

Answer for Clinical remarks to Agnieszka Piróg-Balcerzak's, Bogusław Habrat's, Paweł Mierzejewski's Niewłaściwe używanie i nadużywanie kwetiapiny. *Psychiatria Polska* 2015; 49 (1): 81–93, by Marek Zielinski, Piotr Sobol-Kołodziejczyk

Odpowiedź na List polemiczny w sprawie artykułu Agnieszki Piróg-Balcerzak, Bogusława Habrata, Pawła Mierzejewskiego. *Niewłaściwe używanie i nadużywanie kwetiapiny. Psychiatria Polska* 2015; 49 (1): 81–93 autorstwa Marka Zielinskiego i Piotra Sobol-Kołodziejczyka

Agnieszka M. Piróg-Balcerzak, Bogusław Habrat, Paweł Mierzejewski

We are very glad that you have read our article, and especially that it inspired the discussion, as it almost always enriches the knowledge of honourable opponents and readers, and is sometimes inspiring for the authors.

We are concerned that a large part of the comments and objections stem from misunderstanding of the intent of the article, which was written with an aim to share with Polish psychiatric practitioners the summary of clinical knowledge of the broad issue of misusing

quetiapine. Most work on the subject is scattered through various journals, mostly in English and usually difficult to access by practitioners from non-academic centres. It was neither our ambition nor within our capability to write a monograph on all aspects related with improper use of quetiapine, and to base the article on our own prospective studies, which for various reasons have not yet been carried out all over the globe.

The polemicists did not pay attention to the fact the volume of works published in *Psychiatria Polska* is limited. The same goes for cited literature. In our article, we were forced to limit to the minimum issues that were more freely connected with the subject. Our polemicists rightly drew attention to a number of undeveloped fields on the fringes of the issues that we discuss. We are looking forward to valuable additions to our work. We hope that this general explanation will be treated as an introduction to the response to the following comments:

Ad 1) We do not negate the usefulness of quetiapine, but we draw attention to the possibility of its unfavourable use by some patients. In order not to make any generalisations of this phenomenon on vast majority of quetiapine-treated patients, we sought to identify the factors that increase the risk of problematic use of this drug based on available materials. We presented the current state of knowledge on this subject in a reliable way.



Received 25.09.2017
Accepted 25.09.2017

AFFILIATION / AFILIACJA

Instytut Psychiatrii i Neurologii, Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Warszawa

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Agnieszka M. Piróg-Balcerzak
Instytut Psychiatrii i Neurologii, Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży
ul. Sobieskiego 1/9, 02-957 Warszawa, Poland
phone: +48 22 458 26 91, email: askapb@wp.pl

In no place have we postulated to put quetiapine on the list of controlled substances.

Ad 2) The work is a review of literature on reports of distressing symptoms in some patients that use quetiapine. The authors never stated that it is a research work and have not aspired to investigate this phenomenon on the basis of a representative research sample. We strongly reject the allegation of selectivity of the cited cases. It seems to us that we have cited all sources available to use at that time. If we omitted something, we will be grateful for the addition to our collection.

We do not understand the allegation on “considerations that concern a fairly wide spectrum of mental...”. We have cited all cases described in literature available to us.

Ad 4) Contrary to the suggestions, we did not postulate any statutory regulations that would result in putting quetiapine on the list of controlled substances. The aim of the article was to draw attention to the possible use of quetiapine in a harmful way. It is even more relevant, because quetiapine is very often used as a facilitating or even leading drug in the treatment of various groups of addicts (like Brower 2015, Mariani *et al.*).

Ad 5 and 6) We do not share the polemicists’ opinion in regard to rather marginal issue of the way quetiapine is used. Where such information was given, it was quoted. We do not share the opinion that reliable, but written in accessible language factual information is somehow promoting drug abuse.

Ad 7) The description of ‘fundamental thesis’ can be found in the conclusions of the original work and in the introduction to this reply.

Ad 8) The question of the dilemma between naturalism and antinaturalism in psychiatry was not the subject of our work at all.

Ad 9) In our work, we tried to make a fair review of the reports, while deliberately avoiding ‘reflection on the higher level of abstraction,’ leaving this method of writing for journals of completely different profile.

Ad 10) In spite of the polemicists’ objections, we tried to use the terminology very precisely, although it is sometimes problematic in Polish language. The term: ‘use’ (*używanie*) is used in a common sense (every use). In English terminology, the word ‘misuse’ (translated as *niewłaściwe używanie*) usually means using substances for reasons other than medical or in other doses (usually higher), and/or administered in a different than medically recommended way. The English term ‘abuse’ is translated as *nadużywanie* and is construed as in the descriptions of relevant DSM. Some scientists, for example those grouped around *Substance Use and Misuse* journal quite rigorously fight the term ‘abuse,’ reserving it only to describe the pathology of interpersonal relationships. On the other hand, we did not see the point in using the term ‘dependence’ construed as ‘addiction’ and understood accordingly with its text-book definition. Rather, some of

the authors of the specific reports sometimes quite freely interpreted syndromes or ‘addictive’ symptoms (such as the discontinuation syndrome, alleged addiction or ‘withdrawal symptom’). In particular, the term ‘withdrawal symptom’ has often been used for phenomenon evidently not fulfilling the definition, which states that it only applies for symptoms specific for each addictive substance. While preserving their terminology, we tried to sort these issues by assigning these descriptions to the relevant subsections of the article and pointing out that the authors interpreted them in different (not always accurate in our opinion) categories.

Ad 11) We were not able to verify the legal language that was used in the cited works. However, it does not appear that the legal status of the convicted, imprisoned, detained or arrested people is of great importance to the phenomenon we describe.

Ad 12) We do not understand the objection on our alleged postulation of ‘clearly defined spectrum of action’ of quetiapine.

Ad 13) The interaction between quetiapine and using various psychoactive substances, including alcohol, in different sequences and intervals is also interesting for us, but it was not the subject of our article.

Ad 14) Similarly, the concentration of quetiapine associated with different ways of introducing it to the organism was not the subject of our work. We doubt that it was a subject of the analysis in the described clinical cases. Most of them are retrospective works, limited to the phenomenological descriptions without taking into account the concentration of quetiapine.

Ad 15) Also, the issue of ‘maximum safe dose’ in case of addicts seems to be a complex issue that depends on numerous factors, such as genetic, metabolic, drug interactions, somatic factors, circumstances and others. We did not cover this and we do not know research studies on these subjects (except for LD₅₀ testing on animals).

Ad 16) The interaction between quetiapine and lithium salts or trazodone were also not the subject of our work.

Ad 17) The half-life of quetiapine, as of other xenobiotics, generally does not depend on the way of administering it.

Ad 18) The reason for not taking up the subject of ‘the relationship (...) between quetiapine and neuroleptics...’ and ‘... between the former and other active substances that are not used in psychiatry’ was simply the fact that it was not the subject of our work.

Ad 19) The work focuses on addictive effects of misuse or abuse of quetiapine, not on every harm that may be associated with it. The issue of considering potential somatic complications of misuse of quetiapine can be an endless endeavour (abscesses, thrombosis, embolisms), but it is not greatly reflected in literature except for the reports of collapse, respiratory depression and convulsions (Klein *et al.* 2017) and it is probable suicidal use (Mattson *et al.* 2015).

Ad 20) Due to the volume limits, among others, we concentrated on the descriptive part. The reports that we cited are dominated by phenomenological descriptions of disturbing phenomena associated with quetiapine. We are sorry that the polemicists' consider those descriptions as not precise, but it is difficult for us to agree with a vague accusation of randomness and – in particular – selectiveness.

Ad 21 and 22) Publishing the review paper, which aims to draw attention to disturbing phenomenon in a certain subgroup of patients may be a contributing factor, but it does not imply the need to carry out own research.

Ad 23) The aim of the work was to analyse the clinical reports.

Ad 24) We do not believe that distending the volume-limited work beyond focusing on clinical features

would significantly increase its practical use by clinicians.

Ad 25) Summary in English is comprehensible and understandable for users of English language.

Ad 26) The dominance of English-language works is a result of the dominance of this language among works published on this and other subjects.

Ad 27) We know and value the 'outstanding figures of theoretical psychiatry' from Gdańsk and we admire the achievements of prof. Adam Bilkiewicz also (if not mainly) in clinical psychiatry.

Ad 28) With regard to the objections of little current literature, we would be grateful to the polemicists to point out the items that in their opinion were not included in our work. We do not feel responsible for the fact that some reports were written later. ■

Bardzo cieszymy się z przeczytania naszego artykułu, a szczególnie tego, że zainspirował on do podjęcia polemiki, jako że ta niemal zawsze wzbogaca wiedzę i P.T. Oponentów i Czytelników, a czasami jest inspirująca dla autorów.

Obawiamy się, że znaczna część uwag i zarzutów wynika z niezrozumienia intencji opublikowania artykułu. Artykuł napisano z myślą podzielenia się z polskimi praktykami psychiatrami podsumowaniem wiedzy klinicznej o zjawiskach szeroko pojmowanego niewłaściwego używania kwetiapiny. Większość prac na ten temat jest rozrzucona po różnych czasopismach, głównie angielskojęzycznych i zwykle trudno dostępnych dla praktyków z ośrodków pozaakademickich. Ani nie było naszą ambicją, ani nie mieliśmy możliwości zarówno pisania monografii na temat wszelkich aspektów związanych z niewłaściwym używaniem kwetiapiny, ani wspierania się własnymi prospektywnymi badaniami, których z różnych względów nie przeprowadzono do dziś na całym świecie.

Nasi Polemiści nie zwrócili uwagi na fakt, że objętość prac publikowanych w *Psychiatrii Polskiej* jest limitowana. To samo dotyczy cytowanego piśmiennictwa. W naszym artykule zmuszeni byliśmy ograniczyć do minimum kwestie luźniej związane z tematem pracy. Nasi Polemiści słusznie zwrócili uwagę na szereg niezagospodarowanych pól na obrzeżach poruszanego przez nas zagadnienia. Z niecierpliwością będziemy oczekiwać cennego uzupełnienia naszej pracy. Mamy nadzieję, że te ogólne wyjaśnienia zostaną potraktowane jako wprowadzające do odpowiedzi na uwagi zawarte w punktach:

Ad 1) Nie negujemy użyteczności kwetiapiny, lecz zwracamy uwagę na możliwość jej niekorzystnego używania przez część leczonych. Aby nie generalizować tego zjawiska na ogromne rzesze leczonych kwetiapiną,

staraliśmy się na podstawie dostępnych materiałów zidentyfikować czynniki, które zwiększają ryzyko problemowego używania tego leku. Rzetelnie przedstawiliśmy aktualny stan wiedzy na ten temat. Nigdzie nie posunęliśmy się do postulatu umieszczenia kwetiapiny na liście substancji kontrolowanych.

Ad 2) Praca jest przeglądem piśmiennictwa dotyczącego doniesień o niepokojących objawach występujących u części osób przyjmujących kwetiapinę. Autorzy nigdzie nie napisali, że jest to praca badawcza i nie mieli aspiracji badać tego zjawiska opierając się na reprezentatywnej próbie badawczej. Stanowczo odpieryamy zarzut o wybiórczości cytowanych przypadków. Wydaje się nam, że zacytowaliśmy wszystkie źródła dostępne nam w tym czasie. Jeżeli, któreś pominęliśmy, będziemy wdzięczni za uzupełnienie naszych zbiorów.

Ad 3) Nie rozumiemy zarzutu dotyczącego „rozważań podjętych... które dotyczą dość szerokiego spektrum zaburzeń psychicznych...”. Cytowaliśmy wszystkie przypadki opisane w dostępnym nam piśmiennictwie.

Ad 4) Wbrew sugestiom, nie postulowaliśmy w artykule prawnych regulacji, które miałyby skutkować umieszczeniem kwetiapiny na liście substancji kontrolowanych. Celem pracy było wyłącznie zwrócenie uwagi na możliwość używania kwetiapiny w sposób szkodliwy. Jest to tym bardziej istotne, że kwetiapina bardzo często jest stosowana jako lek wspomagający lub wręcz wiodący w terapii różnych grup osób uzależnionych (np. Brower 2015; Mariani i wsp. 2014).

Ad 5 i 6) Nie podzielamy trwogi Polemistów w odniesieniu do dość marginalnej kwestii, jaką jest droga używania kwetiapiny. Tam, gdzie te dane były podane, było to przytaczane. Nie podzielamy opinii, że rzetelne, choć przystępnie napisanie o faktach znacząco przyczynia się do promowania narkomanii.

Ad 7) Opis „tezy podstawowej” można znaleźć we wnioskach oryginalnej pracy i we wstępie do tej odpowiedzi.

Ad 8) Podnoszona kwestia dylematu między naturalizmem a antynaturalizmem w psychiatrii w ogóle nie była przedmiotem naszej pracy.

Ad 9) W pracy staraliśmy się dokonać rzetelnego przeglądu doniesień, natomiast celowo unikaliśmy „refleksji na wyższym poziomie abstrakcji”, zostawiając tę metodę pisania prac czasopismom o zupełnie innym profilu.

Ad 10) Wbrew zarzutom Polemistów, staraliśmy się bardzo precyzyjnie posługiwać się używaną przez nas terminologią, choć w języku polskim bywają z tym problemy. Termin: *use* (używanie) stosowaliśmy w znaczeniu potocznym (*każde używanie*). W terminologii angielskojęzycznej *misuse* (tłumaczone przez nas jako *niewłaściwe używanie*) najczęściej oznacza używanie substancji ze wskazań innych niż lekarskie lub w dawkach innych (zazwyczaj większych), i/bądź inną drogą niż w zaleceniach medycznych. Angielskojęzyczny termin *abuse* jest tłumaczony jako *nadużywanie* i rozumiany jak w opisach stosownych wersji DSM. Część naukowców, między innymi zgrupowanych wokół czasopisma *Substance Use and Misuse*, dosyć rygorystycznie zwalcza termin *abuse*, rezerwując go jedynie do opisu patologii relacji międzyludzkich. Natomiast nie widzieliśmy sensu tłumaczenia terminu *dependence* rozumianego jako *uzależnienie* i rozumianego podręcznikowo. To raczej niektórzy autorzy poszczególnych doniesień czasami dość dowolnie interpretowali zespoły lub objawy „uzależnieniopodobne” (jak zespół dyskontynuacji, uzależnienie rzekome, „objawy abstynencyjne”). W szczególności często używano terminu „objawy abstynencyjne” do zjawisk ewidentnie niespełniających definicji, która precyzuje, że dotyczy to wyłącznie objawów specyficznych dla danej substancji uzależniającej. Zachowując ich terminologię w piśmiennictwie, staraliśmy się uporządkować te kwestie, przydzielając te opisy do stosownych podrozdziałów artykułu i zaznaczając, że ich Autorzy interpretowali te zjawiska w innych (naszym zdaniem: nie zawsze trafnych) kategoriach.

Ad 11) Nie byliśmy w stanie weryfikować języka prawnego używanego w cytowanych przez nas pracach. Jednak nie wydaje się, żeby status prawny skazanych, uwięzionych, osadzonych lub aresztowanych miał większe znaczenie dla opisywanego przez nas zjawiska.

Ad 12) Nie rozumiemy zarzutu o rzekomym postulowaniu przez nas „wyraźnie określonego spektrum działania” kwetiapiny.

Ad 13) Interakcje między używaniem kwetiapiny i różnych substancji psychoaktywnych, w tym alkoholu, w różnych sekwencjach i odstępach czasowych również dla nas są zagadnieniem interesującym, ale nie było to przedmiotem naszego artykułu.

Ad 14) Podobnie, stężenia kwetiapiny związane z różnymi drogami wprowadzania jej do organizmu nie były przedmiotem naszej pracy. Wątpimy, żeby to było przedmiotem analizy w opisywanych przypadkach klinicznych.

Większość z nich to prace retrospektywne, ograniczone do fenomenologicznego opisu bez uwzględniania stężeń kwetiapiny.

Ad 15) Również kwestie „maksymalnej bezpiecznej dawki” w przypadku osób uzależnionych wydają się kwestią złożoną, zależną od wielu uwarunkowań genetycznych, metabolicznych, interakcji lekowych, czynników somatycznych, okoliczności i innych. Nie zajmowaliśmy się tym i nie znamy prac badawczych na ten temat (poza badaniami DL₅₀ na zwierzętach).

Ad. 16) Interakcje między kwetiapiną a solami litu lub trazodonem również nie były przedmiotem naszej pracy.

Ad 17) Czas półtrwania kwetiapiny, tak jak i innych ksenobiotyków, generalnie nie zależy od drogi podania.

Ad. 18) Powodem niepodjęcia tematyki „relacji zachodzących (...) pomiędzy kwetiapiną a neuroleptykami...” i „...pomiędzy tą pierwszą a substancjami czynnymi nie znajdującymi zastosowania w psychiatrii” był po prostu fakt, że nie było to przedmiotem naszej pracy.

Ad 19) Praca skupiała się na addytywnych skutkach niewłaściwego używania lub nadużywania kwetiapiny, a nie na wszystkich szkodach, jakie mogą być z tym związane. Kwestie dywagacji o potencjalnych powikłaniach somatycznych niewłaściwego używania kwetiapiny można ciągnąć w nieskończoność (ropnie, zakrzepica, zatory), ale nie znajduje to większego wsparcia w piśmiennictwie poza doniesieniami o zapaściach, depresji ośrodka oddechowego i drgawkach (Klein i wsp. 2017) i prawdopodobnym stosowaniu w celach suicydalnych (Mattson i wsp. 2015).

Ad 20) Między innymi ze względu limitów objętościowych skupiliśmy się na części opisowej. W cytowanych przez nas doniesieniach dominują zresztą fenomenologiczne opisy niepokojących zjawisk związanych z kwetiapiną. Przykro nam, że Polemiści uznali te opisy za mało precyzyjne, natomiast trudno się nam zgodzić z ogólnikowym zarzutem przypadkowości, a już szczególnie wybiórczości.

Ad 21 i 22) Opublikowanie pracy przeglądowej, której celem jest zwrócenie uwagi na niepokojące zjawiska w pewnej podgrupie pacjentów, może być przyczynkiem, ale nie jest równoznaczne z koniecznością przeprowadzenia badań własnych.

Ad 23) Celem pracy była analiza doniesień klinicznych.

Ad 24) Nie sądzimy, żeby rozcięcie ograniczonej objętościowo pracy poza skupienie się na cechach klinicznych w sposób znaczący zwiększało praktyczne jej wykorzystanie przez klinicystów.

Ad 25) Streszczenie w języku angielskim jest czytelne i zrozumiałe dla osób posługujących się językiem angielskim.

Ad 26) Dominacja prac angielskojęzycznych wynika z dominacji tego języka wśród publikowanych na ten i inne tematy prac.

Ad 27) Gdańskich „koryfeuszy psychiatrii teoretycznej” znamy i cenimy, a dorobek p. prof. Adama Bilikiewicza podziwiamy również (jeśli nie głównie) w zakresie psychiatrii klinicznej.

Ad 28) W odniesieniu do zarzutów mało aktualnego piśmiennictwa, byłibyśmy wdzięczni Polemistom za wskazanie pozycji, które ich zdaniem nie zostały przez

nas uwzględnione. Nie czujemy się odpowiedzialni za to, że część doniesień została napisana później. ■

Conflict of interest and financial support not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this paper has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: AP-B – 20%, BH – 40%, PM – 40%.

References / Piśmiennictwo

1. Brower KJ. Assessment and treatment of insomnia in adult patients with alcohol use disorders. *Alcohol* 2015; 49: 417–427.
2. Brutcher RE, Nader SH, Nader MA. Evaluation of reinforcing effect of quetiapine, alone and in combination with cocaine, in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Therapeutics* 2016; 356: 244–250.
3. Cornelis C, Van Gastel A, Dumont G, Coppens V, Sabbe B, Morrens M, Van Den Eede F. A case of dose escalation of quetiapine in persistent insomnia disorder. *Acta Clin Belg* 2016; 35: 1–3.
4. Cubała WJ, Springer J. Quetiapine abuse and dependence in psychiatric patients: A systematic review of 25 case reports in the literature. *J Subst Use* 2014; 19(5): 388–393.
5. Gjerden P, Nramness JG, Tvette IF, Slordal L. The antipsychotic agent quetiapine is increasingly not used as such: dispensed prescriptions in Norway 2004–2015. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017; ahead of a print DOI: 10.1007/s00228-017-2281-8.
6. Grabowski K. Quetiapine abuse and dependence: is pharmacokinetics important? *Acta Clin Belg* 2017; doi: 10.1080/17843286.2017.1339964.
7. Kim S, Lee G, Kim E, Jung H, Chang J. Quetiapine misuse and abuse: Is it an atypical paradigm of drug seeking behavior? *J Res Pharm Pract* 2017; 6: 12–15.
8. Klein L, Bangh S, Cole JB. Intentional recreational abuse of quetiapine compared to other second-generation antipsychotics. *West J Emerg Med* 2017; 18(2): 243–250.
9. Koch HJ. Severe quetiapine withdrawal syndrome with nausea and vomiting in a 65-year-old patient with psychotic depression. *Therapie* 2015; 70(6): 537–538.
10. Kolli V, Mary H, Garcia-Delgar B, Coffey BJ. Quetiapine addiction in adolescent. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016; 26(2): 174–176.
11. Malekshahi T, Tiolco N, Ahmed N, Campbell ANC, Haller D. Misuse of atypical antipsychotics in conjunction with alcohol and other drugs of abuse. *J Subst Abuse Treatment*. 2015; 48: 8–12.
12. Mariani JJ, Pavlicova M, Mamczur AK, Bisaga A, Nunes EV, Levin FR. Open-label pilot study of quetiapine treatment for cannabis dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2014; 40(4): 280–284.
13. Mattson ME, Albright VA, Yoon J, Council CL. Emergency departments visits involving misuse and abuse of the antipsychotic quetiapine: Results from the Drug Abuse Warning Network (DAWN). *Subst Abuse Res Treatment*. 2015; 9: 39–46.
14. Montobello ME, Brett J. Misuse and associated harms of quetiapine and other atypical antipsychotics. In: *Current Topics in Behavioral Neuroscience*. Springer, Berlin, Heidelberg 2015.
15. Peyrière H, Diot C, Eiden C, Petit P. [Abuse liability of quetiapine (Xeroquel®)]. *Therapie* 2015: (ahead of the print DOI: 10.2515/therapie/2015048).