



Schizofrenie/psychotische stoornis: ganciclovir-analoga 3942

PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale

CONCLUSIE

Niet bewaken.

Uit drie studies is gebleken dat gebruik van valaciclovir of aciclovir niet leidt tot verergering of optreden van psychotische symptomen bij patiënten met schizofrenie. Daarnaast trad er juist lichte verbetering op van schizofreniesymptomen bij patiënten die valaciclovir of aciclovir gebruikten.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Er zijn alleen case-reports beschreven waarbij psychotische symptomen zijn opgetreden bij gebruik van valaciclovir, aciclovir en ganciclovir. In een aantal case-reports lijkt een verminderde nierfunctie een risicofactor te zijn voor het optreden van psychotische symptomen. De verminderde renale klaring leidt tot stapeling van het geneesmiddel waardoor het risico op neurotoxiciteit toeneemt. Daarnaast was er in de verschillende casussen geen sprake van schizofrenie of voorgeschiedenis van psychotische stoornissen.
- Een onbehandelde HSV-infectie kan psychotische symptomen uitlokken of verergeren. Na behandeling met een antiviraal middel is daarom juist verbetering gezien van psychotische symptomen. De richtlijn Schizofrenie wijst ook infecties als (mede-)oorzaak van psychose.
- De volgende richtlijnen vermelden geen relevante informatie m.b.t. de contra-indicatie: MDR Schizofrenie 2012, NICE-guideline: Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management 12-2-2014, American psychiatric association practice guideline: Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia April 2014, LCI-richtlijn Herpes simplex virus infecties oktober 2011.

PICO

P(atient)	Patiënten met schizofrenie of psychotische stoornis
I(ntervention)	Antiviraal middel (ganciclovir, aciclovir, valaciclovir, famciclovir en valganciclovir)
C(omparison / Control)	Geen antiviraal middel
O(utcome)	Verergering/uitlokking van psychotische verschijnselen

PUBMED

Zoekterm: Pubmed: 28-02-2017

("Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders"[Mesh]) AND ("Ganciclovir"[Mesh] OR "Acyclovir"[Mesh] OR "valacyclovir" [Supplementary Concept] OR "famciclovir" [Supplementary Concept] OR "valganciclovir" [Supplementary Concept] OR "cidofovir" [Supplementary Concept])

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmmerkingen
Ref 1 Dickerson FB, et al. Double blind trial of adjunctive valacyclovir in individuals with schizophrenia who are seropositive for cytomegalovirus. Schizophr Res. 2009 ;107:147-9.	Studie (RCT) n= 24 CMV-seropositieve patiënten met schizofrenie of schizofrenie-achtige aandoening met valaciclovir 2d1 gram gedurende 16 weken.	Resultaten: • Geen statisch significant verschil tussen PANSS- scores van beide groepen in week 0 en week 16. • Geen significante effecten van PANSS positieve, negatieve of algemene scores; lichte trend op verbetering van negatieve symptomen. • Geen bijwerkingen opgetreden die gerelateerd zijn aan valaciclovirgebruik. Opmmerkingen auteurs: • Valaciclovir kan veilig gebruikt worden bij patiënten met schizofrenie gedurende 16 weken. • Geen voordelig effect gevonden van valaciclovir op schizofrenie symptomen.
Ref 2 Dickerson FB et al. Reduction of symptoms by valacyclovir in cytomegalovirus-seropositive individuals with schizophrenia. Am J Psychiatry 2003 ;160:2234-6.	Studie (clinical trial) n= 65 schizofrene patiënten met valaciclovir 2d1gram gedurende 16 weken.	Resultaten: • 58 patiënten hebben behandeling van 16 weken afgemaakt. • Geen associatie gevonden tussen verbetering van PANSS en seropositief voor herpes simplex virus type 1 of 2, Epstein-Barr virus, varicella-zoster virus of humaan herpesvirus 6. • Significatie verbetering van PANSS bij patiënten die seropositief waren voor cytomegalovirus. Vooral na 8 weken behandeling. Opmmerkingen auteurs: • Behandeling met valaciclovir voor cytomegalovirus kan leiden tot verbetering in psychotische symptomen bij patiënten met schizofrenie.
Ref 3 DeLisi LE, et al. Failure to alleviate symptoms of schizophrenia with the novel use of an antiviral agent, acyclovir (Zovirax). Biol Psychiatry 1987;22:216-20.	Studie (RCT) n = 8 Patiënten met schizofrenie en EBV (Epstein-Barr virus) kregen volgende doseringsregime: - 6 weken: 4000mg/dag aciclovir oraal - 2 weken placebo - 2 weken 100mg/dag aciclovir oraal - 4-6 weken placebo	Resultaten: • Geen significant verschil tussen periodes waarin aciclovir of placebo gebruikt werd in uitlokking/verergering van psychotische symptomen. Opmmerkingen auteurs: • Aciclovir geeft geen verbetering van psychotische symptomen in de studie. • Verklaring: ○ EBV is niet gerelateerd aan continue activatie van psychotische symptomen. Virus speelt waarschijnlijk grote rol in ontwikkeling van de aandoening. ○ Aciclovir kan mogelijk niet juiste keuze zijn bij deze manifestatie van EBV-virus ○ Patiënten hebben geen specifiek type herpesinfectie dat betrokken is bij psychoses
Ref 4 Hansen BA, et al. Ganciclovir-Induced Psychosis. N Engl J Med 1996; 335: 1397.	Case-report n = 1 patiënt met o.a. ganciclovir i.v. 300mg elke 12 uur.	Patiënt (man, 43 jaar) opgenomen i.v.m. acute mentale problematiek. Patiënt was 6 dagen voor opname gestart met ganciclovir 300 mg i.v. elke 12 uur. Overige medicatiehistorie: aciclovir, trimethoprim, sulfamethoxazol, fluconazol, ranitidine. Onduidelijk welke op moment van opname actueel zijn.

		Symptomen: • Incontinentie • Desoriëntatie • Ongepast gedrag • Warrige spraak • Gefixeerd op dood en religie • Visuele en auditieve hallucinaties Labwaarden: geen afwijkingen in serumcreatinine-concentratie, toxiciteitscreening negatief. MRI-scan negatief op cerebrale atrofie, toxoplasmose en lymfomen. Waarden cerebrospinale vloeistof binnen normale limiet, negatief voor cytomegalovirus, herpes simplex, bacteriële of schimmelinfecties. Alle medicatie gestaakt bij opname: • Eerste 1,5 dag: verslechtering van symptomen. Behandeld met lorazepam. • Na 2 dagen: verbetering van symptomen • Op dag 3: start ganciclovir -> binnen 2 uur symptomen (agitatie, verwarde spraak) kwamen terug. Vervolgens ganciclovir weer gestaakt, symptomen (disoriëntatie, verwardheid, incontinentie) bleven de volgende 3 dagen aanhouden en werden behandeld met haloperidol en lorazepam. • Op dag 6: verbetering van symptomen. • Patiënt verder behandeld met foscarnet en co-trimoxazol, geen klachten meer. Opmerkingen auteurs: • Casus duidt op een relatie tussen ganciclovir en psychose, zonder sprake van verminderde nierfunctie, door tijdelijk stoppen en starten van ganciclovir en uiting van symptomen.
Ref 5 Schiff HB. More on ganciclovir-induced "psychosis". N Engl J Med. 1997 ;336(16):1190.	Brief (letter to the editor)	Opmerkingen auteur: • Er treedt eerder een toxische psychose op bij gebruik van ganciclovir dan een latent psychiatrische psychose.
Ref 6 Southworth MR,et al. Psychotic symptoms and confusion associated with intravenous ganciclovir in a heart transplant recipient. Pharmacotherapy 2000; 20: 479-483.	Case-report n = 1 patiënt met ganciclovir 2d380 mg I.V. (profylactisch)	Patiënt (man, 65 jaar, Kaukasisch) werd met o.a. ganciclovir I.V. profylactisch behandeld voor cytomegalovirus infectie na harttransplantatie. Na 6 dagen ontwikkelde hij psychotische symptomen: • Hallucinaties • Verwardheid • Disoriëntatie • Verwarde spraak • Incontinent Na 5 dagen na staken ganciclovir waren psychotische symptomen verdwenen. Kenmerken: • Geen geschiedenis van psychoses/mentale aandoeningen.

		• Normale nierfunctie (eGFR 75 ml/min) Onderzoek: • Milde posttransplantatie hypertensie (125-146/67-97 mmHG) • Normale hartslag • Koortsvrij/infectievrij • Hersenscan: geen laesies • MRI: klein subduraal hematoom. Geen oorzaak volgens neurologen. • Cerebrospinale vloeistof: geen sporen van infectie (meningitis). • Hyponatriëmie uitgesloten als oorzaak. Overige geneesmiddelen zijn door auteurs uitgesloten als oorzaak: ciclosporine, corticosteroïden, itraconazol, hydrocodon, I.V. immunoglobulines en amitriptyline. Opmerkingen auteurs: • In overige case-reports: start symptomen na 5-15 dagen na start met ganciclovir: in deze casus 6 dagen na start. • Zelfde psychiatrische symptomen in deze casus als in andere case-reports. • Verdwijnen van klachten vaak 1 uur – 5 dagen na staken ganciclovir. In deze casus na 5 dagen. • Omdat de symptomen van tijdelijke aard zijn en opkwamen en verdwenen met starten en stoppen van ganciclovir, lijkt dit hoogstwaarschijnlijk op ganciclovir neurotoxiciteit. Opmerkingen Health Base: • De (zwakke) conditie van patiënt rondom operatie speelt waarschijnlijk ook een rol bij uitlokking van psychotische symptomen. Hierdoor kan de patiënt extra gevoelig zijn voor uitlokkende factoren zoals geneesmiddelen. • Overige geneesmiddelen kunnen niet zomaar uitgesloten worden als oorzaak: ○ Corticosteroïden: hoewel eerder gebruikt, niet tijdens deze periode waarin rekening gehouden moet worden met impact operatie op conditie. ○ Hydrocodon is uitgesloten vanwege kortdurend gebruik, dit wil niet zeggen dat patiënt niet extra gevoelig kan zijn.
--	--	---

Ref 7 Chen JL, et al. Psychiatric disturbances associated with ganciclovir therapy. Ann Pharmacother 1992; 26: 193-195. (volledig artikel niet beschikbaar)	Case-report n = 1 patiënt met ganciclovir 5mg/kg I.V. 2 maal per dag.	Patiënt met aids werd behandeld met ganciclovir 5mg/kg i.v. elke 12 uur. Patiënt ontwikkelde psychische symptomen op dag 15 van ganciclovir-behandeling. Symptomen: • Nachmerries • Visuele hallucinaties • Agitatie Kenmerken: • Geen psychiatrische geschiedenis • Milde nierfunctiestoornissen Na staken ganciclovir en behandeling met haloperidol, verdwenen de klachten. Deze kwamen weer terug na herstart ganciclovir. Behandeling met haloperidol en onderhoudsbehandeling ganciclovir 5 mg/kg/dag leverde geen klachten op. Opmerkingen auteurs: • Oorzaak vermoedelijk opstapeling van ganciclovir door nierfunctiestoornissen. • Advies om de klachten bij patiënten met verminderde nierfunctie te voorkomen of verminderen is aanpassing van ganciclovir-dosering. Opmerkingen Health Base: • Er is sprake van nierfunctiestoornissen maar onduidelijk in welke mate. • Dosis ganciclovir is waarschijnlijk te hoog (bij creatinineklaring 50-80 ml/min wordt 2.5mg/kg lichaamsgewicht elke 12 uur geadviseerd) bij nierfunctie, kan duiden op neurotoxiciteit.
Ref 8 Aslam S, et al. Valacyclovir-associated psychosis and manic symptoms in an adolescent female with genital herpes simplex: A case report. European Psychiatry 2009; 24: S1117.	Case-report n = 1 patiënt met valaciclovir 2d1000mg gedurende 7 dagen	Patiënt (vrouw, 17 jaar) zonder psychiatrische historie opgenomen op SEH na starten valaciclovir. • < 72 uur na starten valaciclovir: onregelmatig gedrag; • 5 dagen voor opname: i.o.m. voorschrijver: staken valaciclovir. Symptomen houden aan: grandioze waan, waandenkbeelden, prikkelbaarheid, agitatie, stemmen horen van overledenen. • 1 dag voor opname: gedachten dochter van Jezus, zien van hemellichamen, interesse in fantasy romans, mythische schepsels. • Dag van opname: ○ Mentale status: geïrriteerd, boos, afgeleid, niet meewerkend, rusteloos. Vage antwoorden. Religieuze waanvoorstellingen en gehoorshallucinaties. ○ Fysische status: tachycardie en tachypneu, leukocytose. Koortsvrij, geen infectie. Toxiciteitscreening negatief, serum beta-hCG negatief. Geen afwijkingen op CT van hoofd. ○ Diagnose: acute psychose, waarschijnlijk door valaciclovir geïnduceerd.

		• 2 dagen na opname: nog steeds waanvoorstellingen en wanordelijk denken. • 3 dagen na opname: stil, alleen antwoorden met knikje. Start risperidon 2d0,5mg, opgehoogd tot 3 mg/dag. • 9 dagen na opname: verbetering symptomen. Ziekenhuisontslag met risperidon 3mg/dag. • 3 weken na ziekenhuisontslag, staken risperidon. Binnen 4 dagen weer gedragsproblemen. Herstart risperidon, weer normaal gedrag na 3 dagen. • Na 3 maanden weer behandeld met valaciclovir (nog steeds risperidon in gebruik): geen psychose opgetreden. Opmerkingen auteurs: • Oorzaak kan ook onderliggende psychotische aandoening zijn • Meerdere factoren kunnen psychose uitgelokt hebben: genetisch en medische conditie, alcohol en drugsgebruik. • Meer onderzoek nodig om valaciclovir-geïnduceerde psychose aan te tonen. Opmerking Health Base: • Infectie kan ook een rol spelen • Rechallenge onduidelijk i.v.m. risperidongebruik • Leeftijd patiënt ligt in range waarop schizofrenie vaak tot uiting komt • Gedragsproblemen traden weer op na staken risperidon (zonder valaciclovirgebruik).
Ref 9 Sirota P, et al. Major depression with psychotic features associated with acyclovir therapy. Drug Intell Clin Pharm 1988; 22: 306-308. (volledig artikel niet beschikbaar)	Case-report n = 1 patiënt met aciclovir-behandeling I.V.	Patiënt met aciclovir I.V. behandeling voor een herpes simplex infectie, ontwikkelde de volgende symptomen: • Depressie • Paranoïde waanvoorstellingen Kenmerken: • Chronische lymfatische leukemie Na staken aciclovir en behandeling met haloperidol en maprotilline, verdwenen de klachten. Opmerkingen Healh Base: • Weinig informatie: onduidelijkheid of symptomen van psychotische aard zijn en relatie tussen geneesmiddel en opgetreden symptomen • Dosering geneesmiddel is onbekend • Conditie patiënt speelt mogelijk een rol

Ref 10 Tomson CR, et al. Psychiatric side-effects of acyclovir in patients with chronic renal failure. Lancet 1985; ;2(8451):385-6.	Case-report n = 3 patiënten met chronisch verminderde nierfunctie en aciclovir-gebruik	Casus 1: 55-jarige man aan peritoneale dialyse kreeg aciclovir i.v. 9.4 mg/kg dagelijks voor herpes simplex. Binnen 24 uur symptomen: depersonalisatie, hallucinaties. Na staken aciclovir, symptomen geleidelijk verdwenen. Casus 2: 53-jarige peritoneale dialyse patiënt (man) kreeg aciclovir 9.5 mg/kg dagelijks voor behandeling van herpes zoster. Binnen 12 uur symptomen: verwardheid, incontinentie, huilerig, waanvoorstellingen. Symptomen verdwenen binnen 24 uur na staken aciclovir. Casus 3: 53-jarige hemodialysepatiënt (vrouw) kreeg aciclovir 7.8mg/kg/dag voor de behandeling van herpes zoster. Binnen 12 uur symptomen: visuele hallucinaties, hyperesthesie, hyperacusis en gedachteninsertie. Symptomen verdwenen binnen 24 uur na staken aciclovir. Opmerking Health Base: Verminderde nierfunctie is een risicofactor door opstapeling van aciclovir/ganciclovir/valaciclovir wat kan leiden tot neurotoxiciteit. Dit is hoogstwaarschijnlijk achterliggende oorzaak van symptomen.
Ref 11 Howard JS 3rd. Herpes encephalitis, schizophrenia and the crossroads of psychiatry. Integr Physiol Behav Sci. 1996;31(3):219-23.	Case-report N= 2 schizofrene patiënten met aciclovir-gebruik	Casus 1: Patiënt (leeftijd: eind jaren veertig, man) sinds 8 jaar gediagnosticeerd met chronisch paranoïde schizofrenie. Behandeld met verschillende neuroleptica maar zonder succes. Vervolgens alleen op benzodiazepinen i.v.m. extrapiramidale bijwerkingen van neuroleptica. Symptomen: • Beland in rolstoel • Niet meer in staat tot rekenen (was accountant van beroep) • Vermoeidheid • Depressie • Malaise • Tremor • Bradykinesie • Micrografie • Verwardheid • Niet zichzelf voelen Na 8 jaar diagnose chronische relapsing Herpes Simplex type 1 encefalitis. Behandeld met aciclovir en amantadine. Binnen 3 weken hersteld tot premorbide status; incl. rekenvaardigheden en motorieke functies. Casus 2: Patiënt (37 jaar, vrouw) sinds 6 jaar gediagnosticeerd met psychoses. Daarvoor sinds kindertijd last van delusies, psychoses, hallucinaties en stemmingswisselingen. Behandeld met verschillende antipsychotica en antidepressiva, zonder succes. Diagnose voor HSV1 en HSV2 positief gesteld. Behandeld met aciclovir 1000mg/dag gedurende 10 dagen. Na 2 weken was patiënt alert, gefocust,

		meewerkend, goed georiënteerd en had een goede concentratie. Gezichtsuitdrukking was ontspannen en geen last van wanen of hallucinaties meer. Opmerkingen auteurs: • Meer cases gediagnosticeerd met chronische HSV encefalitis door geestelijke gezondheidszorginstellingen in de VS. Verbetering gezien van psychotische symptomen na behandeling met aciclovir. • Screening van HSV-antilichamen bij patiënten met schizofrenie of andere ernstige psychiatrische aandoeningen zou interessant kunnen zijn. Opmerkingen Healh Base: • Onderliggend HSV-infectie is mogelijk risicofactor van uitlokking of verergering psychotische symptomen van schizofrenie ofwel dat sommige psychotische aandoeningen viraal geïnduceerd worden.
Ref 12 Itoh M, et al. [A girl with transient psychological disturbance caused by orally administered acyclovir--differentiation between acyclovir neurotoxicity and herpes simplex encephalitis]. 1998;30(4):328-33 Volledig artikel niet beschikbaar	Case-report n = 1 patiënt met aciclovir oraal 1000mg/dag.	7-jarige meisje werd behandeld voor herpetische gingivostomatitis, met aciclovir oraal 1000mg/dag in 5 giften. Na 4 dagen symptomen: • Irritatie • Intermitterende delier Geen afwijkende bloedlabwaarden, cerebrospinale vloeistof en EEG. Op dag 5 gestopt met aciclovir, binnen 48 uur hersteld van symptomen. Geen sprake van herpes simplex encefalitis vanwege ontbreken van symptomen als: koorts, hoofdpijn, abnormale cerebrospinale vloeistof. Opmerkingen Healh Base: • Symptomen lijken eerder gerelateerd aan een (toxisch) delier dan psychose. • Te weinig informatie om verband tussen geneesmiddel en psychose te leggen.
Ref 13 Nakamoto N, et al. [A case report of acute encephalitis with neuro-psychiatric side-effects of acyclovir]. 1998;30(4):334-8. Volledig artikel niet beschikbaar	Case-report n = 1 patiënt met aciclovir i.v.	5-jarige jongen met acute encephalitis door herpes simplex infectie, werd behandeld met aciclovir i.v. Jongen ontwikkelde volgende symptomen tijdens behandeling: • Verwardheid • Agitatie • Insomnia Na staken van aciclovir, herstelde jongen zich binnen 3 dagen van bovenstaande symptomen. Symptomen kwamen weer terug binnen 2 dagen nadat aciclovir weer herstart werd. Vervolgens verdwenen deze na 1 dag nadat aciclovir weer gestaakt werd. Opmerkingen Healh Base: • Dosering aciclovir ontbreekt • Acute encephalitis mogelijk oorzaak van uitlokking symptomen.

OVERIGE

Bron	Effect
Ref 19 SPC valaciclovir (Zelitrex 250 en 500mg) laatste hernieuwing 15-12-2011	<u>Rubriek 4.8 Bijwerkingen</u> Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen Vaak: duizeligheid Soms: verwardheid, hallucinaties, verminderd bewustzijn, tremor, agitatie Zelden: ataxie, dysartrie, convulsies, encefalopathie, coma, psychotische symptomen, delirium Neurologische aandoeningen, soms ernstig, kunnen in verband worden gebracht met encefalopathie en onder meer verwarring, agitatie, convulsies, hallucinaties en coma inhouden. Deze bijwerkingen zijn doorgaans omkeerbaar en worden meestal gezien bij patiënten met een verminderde nierfunctie of met andere omstandigheden waardoor de patiënten meer vatbaar zijn (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die na een orgaantransplantatie hoge doseringen Zelitrex kregen (8.000 mg per dag) ter preventie van CMV-infecties, kwamen neurologische reacties vaker voor dan bij patiënten die met een lagere dosering voor andere indicaties werden behandeld.
Ref 20 SPC aciclovir tabletten (Sandoz) – laatste herziening 23-09-2013	<u>Rubriek 4.8 Bijwerkingen</u> Sandoz: Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen Vaak: Hoofdpijn, duizeligheid Zeer zelden: Agitatie, verwardheid, tremor, ataxie, dysartrie, hallucinaties, psychotische symptomen, convulsies, slaperigheid, encefalopathie, coma Deze bijwerkingen zijn meestal reversibel en worden vooral gemeld bij patiënten met verminderde nierfunctie of bij patiënten die voor deze bijwerkingen aanleg hebben om andere redenen (zie rubriek 4.4). Andere SPC's melden zelfde informatie.
Ref 21 SPC famciclovir (500mg tablet Sandoz) – laatste herziening 22 januari 2015	<u>Rubriek 4.8 Bijwerkingen</u> Psychische stoornissen Vaak: verwardheid, hallucinaties Soms: slapeloosheid Zeer zelden: vervreemding (reversibel na het staken van de behandeling), agitatie, psychotische symptomen.
Ref 22 SPC ganciclovir (Roche, infusiepoeder 500mg) – laatste herziening 27-10-2016	<u>Rubriek 4.8 Bijwerkingen</u> Psychische stoornissen Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) depressie angst verwardheid abnormaal denken Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) agitatie psychotische aandoening Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) hallucinaties*
Ref 23 SPC valganciclovir (Roche, tabletten) – laatste herziening 11-03-2015	Psychische stoornissen Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) depressie, angst, verwardheid, abnormaal denken Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) agitatie, psychotische aandoening, hallucinatie
Ref 24 SPC cidofovir – (Gilead)	Geen informatie vermeld over schizofrenie of psychoses

RISICOFACTOREN

Risicofactoren	verminderde nierfunctie
----------------	-------------------------

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Nee	Nee	11 mei 2017