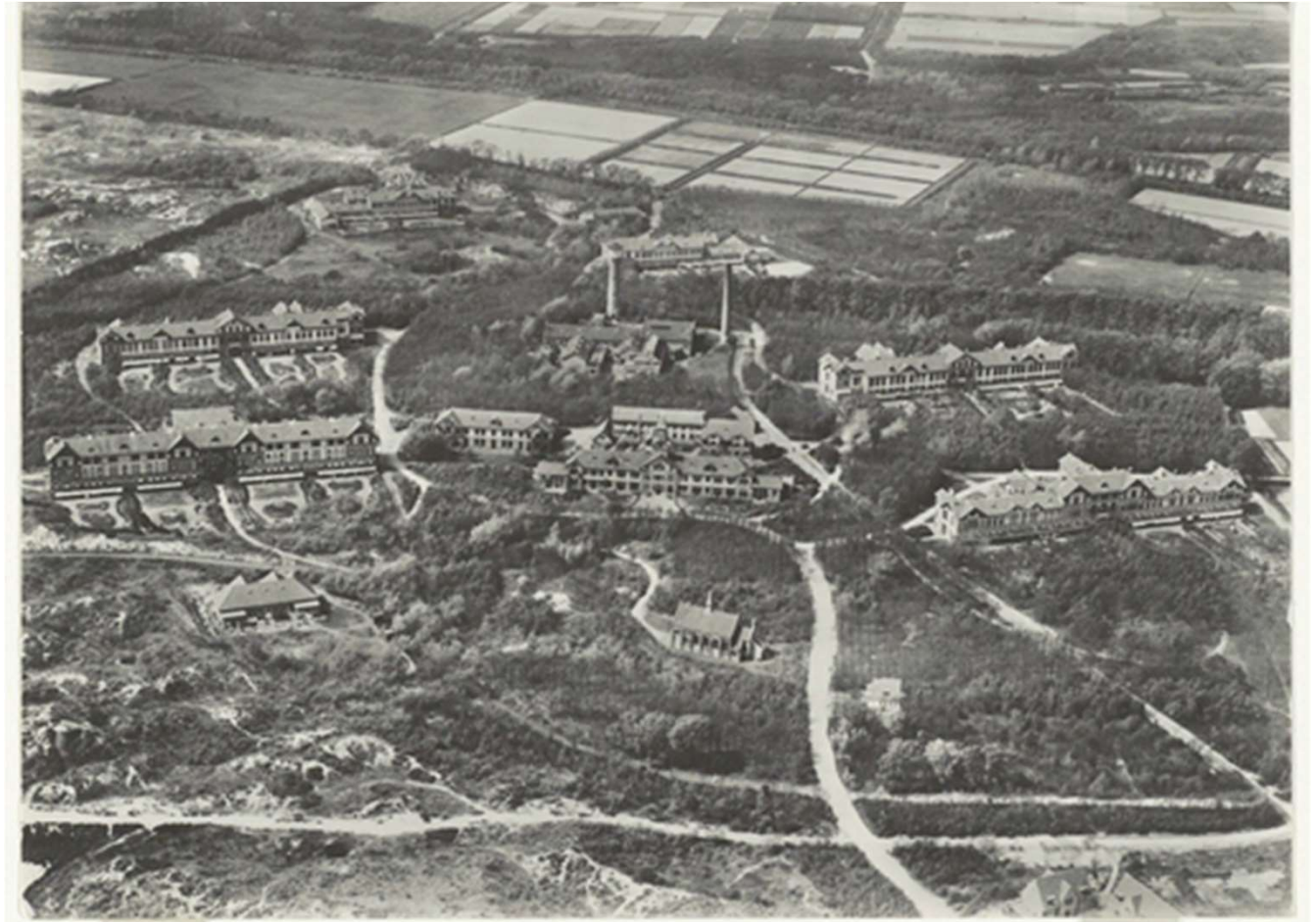
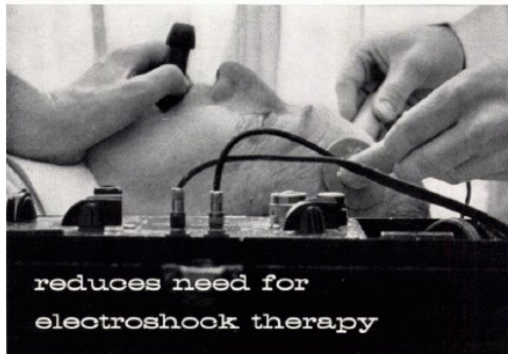


Antipsychotica: trends en ontwikkelingen



Kor Spoelstra

THORAZINE*



reduces need for
electroshock therapy

For example, at Rochester State Hospital, New York, "most of the electric shock in the hospital was suddenly abolished and 'Thorazine' was substituted . . . The number of patients receiving electric shock has fallen from a former level of 300 to only 9."

Pollack, B.: M. Times 83:439 (May) 1955.

'Thorazine' Hydrochloride is available in 10 mg., 25 mg., 50 mg. and 100 mg. tablets; 25 mg. (1 cc.) and 50 mg. (2 cc.) ampuls; and syrup (10 mg./5 cc.).

Additional information on 'Thorazine' is available on request.

Smith, Kline & French Laboratories, Philadelphia 1

Now available to mental hospitals: 'Thorazine' 200 mg. tablets - for economy and convenience in treating patients on the higher dosage regimens.



"disturbed wards have virtually disappeared"¹

Many hospitals have found that

THORAZINE*

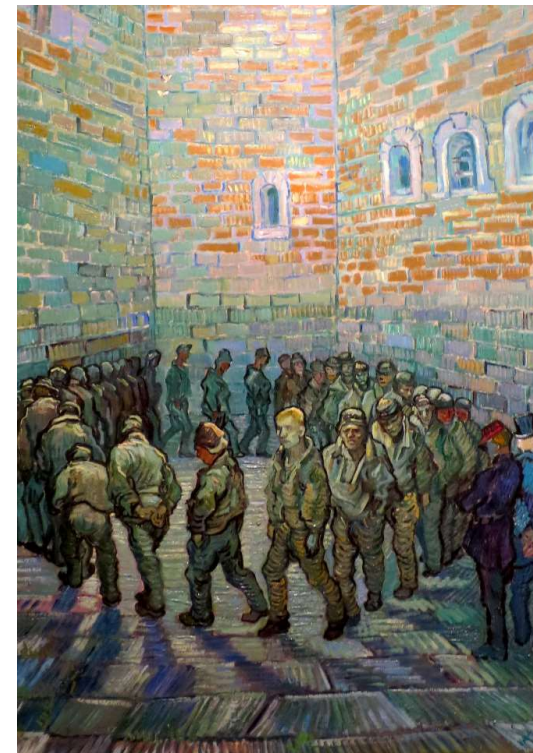
- makes patients accessible and receptive to psychotherapy
- reduces or eliminates the need for restraint and seclusion
- improves ward morale
- speeds release of hospitalized patients
- reduces destruction of personal and hospital property
- reduces need for shock therapy and lobotomy
- increases capacity of hospital to serve more patients than ever before.

¹'Thorazine' is available in ampuls, tablets and syrup (as the hydrochloride), and in suppositories (as the base).

Smith, Kline & French Laboratories, Philadelphia

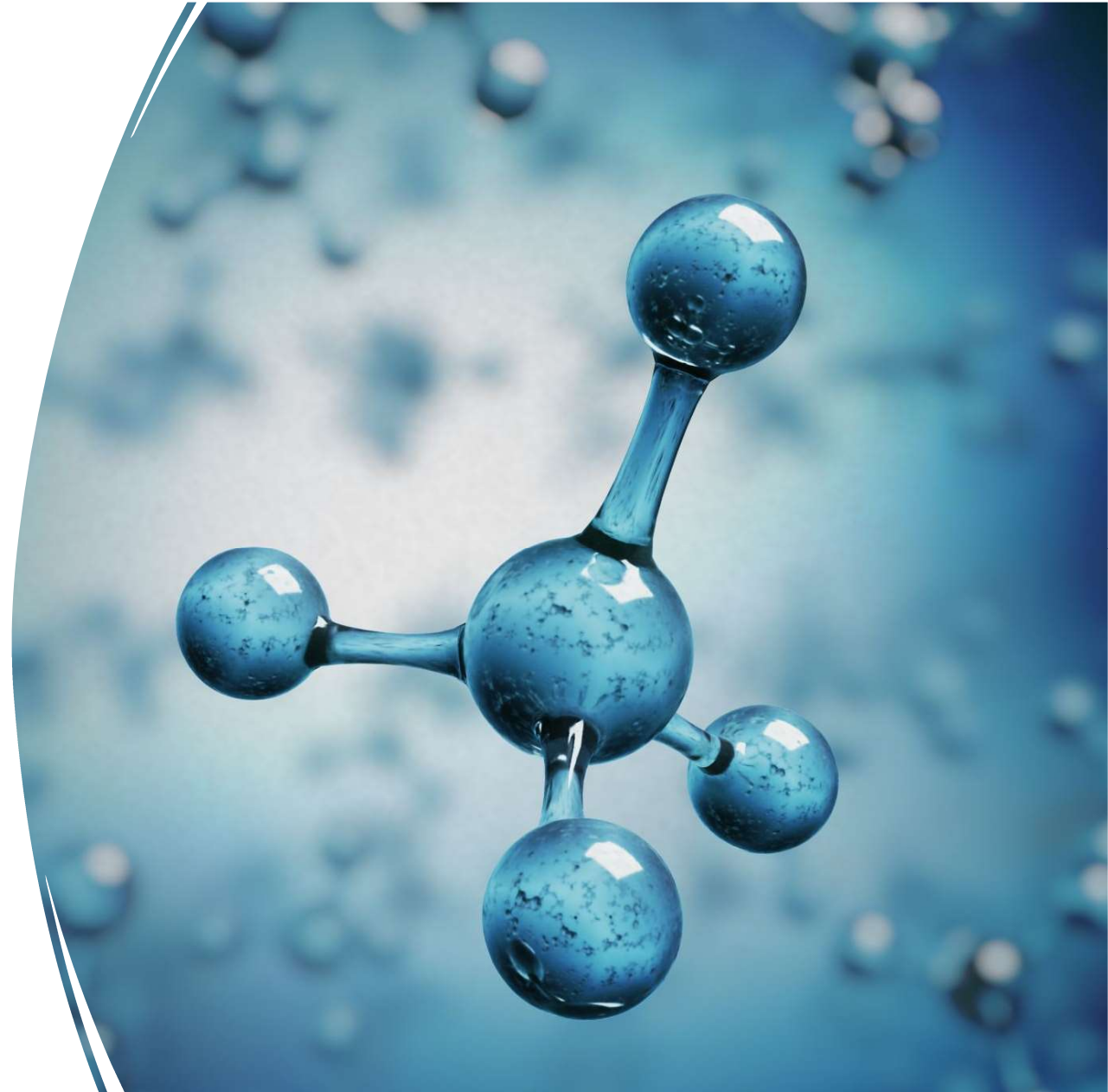
¹Overholser, W.: in *Chlorpromazine and Mental Health*, Philadelphia, Lea & Febiger, 1955.

*T.M. Reg. U.S. Pat. Off. for chlorpromazine, S.K.F.



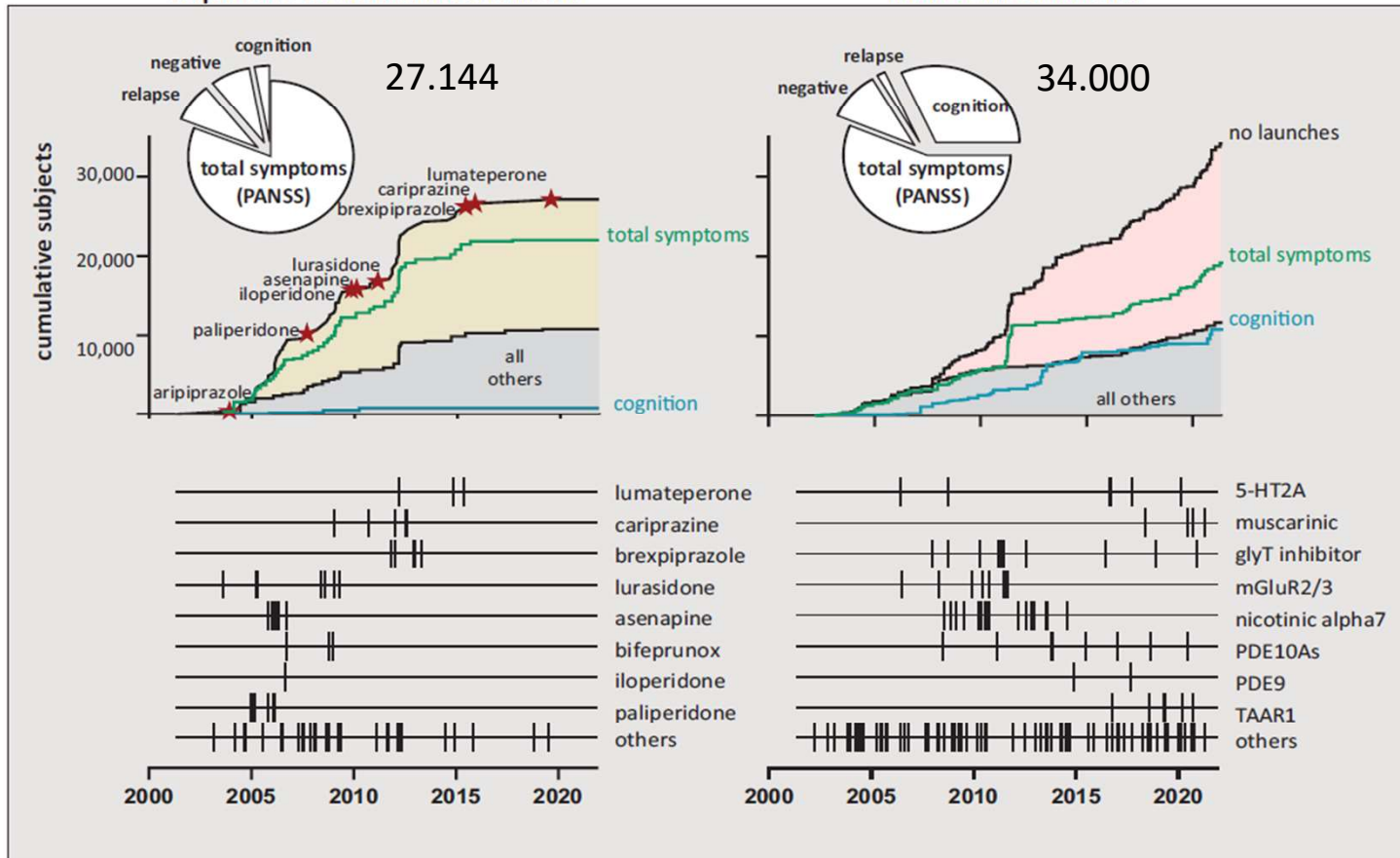
Programma

- Inleiding
- Mechanismen
 - Cholinerg agonisme
 - Trace amine-associated receptor 1(TAAR1)-agonisme en serotonine 5-HT 1α -agonisme
- Nieuwe middelen en ontwikkelingen



dopamine D2 based mechanisms

non-D2 mechanisms

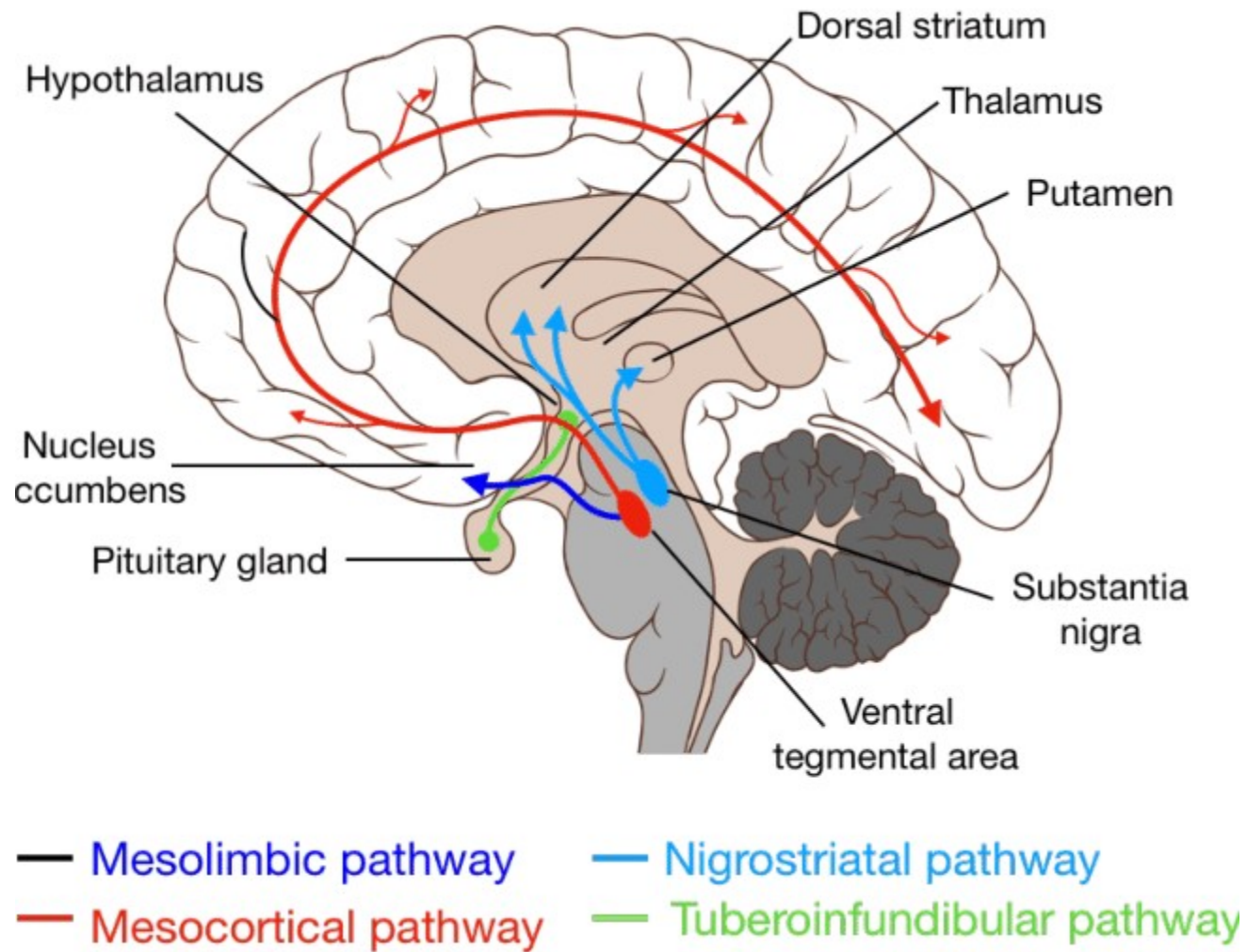


ClinTrials.gov | industry-sponsored | schizophrenia | phase 2 or phase 3 | randomized, placebo-controlled | primary endpoint efficacy | completion date prior to launch

Mechanismen

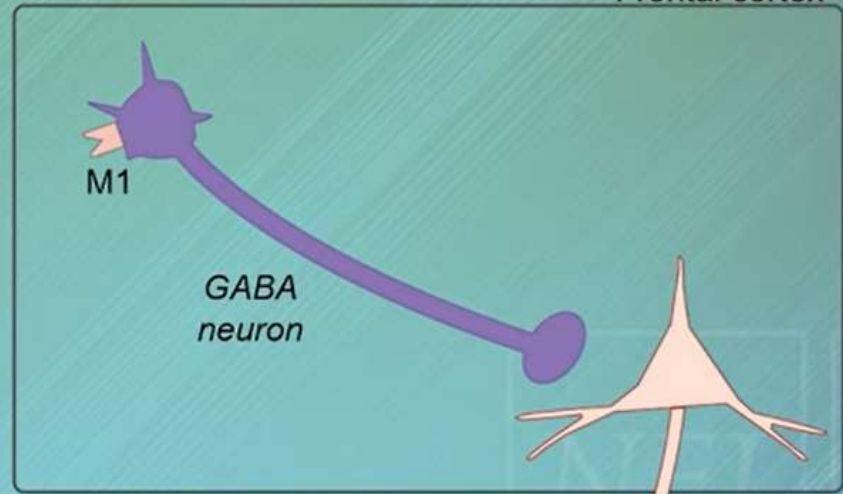
M1/M4 agonisten
Cholinerg agonisme

TAAR1 agonisten
Trace amine-associated receptor
1(TAAR1)-agonisme en serotonine
5-HT 1α -agonisme

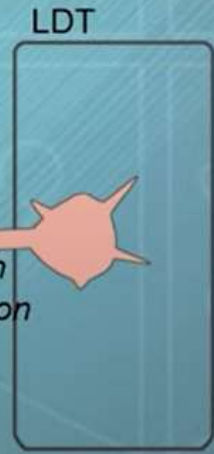
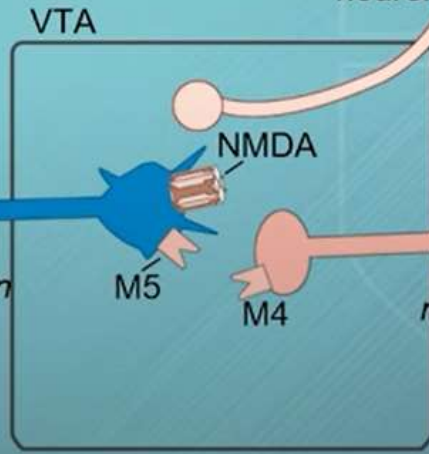
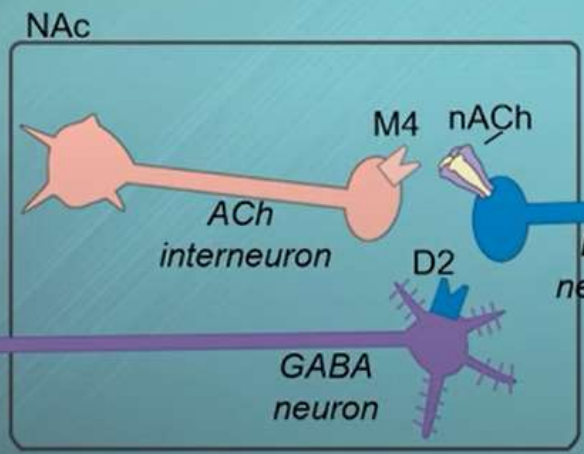


Baseline

Frontal cortex

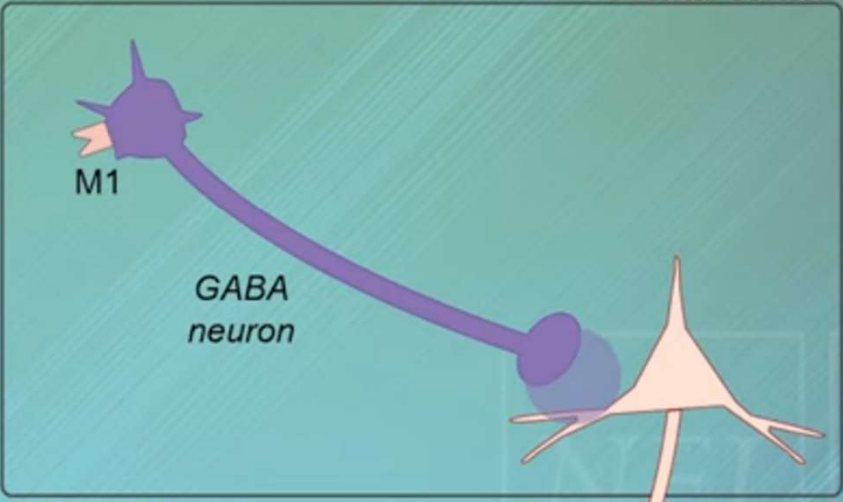


- GABA
- glu
- DA
- ACh

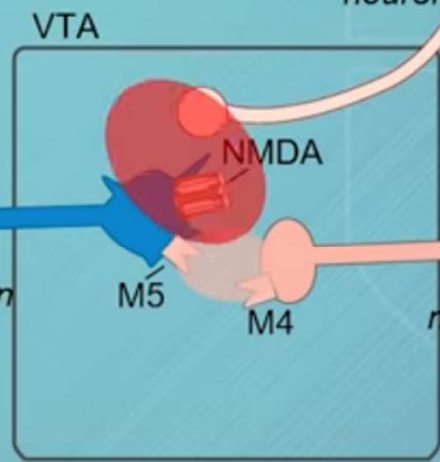
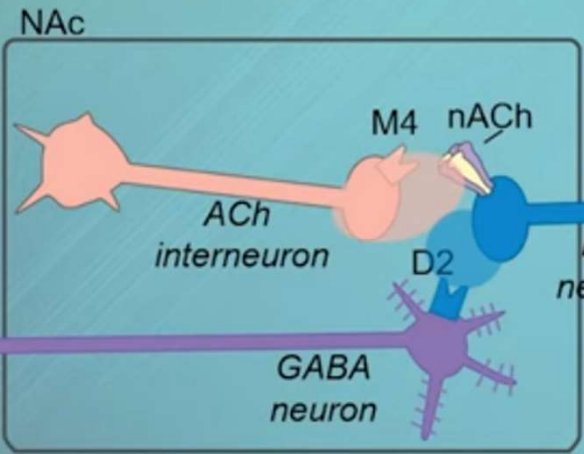


Psychosis

Frontal cortex



- GABA
- glu
- DA
- ACh



M1 en M4 agonisten

In 1950: arecoline



In 1992: LY246708 gesynthetiseerd (M1 agonist) als procognitief middel voor Alzheimer.



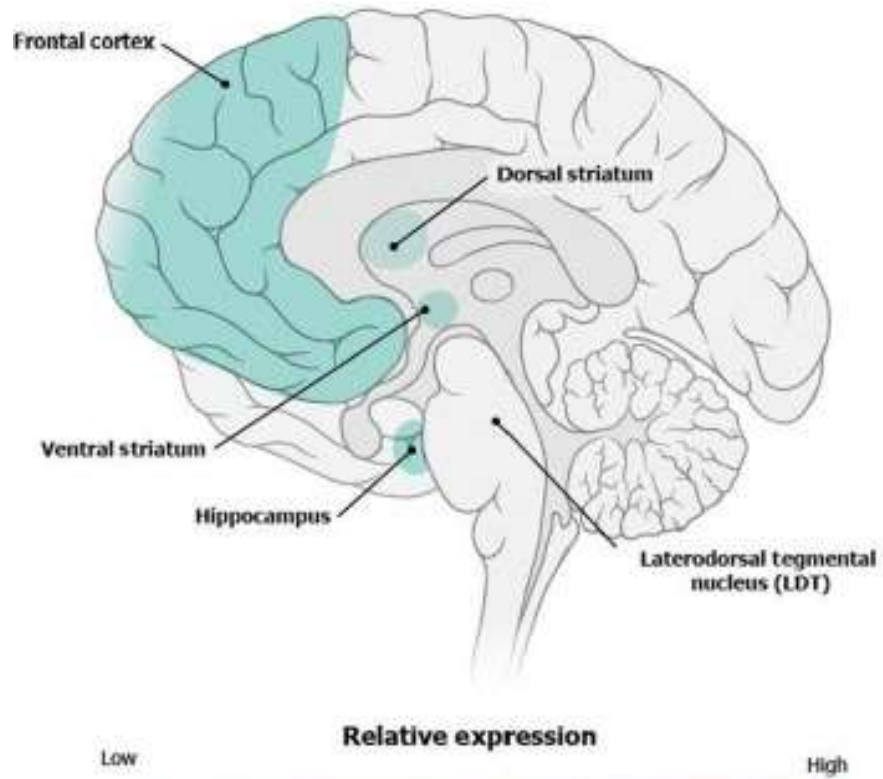
M1 en M4-receptoren zijn het meest relevant voor antipsychotische activiteit.



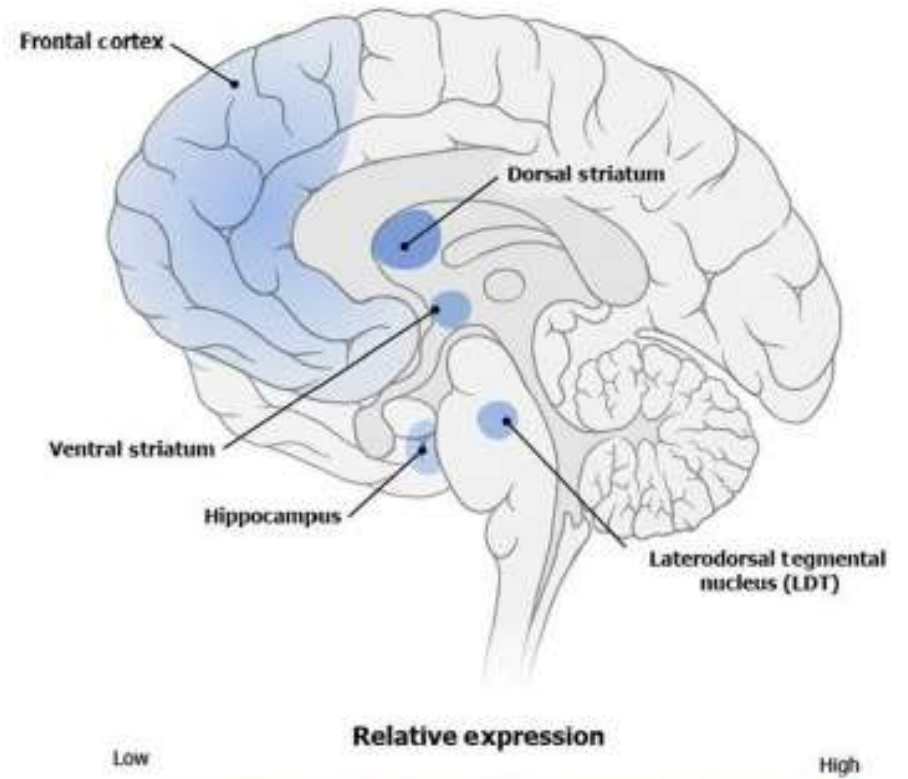
M1 en M4 receptor niveaus zijn veranderd bij mensen met psychosen in cortex, VTA, striatum en hippocampus.



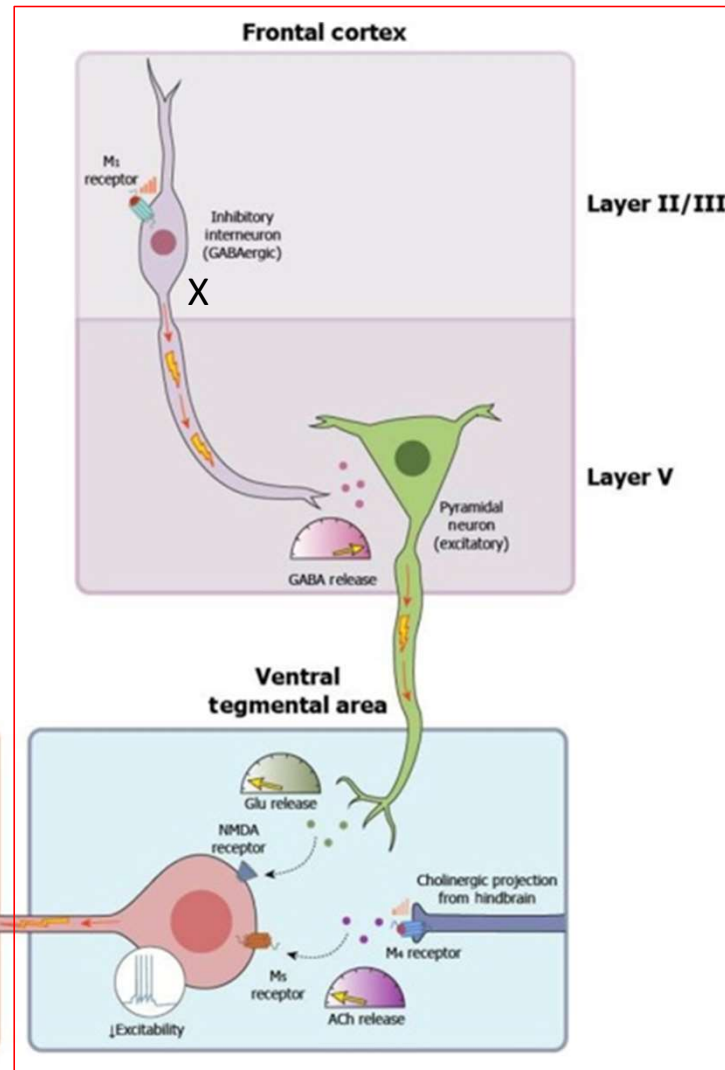
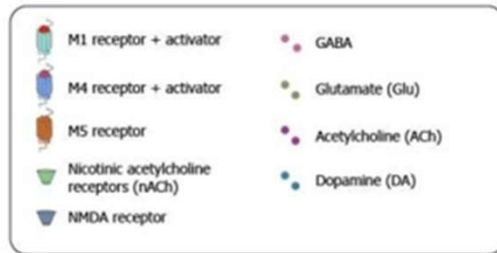
M₁ receptor expression pattern



M₄ receptor expression pattern



Werkingsmechanismen M1/M4 agonisten



Top-down

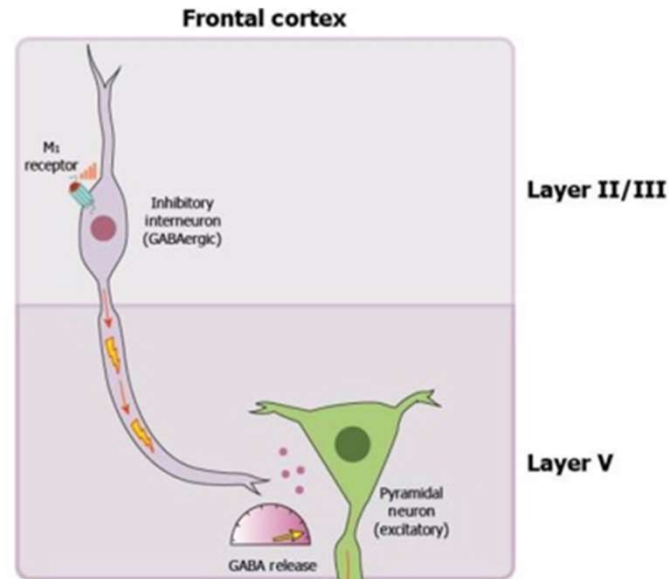
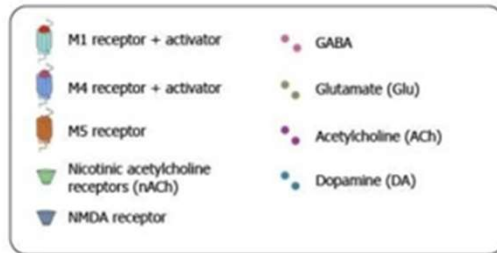
Mesocorticaal

Bottom-up

Bottom-up

Mesolimbisch

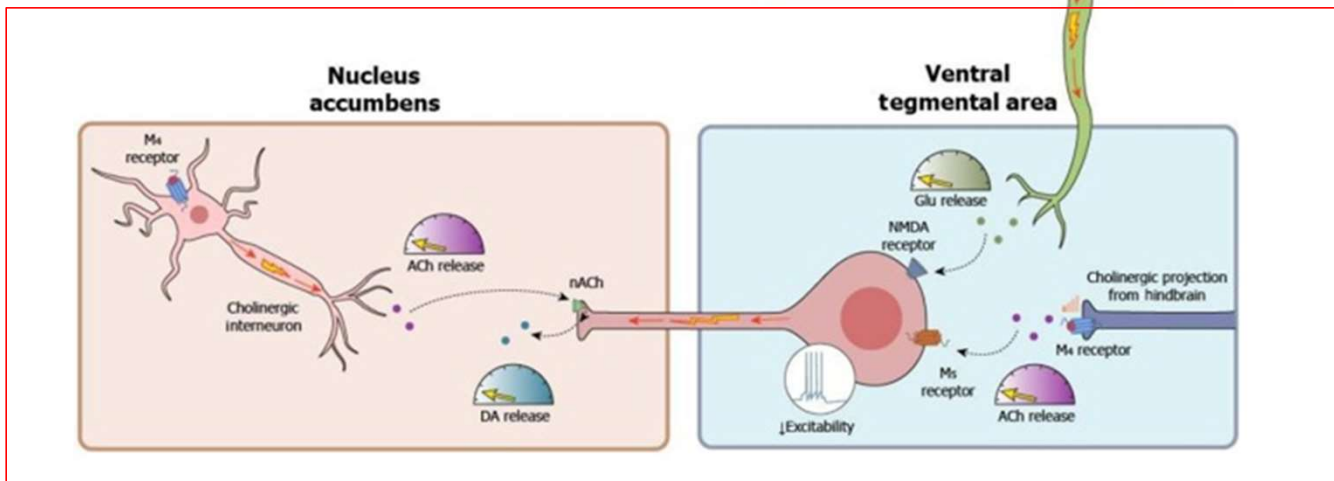
Werkingsmechanismen M1/M4 agonisten



Top-down

Mesocorticaal

Bottom-up



Bottom-up

Mesolimbisch

Werking M1/M4 agonisten

M1-agonisten binden aan de M1-receptoren van hypofunctionele GABA-neuronen en stimuleren de afgifte van GABA. Dit heeft een remmend effect op de afgifte van glutamaat.

M4-agonisten binden aan de M4-receptoren van ACH neuronen in de laterodorsale tegmentale nucleus (LDT) en stimuleren daarmee de cholinerge remming van de activiteit van mesolimbische dopamine neuronen.

M4-agonisten binden aan de M4-receptoren van ACH neuronen in het striatum en stimuleren daarmee de cholinerge remming van de activiteit van mesolimbische dopamine neuronen.

DOUBLE-BLIND, PHASE 2 TRIAL

182

Patients with schizophrenia



Xanomeline-trospium
(twice daily)

(N=90)



Placebo

(N=92)



Change in PANSS total score at 5 wk
(range 30–210; higher score = greater symptom severity)

-17.4

-5.9

Difference, -11.6 points; 95% CI, -16.1 to -7.1; P<0.001

Safety and adverse events

Constipation, nausea,
dry mouth, dyspepsia,
and vomiting

—

Xanomeline-trospium resulted in a greater decrease in the PANSS total score at 5 wk but was associated with cholinergic and anticholinergic adverse events.

TAAR1 agonisten

In 1970: Trace amines (TA's)



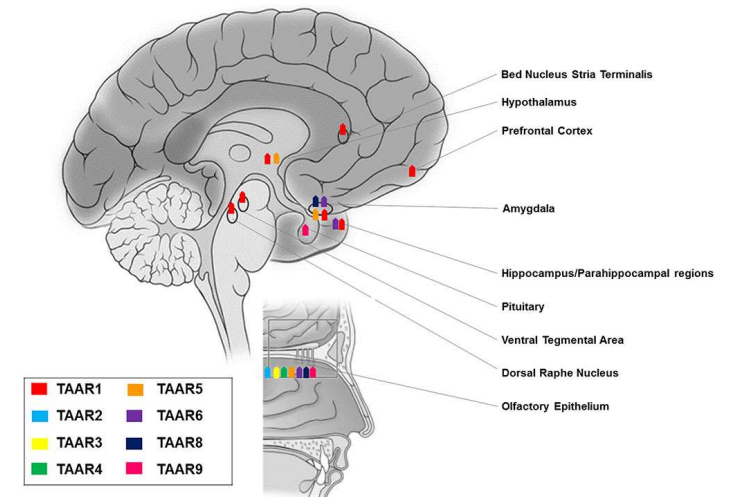
2001: ontdekking TAAR receptoren

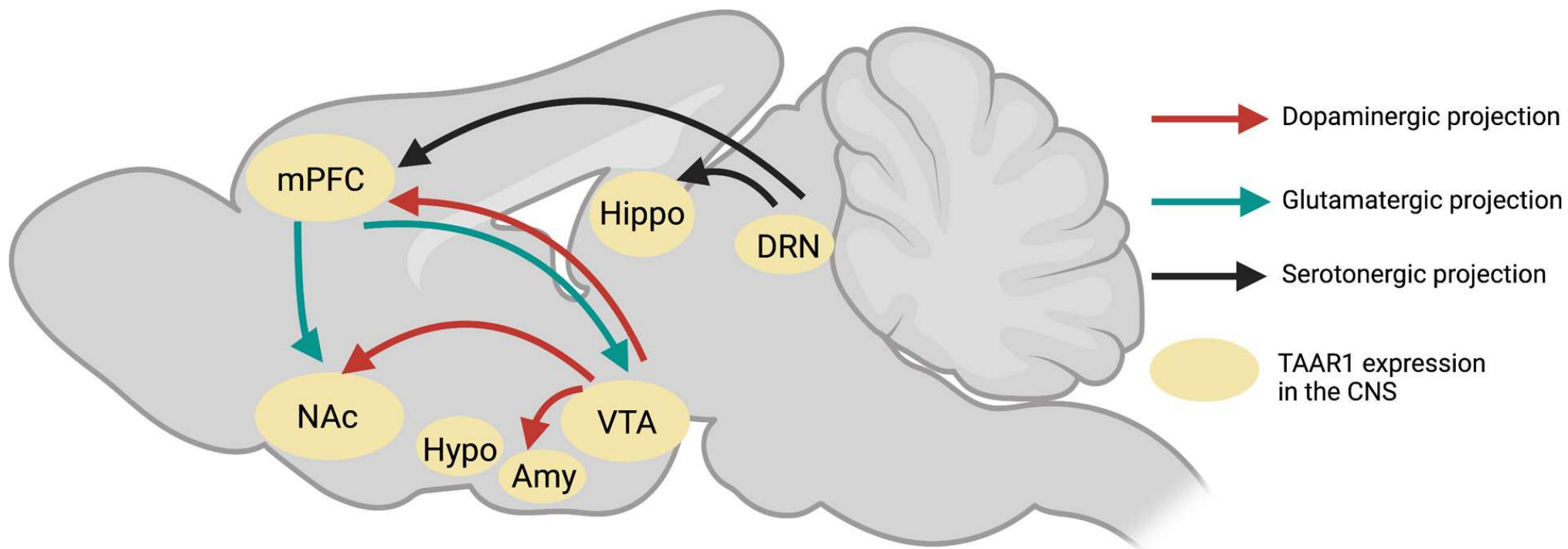


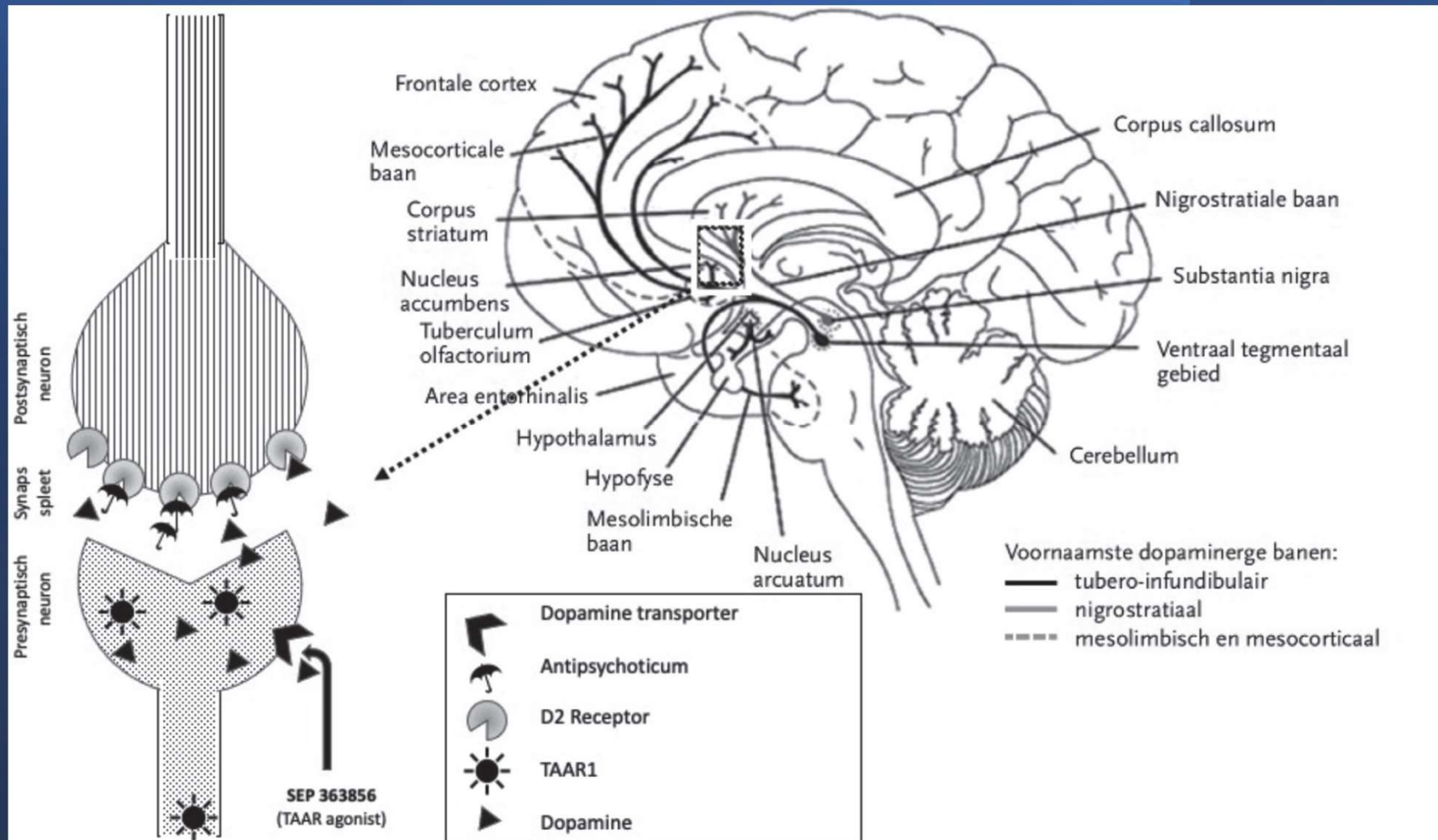
Intracellulair en presynaptisch



Onderzoek bij knock-out muizen heeft aangetoond dat het ontbreken van deze receptoren resulteert in een psychotisch fenotype



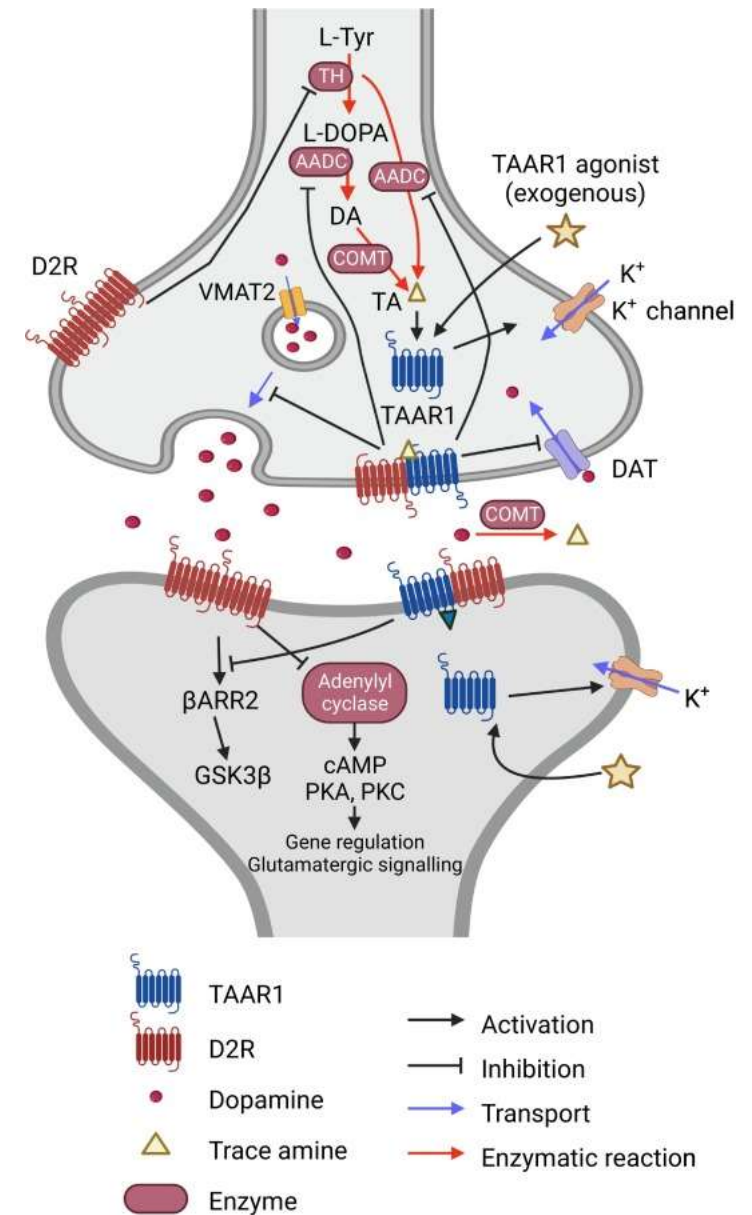




Presynaptisch en intracellulair

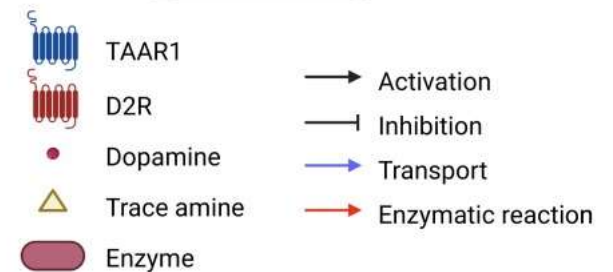
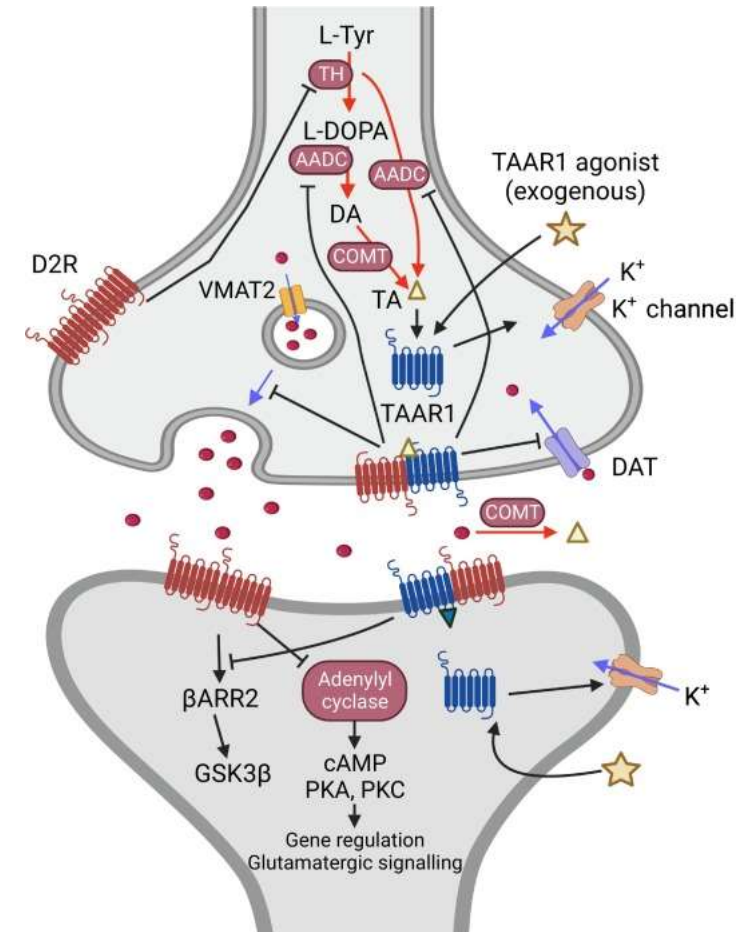
Mechanisme

- TAAR1 bevinden zich vooral aan de presynaptische uiteinden van dopaminerge neuronen.
- TAAR1 bevinden intracellulair.
- TAAR1 is een eiwitgebonden receptor die werkt via second messenger systemen.
- TAAR1 wordt in de cel geactiveerd door TAAR1 agonisten.
- TAAR1 agonisten bereiken presynaptische neuron via transportsystemen of diffusie door membranen.



Mechanisme

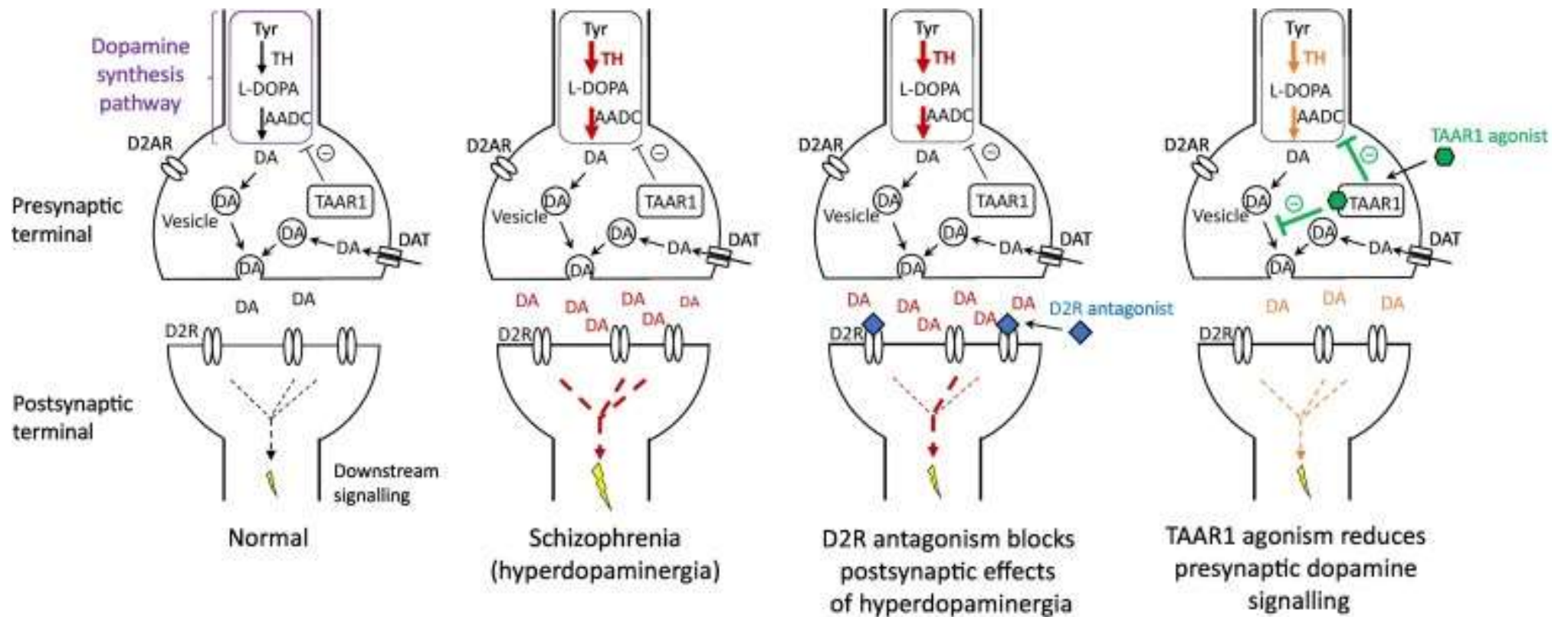
- TAAR1 en DR2 vormen een heterodimeer aan het plasmamembraan.
- Stimulatie van TAAR1 vergroot de DR2 autoreceptor gevoeligheid waardoor verlaging dopamine afgifte.
- TAAR1 agonisten remmen de vuurfrequentie van dopamine en serotonine, en hebben potentieel gunstige effecten of psychose en stemming.



Werking TAAR 1 agonisten

TAAR1-agonisten hebben een remmend effect op de vuurfrequentie van dopamine- en serotonine-neuronen, wat mogelijk gunstige effecten heeft op psychotische symptomen en potentieel ook op stemmings- en angststoornissen.

TAAR1-agonisten maken het mogelijk voor TAAR1 om dopaminerge signalering in de striatum te remmen en glutamaterge signalering in de prefrontale cortex te verhogen.



A Non-D2-Receptor-Binding Drug, SEP-363856, for the Treatment of Schizophrenia



ACUTE EXACERBATION OF SCHIZOPHRENIA:
WHAT IS THE EFFICACY AND SAFETY SEP-363856, A NEW PSYCHOTROPIC AGENT?

SEP-363856



295 patients with schizophrenia and acute



PLACEBO



PRIMARY ENDPOINT:

Change of PANSS total score from baseline at 4 weeks

At baseline:

101.4 for SEP-363856

99.7 for placebo

Change in total PANSS score at 4 weeks



Least-squares mean difference -7.5%, (95% CI -11.9 to -3.0, p=0.001)

STUDY LIMITATIONS

- No participants over 40
- Short treatment period

Adverse Events

- GI symptoms and somnolence
- One participant in SEP-363856 group had sudden cardiac death (with history of HTN and CAD)



The oral compound SEP-363856 was shown to significantly reduce the total score of the PANSS from baseline

Nieuwe middelen en ontwikkelingen

Algemeen:

- Cariprazine, brexpiprazol
- Pimavanserin
- Lumateperon
- Olanzapine/samidorphan

Toedieningsvormen:

- Subcutaan risperidon
- Aripiprazol lauroxil
- Transdermaal asenapine
- Inhalatie loxapine

- Intrathecale toediening?

Nieuwe middelen en ontwikkelingen

Cannabinoïde	Adrenaline
Cholinergisch	Opioid
Dopamine	Fosfodiësterase
Oestrogeen	Serotonine
γ -aminoboterzuur	Traceamine-geassocieerde receptor (TAAR) systemen
Glutamatergisch	
Histamine	
Inflammatoir	
Immunologisch	
Ionkanaal	
Melatonine	



Take home messages

- Medicamenteuze behandelingen van psychose gaan verder dan dopamine-receptorblokkade.
- Er twee benaderingen om de medicamenteuze behandeling van psychose te verbeteren: het zoeken naar nieuwe aangrijpingspunten en het optimaliseren van bestaande behandelingen.
- De keuze voor een antipsychoticum is een geïndividualiseerde kosten-baten analyse.
- Zo kort en laag als mogelijk, zo lang en hoog als noodzakelijk.

HANDBOEK DEPOT ANTIPSYCHOTICA

THEORIE & PRAKTIJK



S.K. SPOELSTRA H. KNEGTERING, A. VD. MOOLEN, M.H. PALMANN

HANDBOEK DEPOT ANTIPSYCHOTICA – THEORIE & PRAKTIJK

Dit handboek is een geheel herziene uitgave van 'Depot antipsychotica, een multidisciplinaire benadering' uit 2013, geschreven door A. vd. Moolen en H. Knegtering. De aanleiding voor deze nieuwe uitgave is de toegenomen wetenschappelijke kennis over (depot) antipsychotica en de introductie van nieuwe depot antipsychotica de laatste jaren. Het doel van dit handboek is om zowel de theoretische als praktische kennis te bundelen. Het biedt de behandelaren handvatten voor de klinische praktijk bij het introduceren, voorschrijven en gebruik van depot antipsychotica bij patiënten met psychotische klachten. Het boek is bedoeld voor psychiaters, artsen, apothekers, verpleegkundig specialisten en verpleegkundigen of mensen in opleiding tot een van deze beroepen.

De achterliggende gedachte voor dit handboek is om bij te dragen aan kennisverbreding, zodat de toepassingsmogelijkheden van depot antipsychotica toegankelijker worden voor een breder publiek. Het belang van depot antipsychotica als een van de mogelijke behandelalternatieven bij psychotische ontregeling wordt benadrukt. Het verdient meer aandacht als behandeloptie bij het bespreken van het langdurig gebruik van antipsychotica. In dit handboek wordt aandacht besteed aan zowel de mogelijkheden als de beperkingen bij het voorschrijven van depot antipsychotica.

