21].

De huidige gegevens suggereren een interactie tussen de farmacologische effecten van citalopram op extracellulaire serotonineniveaus en de CB₁-receptor. De meest waarschijnlijke uitleg voor deze interactie zou kunnen liggen in de aanname dat een CB₁-agonist, zelfs in de relatief lage dosering van 1 mg/kg intraperitoneaal, in staat is de activiteit van de serotonineuronen te remmen, wat resulteert in een vermindering van de hoeveelheid serotonine die onderhevig is aan heropnameremming door citalopram. Dit wordt ondersteund door studies die na toediening van een CB₁-agonist in de mPFC lagere niveaus beschrijven van serotonerge activiteit [22], afgifte [23], of de hoeveelheid serotoninevoorloper serotonine P [24].

Een tweede, iets minder waarschijnlijke theorie die het effect van CB₁-agonisten op de effectiviteit van citalopram zou verklaren, is gebaseerd op de aanname dat CB₁-receptorstimulatie een positief effect heeft op het heropnametransport van serotonine en daardoor het effect van citalopram direct tegenwerkt. Deze hypothese wordt ondersteund door een studie die een codistributie liet zien van enerzijds eiwitmarkers voor monoaminevrijgifte en -heropname en anderzijds CB₁-receptoren op serotonineuronen aantoonde [25]. Lau en Schloss beweerden dat, door deze co-expressie, CB₁-receptoren in staat zijn het transport van serotonine te remmen. Hierdoor zouden endogene cannabinoïden zowel de vrijgifte als de heropname van serotonine kunnen remmen door te binden aan de CB₁-receptor. WIN55,212-2 zou zodoende de serotoninevrijgifte en -heropname kunnen reguleren, waardoor het effect van citalopram geremd wordt, hetgeen onze resultaten zou kunnen verklaren.

De inhibitie van de door citalopram geïnduceerde verhoging van serotonineniveaus, begon direct na toediening van WIN55,212-2, terwijl het versterkende effect van rimonabant pas zichtbaar werd 100 minuten na injectie van citalopram. De reden voor dit effect zou farmacologisch van aard kunnen zijn. De tragere start van het effect van rimonabant kan veroorzaakt zijn doordat het effect van citalopram al een plateauwaarde bereikt had die weer begon te dalen op

het moment dat het effect van rimonabant zichtbaar werd.

Een vergelijkbaar effect van de combinatie van citalopram met rimonabant werd aangetoond door Takahashi e.a., die een additief effect van CB₁-antagonisten hebben laten zien op bepaalde gedragsparameters in combinatie met toediening van citalopram of sertraline [26]. In hun onderzoek werd met de combinatie van lage doseringen rimonabant en citalopram (die zelf geen effect op gedrag toonden) een inhibitie waargenomen op de immobiliteitstijd in de *forced swim test* en de *tail suspension test* (twee modellen die vaak gebruikt worden in het onderzoek naar depressie).

De huidige resultaten zijn verkregen in een acuut experiment. De vraag is of de waargenomen interactie tussen de CB₁-receptor en serotonineheropnameremming klinische implicaties heeft. Zoals al is aangegeven in de inleiding, is er een comorbiditeit van cannabisgebruik en depressie [8-10]. Vandaar de vraag: verstoren depressieve patiënten die behandeld worden met een SSRI het effect van hun behandeling doordat ze cannabis gebruiken? Opmerkelijk is dat depressieve patiënten die cannabis gebruiken inderdaad een geringer behandelingsucces tonen [14]. Prospectieve studies onder patiënten met een comorbiditeit van depressie en verslaving, vertonen verminderde scores op behandeluitkomsten zoals prevalentie van symptomen, ziekenhuisopnames en kwaliteit van leven, ten opzichte van patiënten zonder deze comorbiditeit [27-30].

Belangrijk is te benadrukken dat deze studie gebaseerd is op een acute toediening van cannabinoïden en citalopram. Een chronisch experiment zou relevanter zijn voor vergelijking met de klinische situatie. Het kan niet worden uitgesloten dat het waargenomen acute effect van deze SSRI op serotonineniveaus relevant is voor de angstresponsen die veelvuldig worden gerapporteerd na de eerste toediening van een SSRI [31], en dat cannabinoïde-agonisten zoals cannabis mogelijk dit effect tegenwerken.

Samengevat geven de resultaten van deze studie aan dat acute stimulatie en blokkade van de CB₁-receptor het effect van citalopram op extracellulaire niveaus van serotonine in de mPFC kan moduleren. Extrapolatie van deze observatie naar de klinische praktijk ondersteunt de suggestie dat cannabisgebruik het positieve effect van een SSRI op de ernst van de depressie kan verminderen.

De beschreven interactie van de CB₁-receptor(de)activering en de farmacologische effecten van een SSRI kan van grote betekenis zijn omdat een relatief groot deel van de depressieve patiënten cannabis gebruikt. Het is derhalve van groot belang dat deze studie in meer detail en onder relevante klinische omstandigheden wordt herhaald.

Dit onderzoek is ondersteund door TI-Pharma als project T5-107.

Literatuur

- 1 Bovasso GB. Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *Am J Psychiatry*. 2001 dec;158(12):2033-7.
- 2 Rey JM, Sawyer MG, Raphael B, Patton GC, Lynskey M. Mental health of teenagers who use cannabis. Results of an Australian survey. *Br J Psychiatry*. 2002 mrt;180:216-21.
- 3 Rey JM, Tennant CC. Cannabis and mental health. *BMJ*. 2002 nov 23;325(7374):1183-4.
- 4 Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry*. 1985 nov;142(11):1259-64.
- 5 Miller-Johnson S, Lochman JE, Coie JD, Terry R, Hyman C. Comorbidity of conduct and depressive problems at sixth grade: substance use outcomes across adolescence. *J Abnorm Child Psychol*. 1998 jun;26(3):221-32.
- 6 Fu Q, Heath AC, Bucholz KK, et al. Shared genetic risk of major depression, alcohol dependence, and marijuana dependence: contribution of antisocial personality disorder in men. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 dec;59(12):1125-32.
- 7 Lynskey MT, Glowinski AL, Todorov AA, et al. Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempt in twins discordant for cannabis dependence and early-onset cannabis use. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 okt;61(10):1026-32.
- 8 Rowe MG, Fleming MF, Barry KL, Manwell LB, Kropp S. Correlates of depression in primary care. *J Fam Pract*. 1995 dec;41(6):551-8.
- 9 Troisi A, Pasini A, Saracco M, Spalletta G. Psychiatric symptoms in male cannabis users not using other illicit drugs. *Addiction*. 1998 apr;93(4):487-92.
- 10 Kaminer Y, Connor DF, Curry JF. Comorbid adolescent substance use and major depressive disorders: a review. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007 dec;4(12):32-43.
- 11 Riggs PD, Baker S, Mikulich SK, Young SE, Crowley TJ. Depression in substance-dependent delinquents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995 jun;34(6):764-71.
- 12 Cornelius JR, Maisto SA, Martin CS, et al. Major depression associated with earlier alcohol relapse in treated teens with AUD. *Addict Behav*. 2004 jul;29(5):1035-8.
- 13 Subramaniam GA, Stitzer MA, Clemmey P, Kolodner K, Fishman MJ. Baseline depressive symptoms predict poor substance use outcome following adolescent residential treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 aug;46(8):1062-9.
- 14 Raphael B, Wooding S, Stevens G, Connor J. Comorbidity: cannabis and complexity. *J Psychiatr Pract*. 2005 mei;11(3):161-76.
- 15 Bortolato M, Mangieri RA, Fu J, et al. Antidepressant-like activity of the fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 in a rat model of chronic mild stress. *Biol Psychiatry*. 2007 nov 15;62(10):1103-10.
- 16 Hill MN, Carrier EJ, McLaughlin RJ, et al. Regional alterations in the endocannabinoid system in an animal model of depression: effects of concurrent antidepressant treatment. *J Neurochem*. 2008 sep;106(6):2322-36.
- 17 Rea K, Folgering J, Westerink BH, Cremers TI. Alpha1-adrenoceptors modulate citalopram-induced serotonin release. *Neuropharmacology*. 2010 jun;58(7):962-71.
- 18 Allers KA, Dremencov E, Ceci A, et al. Acute and repeated flibanserin administration in female rats modulates monoamines differentially across brain areas: a microdialysis study. *J Sex Med*. 2010 mei;7(5):1757-67.
- 19 Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 6e ed. Waltham: Academic press; 2006.

- 20 Tzavara ET, Davis RJ, Perry KW, et al. The CB1 receptor antagonist SR141716A selectively increases monoaminergic neurotransmission in the medial prefrontal cortex: implications for therapeutic actions. *Br J Pharmacol.* 2003 feb;138(4):544-53.
- 21 Darmani NA, Janoyan JJ, Kumar N, Crim JL. Behaviorally active doses of the CB1 receptor antagonist SR 141716A increase brain serotonin and dopamine levels and turnover. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003 jul;75(4):777-87.
- 22 Sagredo O, Ramos JA, Fernández-Ruiz J, Rodríguez ML, de Miguel R. Chronic Delta9-tetrahydrocannabinol administration affects serotonin levels in the rat frontal cortex. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2006 jan;372(4):313-7.
- 23 Nakazi M, Bauer U, Nickel T, Kathmann M, Schlicker E. Inhibition of serotonin release in the mouse brain via presynaptic cannabinoid CB1 receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2000 jan;361(1):19-24.
- 24 Moranta D, Esteban S, García-Sevilla JA. Chronic treatment and withdrawal of the cannabinoid agonist WIN 55,212-2 modulate the sensitivity of presynaptic receptors involved in the regulation of monoamine syntheses in rat brain. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2009 jan;379(1):61-72.
- 25 Lau T, Schloss P. The cannabinoid CB1 receptor is expressed on serotonergic and dopaminergic neurons. *Eur J Pharmacol.* 2008 jan 14;578(2-3):137-41.
- 26 Takahashi E, Katayama M, Niimi K, Itakura C. Additive subthreshold dose effects of cannabinoid CB(1) receptor antagonist and selective serotonin reuptake inhibitor in antidepressant behavioral tests. *Eur J Pharmacol.* 2008 jul 28;589(1-3):149-56.
- 27 Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1994 apr;51(4):273-9.
- 28 Osher FC, Drake RE, Noordsy DL, et al. Correlates and outcomes of alcohol use disorder among rural outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 1994 mrt;55(3):109-13.
- 29 Chouljian TL, Shumway M, Balancio E, Dwyer EV, Surber R, Jacobs M. Substance use among schizophrenic outpatients: prevalence, course, and relation to functional status. *Ann Clin Psychiatry.* 1995 mrt;7(1):19-24.
- 30 Swofford CD, Kasckow JW, Scheller-Gilkey G, Inderbitzin LB. Substance use: a powerful predictor of relapse in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1996 mei;20(1-2):145-51.
- 31 Bagdy G, Graf M, Anheuer ZE, Modos EA, Kantor S. Anxiety-like effects induced by acute fluoxetine, sertraline or m-CPP treatment are reversed by pretreatment with the 5-HT2C receptor antagonist SB-242084 but not the 5-HT1A receptor antagonist WAY-100635. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2001 dec;4(4):399-408.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

2014;8:E1429

Inzicht in bijwerkingen bij langdurig gebruik antidepressiva

Jacqueline Hugtenburg

Het optreden van bijwerkingen bij gebruik van antidepressiva is in klinische studies veelal onderbelicht en langlopende onderzoeken zijn niet voorhanden. Bet en collega's onderzochten daarom het optreden van bijwerkingen bij langdurig gebruik van antidepressiva met behulp van gegevens van de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA). NESDA is een wetenschappelijke studie naar het ontstaan en het verloop van angst en depressie onder bijna 3000 deelnemers met en zonder klachten.

In het onderzoek werden de gegevens van 927 gebruikers van een antidepressivum betrokken. Bij 64% van de gevallen werden gemiddeld 2,9 bijwerkingen gerapporteerd. Het aantal bijwerkingen was hoger naarmate de depressie ernstiger was (*odds ratio* [OR] = 1,28; P = 0,002), er drie of meer psychiatrische diagnoses waren (OR = 1,97; P = 0,02) of de dosering hoger was (OR = 1,44; P = 0,006), en was lager naarmate de mensen ouder waren (OR = 0,83; P = 0,02) of langer de antidepressiva gebruikten (OR = 0,94; P = 0,04). Tricyclische antidepressiva waren geassocieerd met meer bijwerkingen dan SSRI's (OR = 2,52; P = 0,003), in het bijzonder anticholinerge bijwerkingen, zoals droge mond en verstopping. Mirtazapinegebruikers hadden vaker

last van gewichtstoename maar minder last van seksuele stoornissen dan gebruikers van SSRI's (OR = 0,36; P = 0,03). Een interessante en nieuwe bevinding was dat venlafaxinegebruikers vaker last hadden van overmatig zweten (OR = 1,79; P = 0,007). Verder liet het onderzoek zien dat gewichtstoename vaker voorkwam bij vrouwen (OR = 1,76; P = 0,004) en bij langer durend gebruik van antidepressiva (OR = 1,06; P = 0,03).

Het blijkt dat veel bijwerkingen die bij kortlopend onderzoek gevonden zijn, aanhouden bij langer durend gebruik. De auteurs concluderen dat behandelaren zich ervan bewust moeten zijn dat veel bijwerkingen die optreden na de start met deze middelen, niet verdwijnen bij langer durend gebruik en dat bijwerkingen daarom goed gemonitord moeten worden bij de behandeling met antidepressiva.

Bet PM, Hugtenburg JG, Penninx BW, Hoogendijk WJ. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013 nov;23(11):1443-51.

Hugtenburg J. Inzicht in bijwerkingen bij langdurig gebruik antidepressiva. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2014;8:e1429.