

Antipsychotica na een eerste psychotische episode – Psychologische bijwerkingen in het dagelijks leven

Matej Djordjevic

MD-PhD student aan het Universitair Centrum Psychiatrie (UCP)



umcg



Overzicht

- Het HAMLETT verhaal
- Studie over bijwerkingen in het dagelijks leven
- Toekomstperspectief



Anno Zero

Original Investigation

FREE

September 2013

Recovery in Remitted First-Episode Psychosis at 7 Years of Follow-up of an Early Dose Reduction/Discontinuation or Maintenance Treatment Strategy Long-term Follow-up of a 2-Year Randomized Clinical Trial

Lex Wunderink, MD, PhD^{1,2}; Roeline M. Nieboer, MA¹; Durk Wiersma, PhD²; [et al](#)

[» Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

JAMA Psychiatry. 2013;70(9):913-920. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.19



Original Investigation

FREE

September 2013

Recovery in Remitted First-Episode Psychosis at 7 Years of Follow-up of an Early Dose Reduction/Discontinuation or Maintenance Treatment Strategy
Long-term Follow-up of a 2-Year Randomized Clinical Trial

Lex Wunderink, MD, PhD^{1,2}; Roeline M. Nieboer, MA¹; Durk Wiersma, PhD²; et al

[» Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

JAMA Psychiatry. 2013;70(9):913-920. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.19

Functioneel herstel-% na 7 jaar



Afbouwen na 6 maanden
40.4%

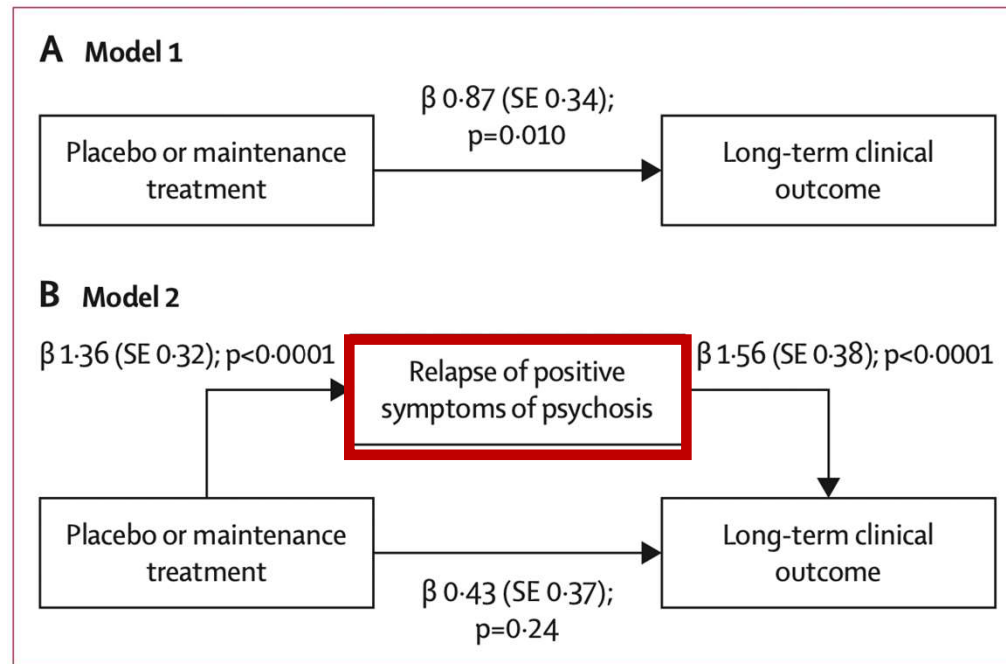


Onderhoudsdosering
17.6%

Echter: Hui CLM et al., *Lancet Psychiatry* 2018

Symptomatisch herstel-% na 10 jaar

Afbouwen na 1 jaar
57%



Onderhoud
77%

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Antipsychotica na een eerste psychose

Doorgaan of afbouwen?

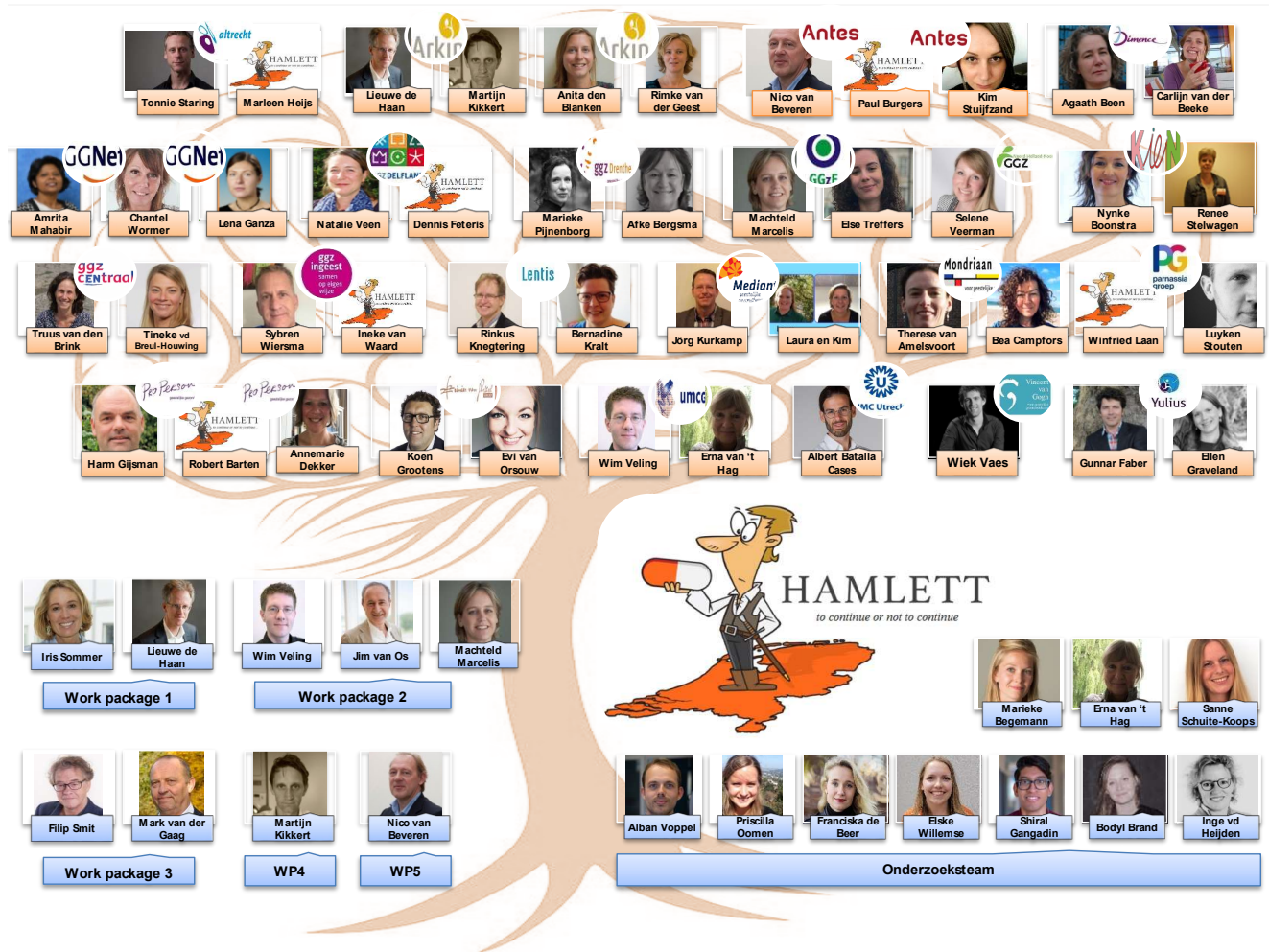
Lieuwe de Haan, Shiral S. Gangadin, Franciska de Beer, Matej Djordjevic, Marieke J.H. Begemann en Iris E.C. Sommer

Casus

De patiënt, een 21-jarige man, kreeg vier maanden geleden last van stemmen die negatief commentaar op hem gaven. Hij trok zich terug op zijn kamer, omdat hij ervan overtuigd raakte dat anderen zijn gedachten konden lezen. Zijn concentratie was niet goed, hij ondernam weinig en stopte met studeren en zaalvoetbal. Hij had nooit drugs gebruikt en geen psychiatrisch belaste familiegeschiedenis. Zijn moeder overtuigde hem om hulp te zoeken. De huisarts verwees hem naar de psychiater.

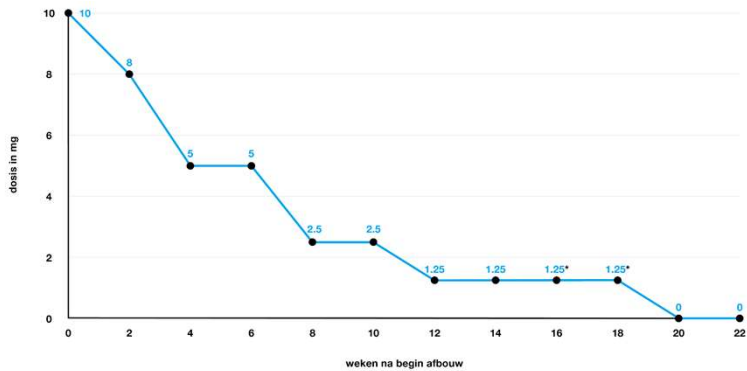
Na uitsluiten van somatische oorzaken – drugs en medicatie, aandoeningen van het centrale zenuwstelsel, hormonale en metabole aandoeningen – stelde de psychiater de diagnose ‘schizofreniforme stoornis’ op grond van de hallucinaties, wanen en het daaraan gerelateerde disfunctioneren, dat al vier maanden duurde.

Handling Antipsychotic Medication: Long-term Evaluation of Targeted Treatment



Verklaringen voor tegenstrijdig bewijs?

- Manier van afbouwen?
- Uitkomstmaten?



Figuur 2

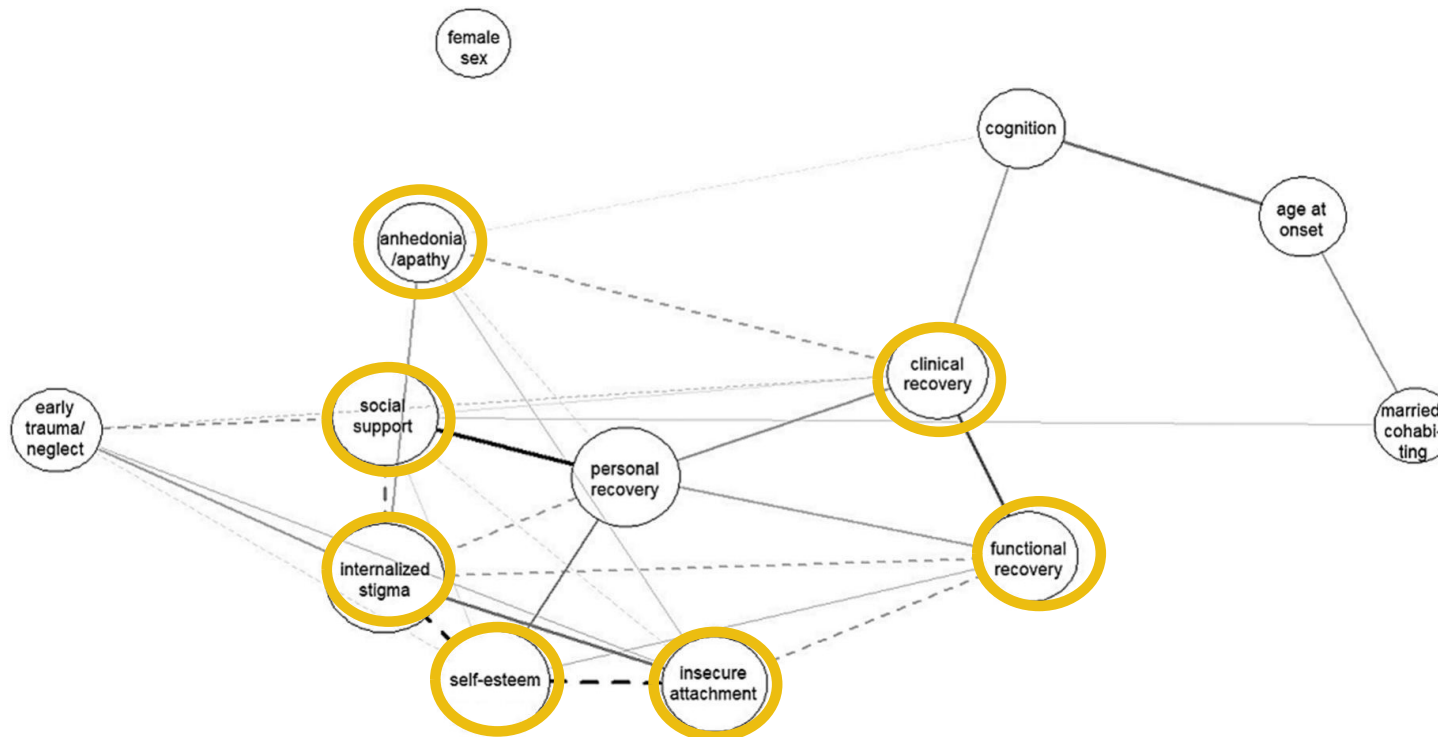
Hyperbool afbouwschema voor aripirazol

Dit afbouwschema is gebaseerd op het schema voor olanzapine zoals voorgesteld in de HAMLETT-afbouwingsgids. Het afbouwschema is opgesteld vanaf 10 mg/dag oraal.* Deze dosis om de dag nemen.



What is the Biopsychosocial Model?

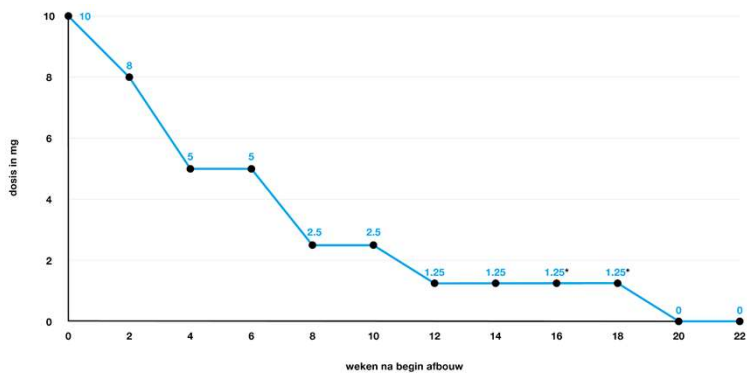
Persoonlijk herstel



Maas IL, Bohlken MM et al., *Schizophrenia Research* 2024

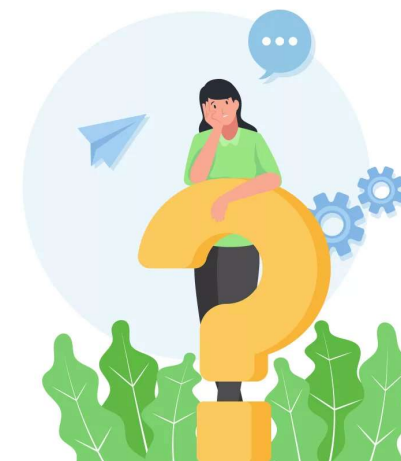
Verklaringen voor tegenstrijdig bewijs?

- Manier van afbouwen?
- Uitkomstmaten?
- Follow-up duur?
- Rol van bijwerkingen onvoldoende belicht?
- ...



Figuur 2
Hyperbool afbouwschema voor aripiprazol

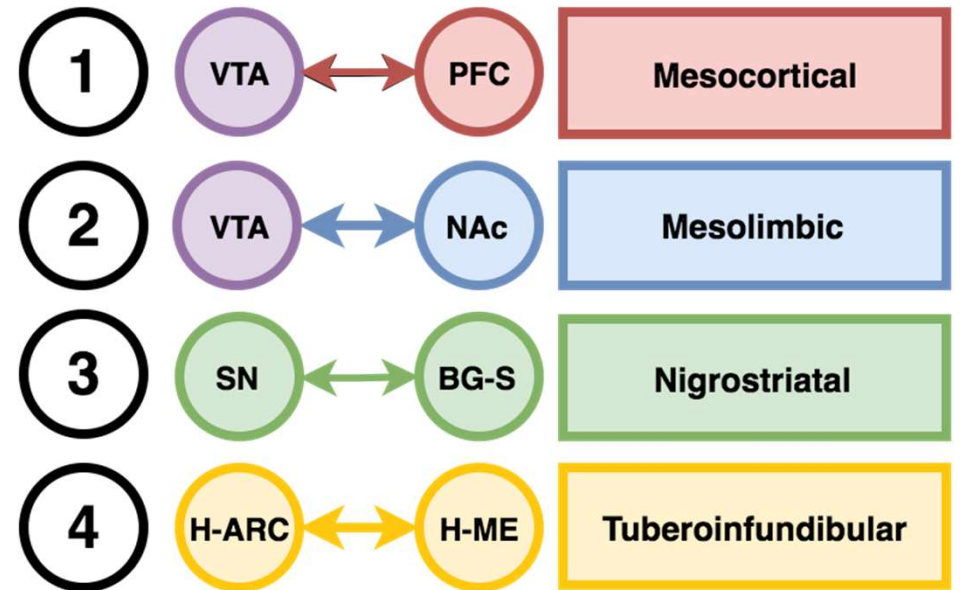
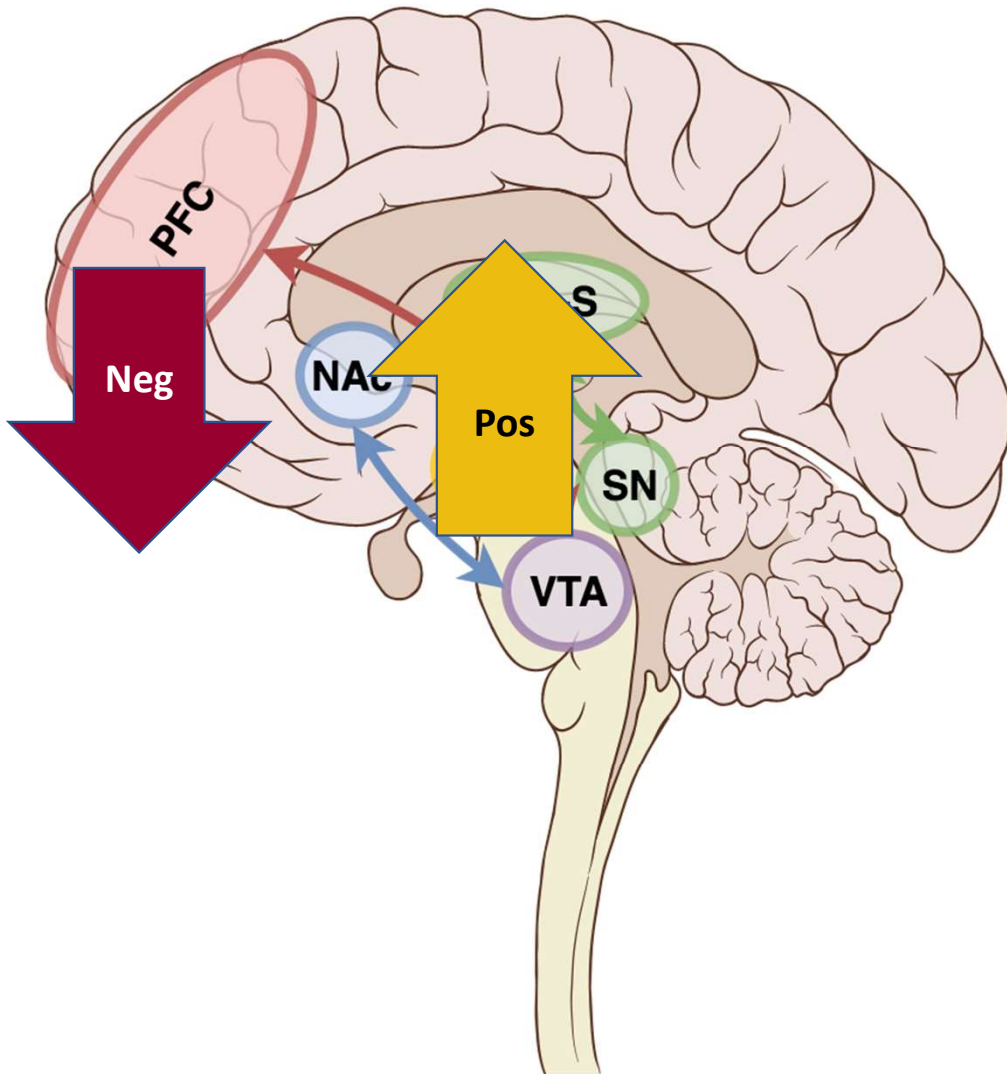
Dit afbouwschema is gebaseerd op het schema voor olanzapine zoals voorgesteld in de HAMLETT-afbouwgid. Het afbouwschema is opgesteld vanaf 10 mg/dag oraal.* Deze dosis om de dag nemen.



What is the Biopsychosocial Model?

Antipsychotica – (bij)werking

DOPAMINERGIC PATHWAYS IN THE BRAIN



LEGEND

VTA = Ventral tegmental area

PFC = Prefrontal cortex

NAc = Nucleus accumbens

SN = Substantia nigra

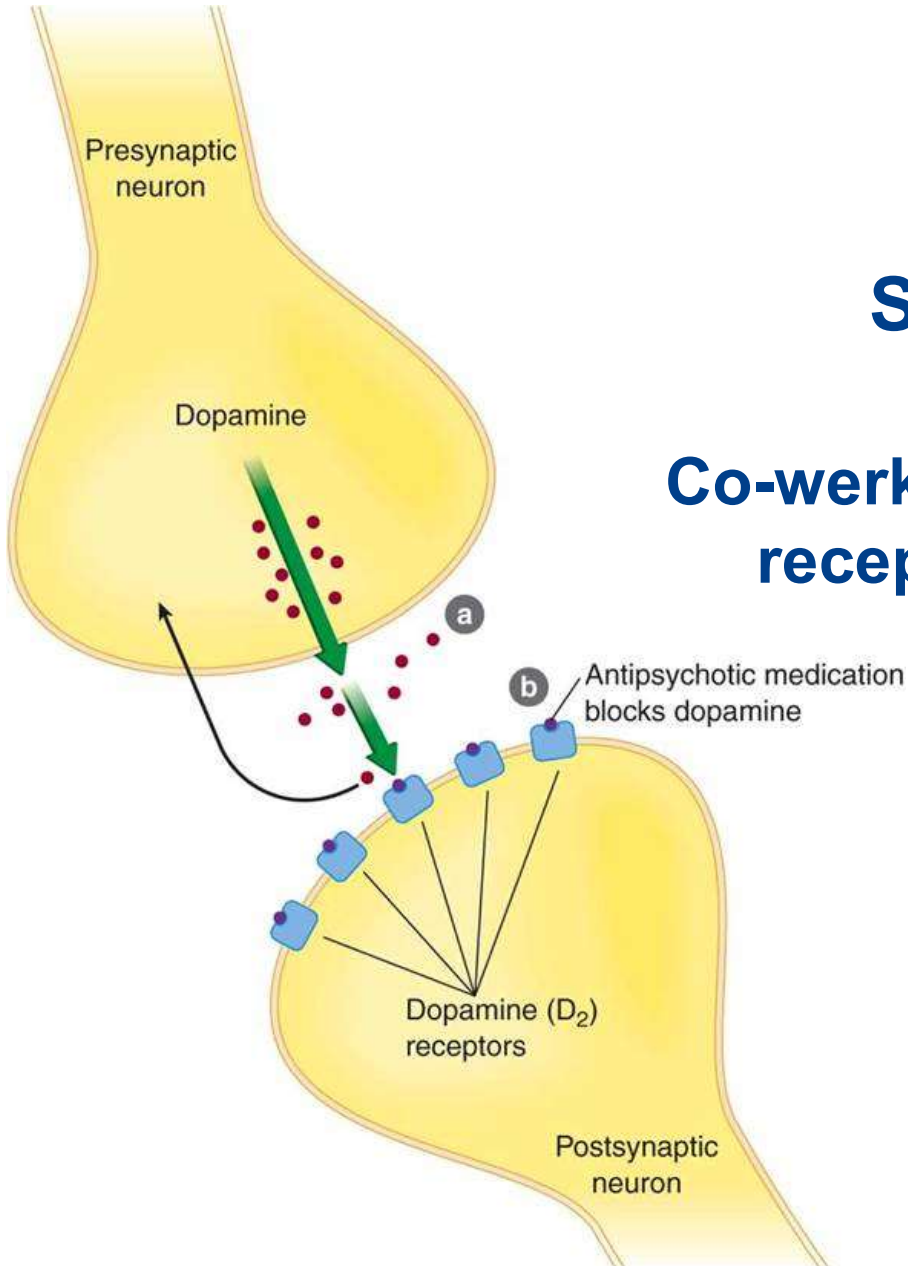
BG-S = Basal ganglia (striatum)

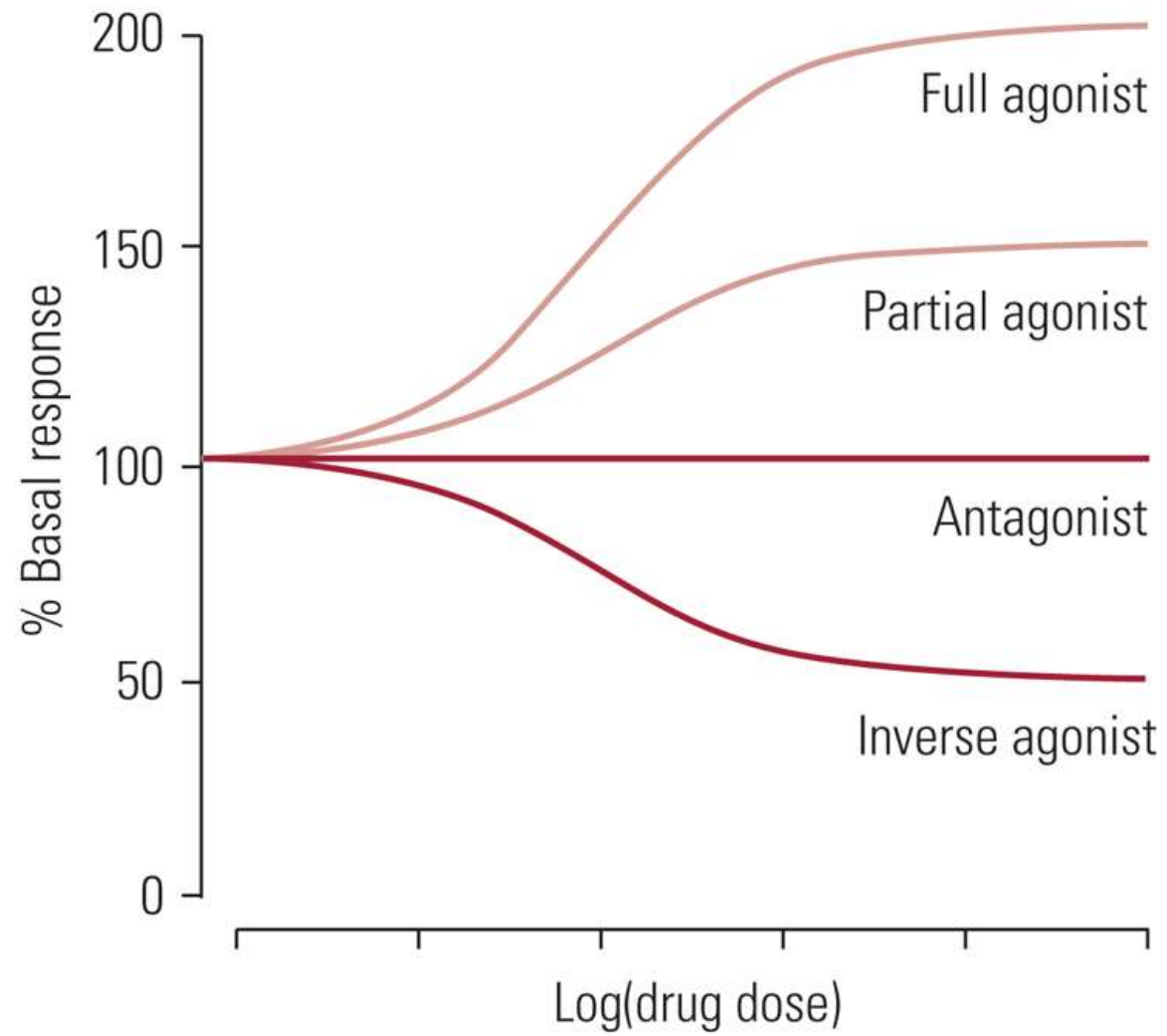
H-ARC = Hypothalamus, arcuate (infundibular) nucleus

H-ME = Hypothalamus, median eminence

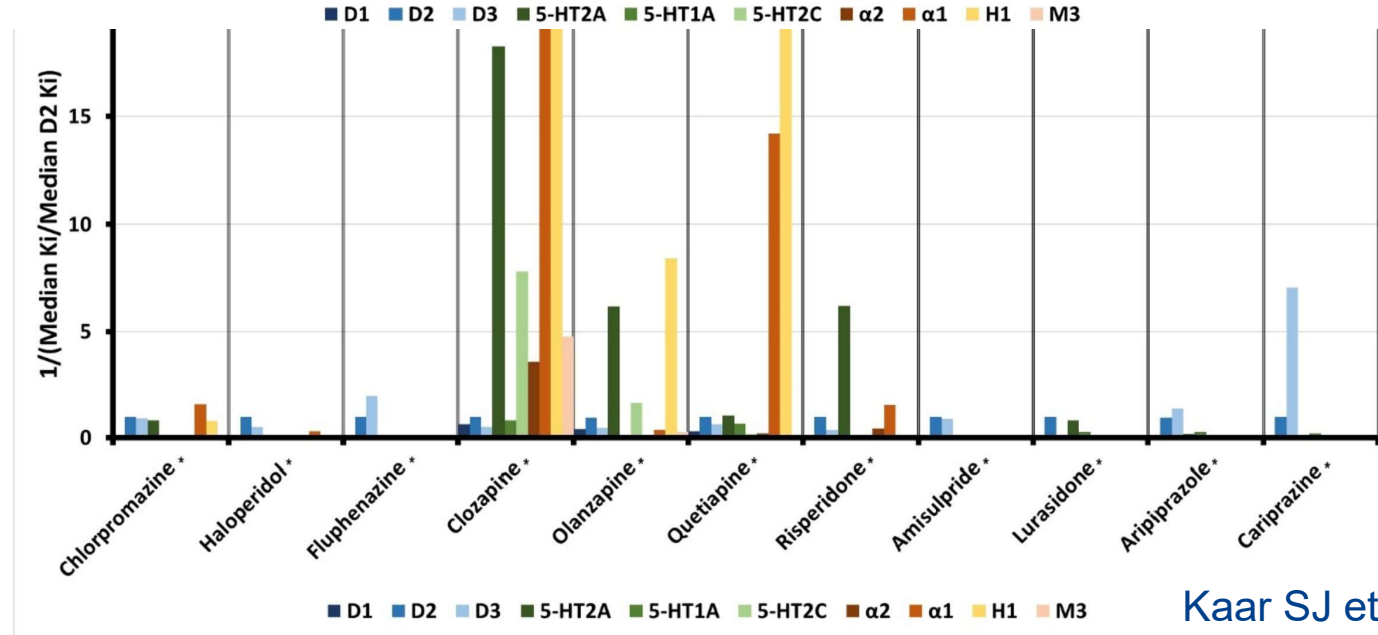
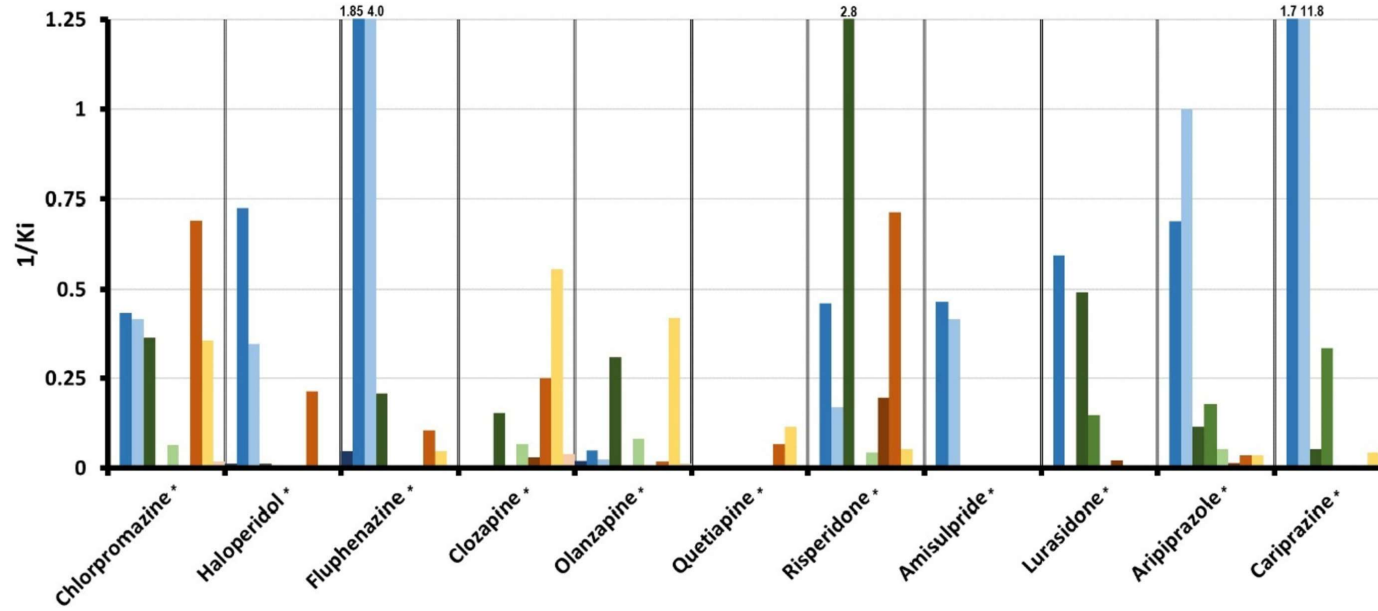
Werking antipsychotica: Suppressie van D₂ activiteit

**Co-werking op andere receptoren en verschillen in
receptoraffiniteit en werkingsmechanisme**

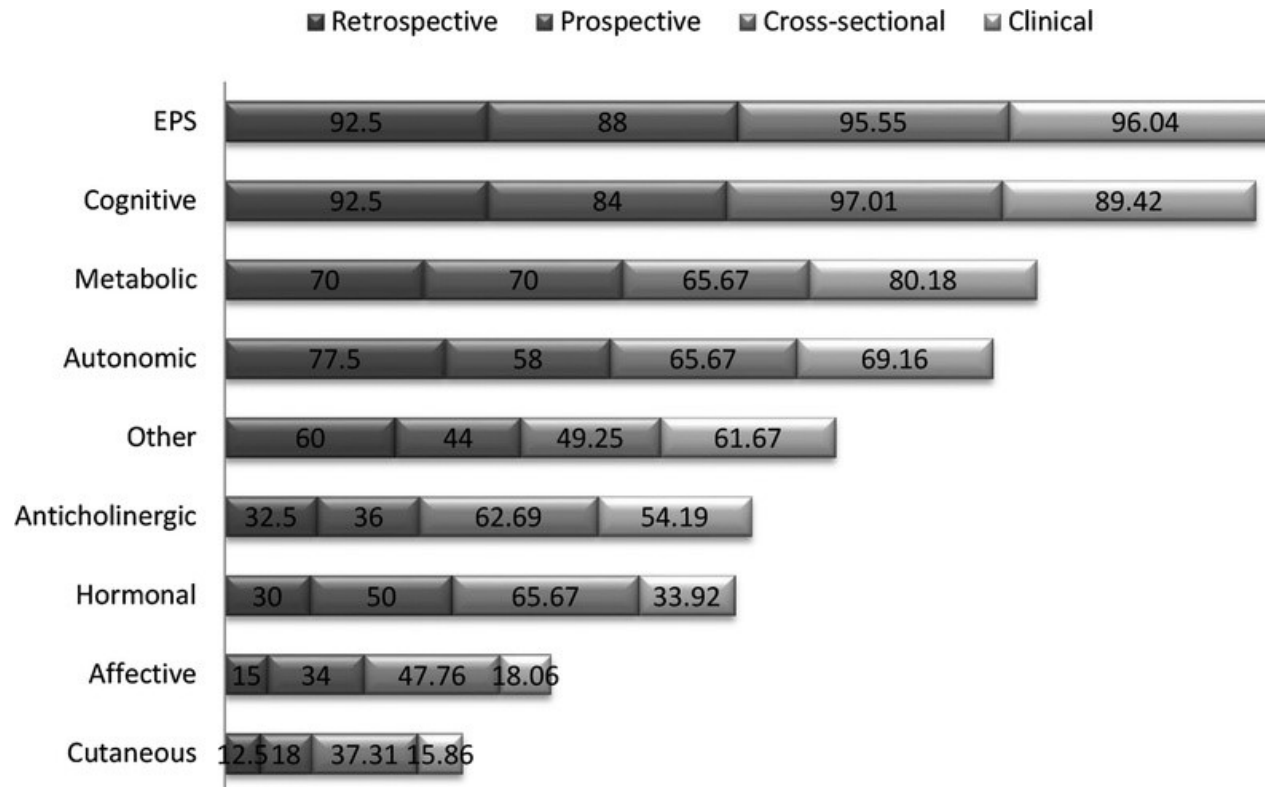




Voorbeeld: Histamine



Huidig onderzoek naar bijwerkingen



Longden E & Read J, *Clin Neuropharmacol* 2016

Subjectief welzijn & secundaire negatieve symptomen

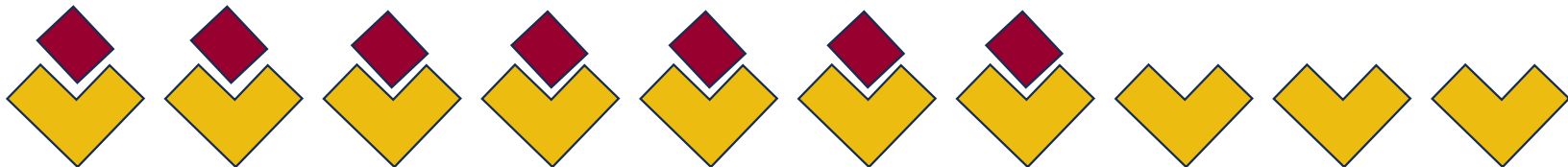
Vragenlijst: SWN-20

Instructie: Alle uitspraken hebben betrekking op de laatste 7 dagen. Geef door een rondje zwart te maken aan wat naar uw mening het meest bij u past.
Let op bij het invullen: Wanneer u een antwoord wilt corrigeren, geef dan door middel van een pijl (→) aan welk antwoord u bedoelt.

	Totaal niet	Heel weinig	Weinig	Duidelijk	Sterk	Zeer sterk
1. Ik voel me machteloos en heb geen controle over mijzelf.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Ik voel me prettig in mijn lichaam.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Denken kost me weinig moeite.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Ik heb geen hoop en zie de toekomst donker in.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Mijn lichaam voelt vertrouwd aan.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Ik voel me erg geremd om mensen aan te spreken en contact met ze te maken.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Ik heb veel ideeën en heb een grote fantasie.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Subjectief welzijn

- Achteruitgang SWN bij **>70%** bezetting van D₂ receptoren
- Relevant voor therapietrouw en remissie-% na 5 jaar



Secundaire negatieve symptomen

- 2^e a.g.v. 1^e symptomen of de behandeling ervan
- relatief **weinig onderzocht** maar wel **invalidierend**



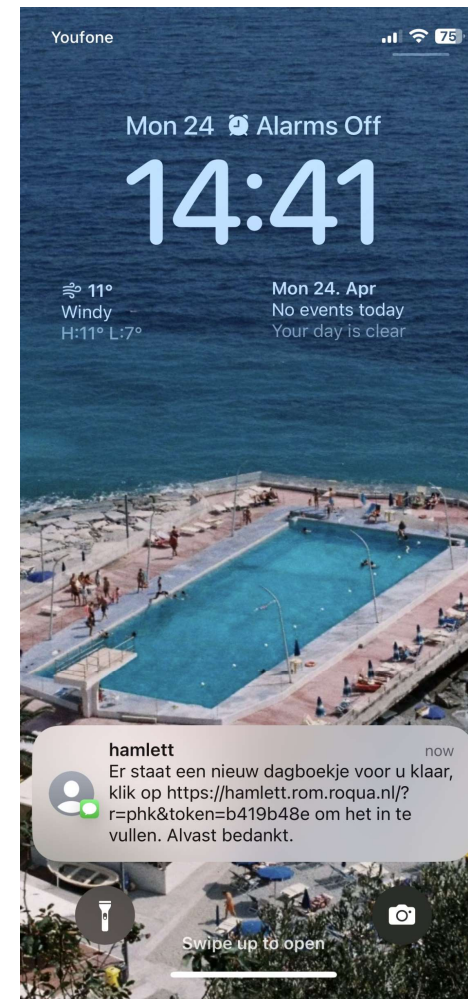
Antipsychoticbijwerkingen in het dagelijks leven na een 1^e psychose



- Rekrutering in bijna heel NL
- Inclusiecriteria
 - 16-60 jaar oud
 - Symptomatische remissie van 1^e psychose sinds 3-6 maanden
 - Geen gevaar en/of Wvggz tijdens 1^e psychose
- **Add-on dagboekstudie**

Ecological Momentary Assessment

- 10 semi-toevallige momenten/dag
- 8 dagen
- Tijdblokken van 1:20 uur
- 37 vragen
- Powered by RoQua



14:41

hamlett >

Text Message
Today 14:41

Er staat een nieuw dagboekje voor u klaar, klik op <https://hamlett.rom.roqua.nl/?r=phk&token=b419b48e> om het in te vullen. Alvast bedankt.

Text Message

Q W E R T Y U I O P
A S D F G H J K L
Z X C V B N M
spatie return

14:42
Messages

Dagboekmeting

Ik voel me opgewekt

helemaal niet heel erg

Ik voel me angstig

helemaal niet heel erg

Ik voel me moe

helemaal niet heel erg

Ik voel me tevreden

helemaal niet heel erg

AA hamlett.rom.roqua.nl

14:44
Messages

- Vader / moeder / broer / zus (die bij mij in huis wonen)
- Huisgenoot (geen familie)
- Familiedid (dat niet bij mij in huis woont)
- Vriend / kennis
- Collega / klasgenoot
- Hulpverlener
- Onbekenden

Sinds de vorige meting heb ik zelf initiatief genomen tot sociaal contact (bijv. praatje maken)

helemaal niet heel veel

Sinds de vorige meting was ik liever meer in gezelschap geweest

helemaal niet heel erg

Stap 4 van 4

← Terug Klaar →

Download als PDF

AA hamlett.rom.roqua.nl

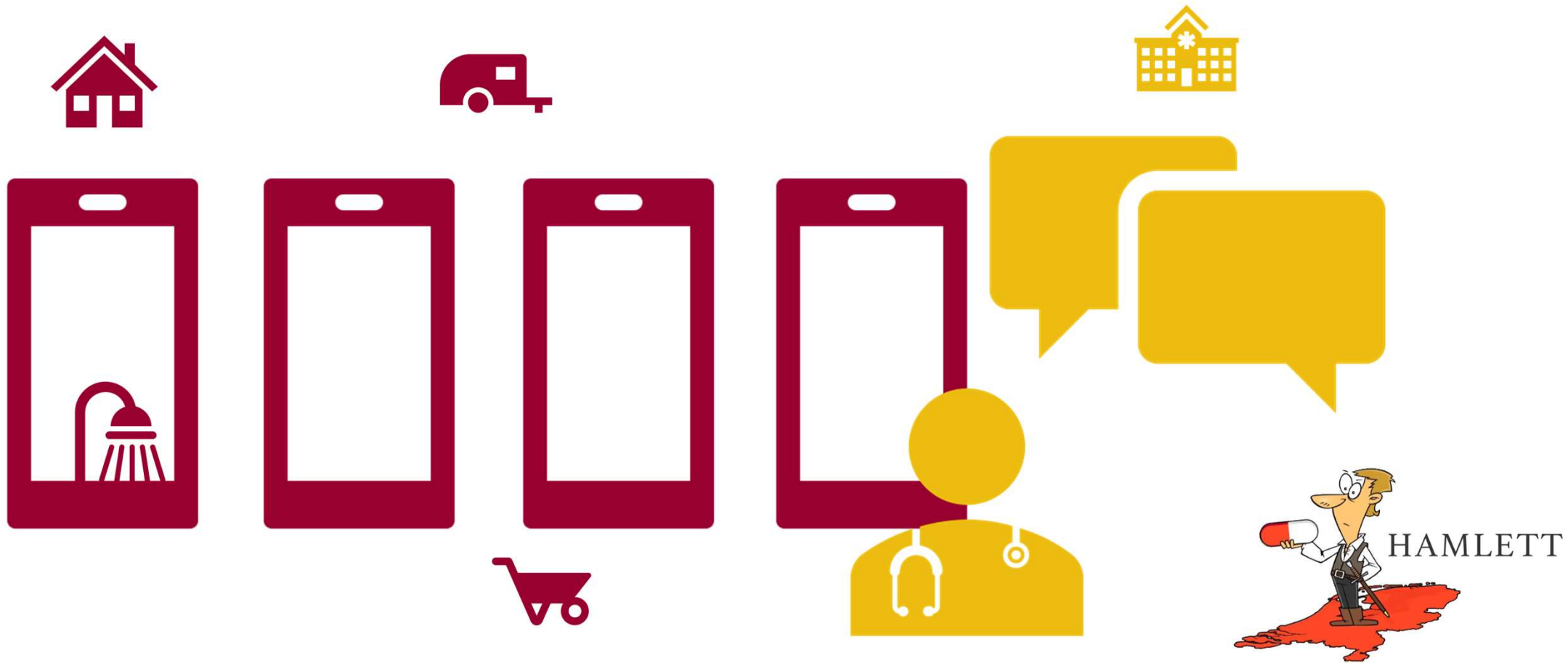
14:44
Messages

RoQua

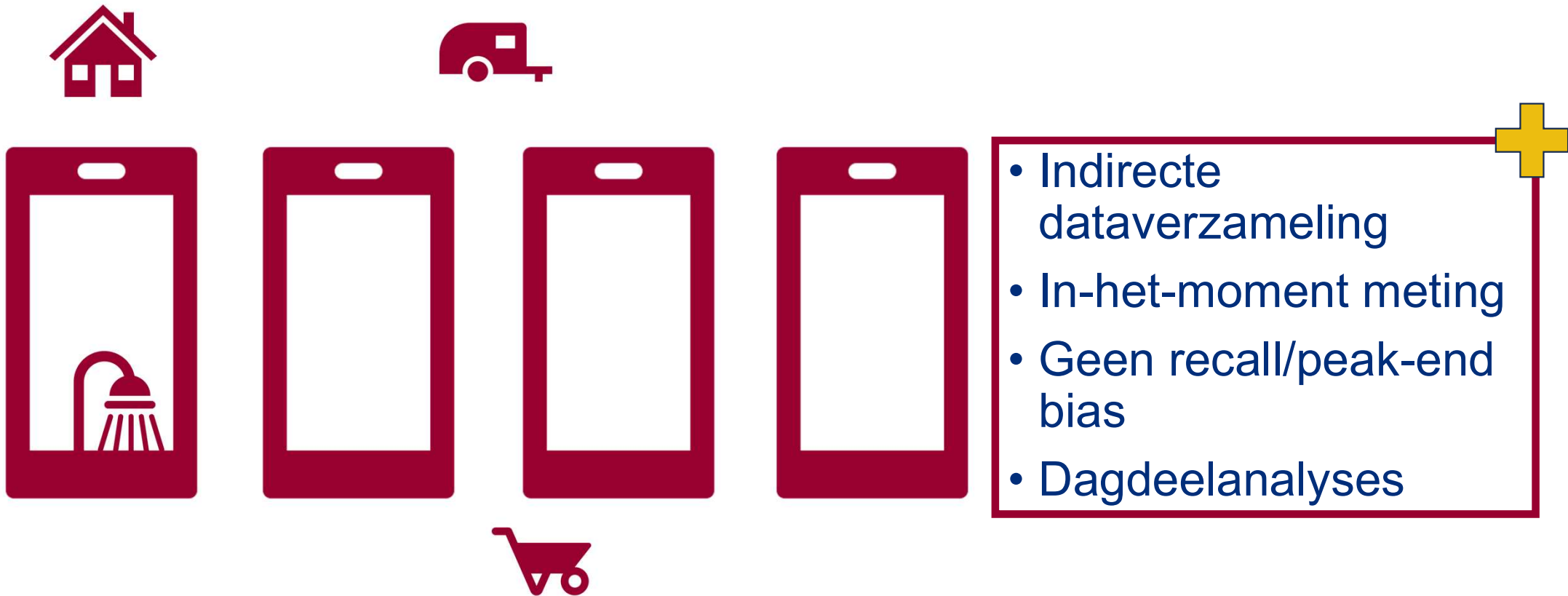
Wij danken u voor het invullen van de vragenlijsten. U bent nu uitgelogd.

AA hamlett.rom.roqua.nl

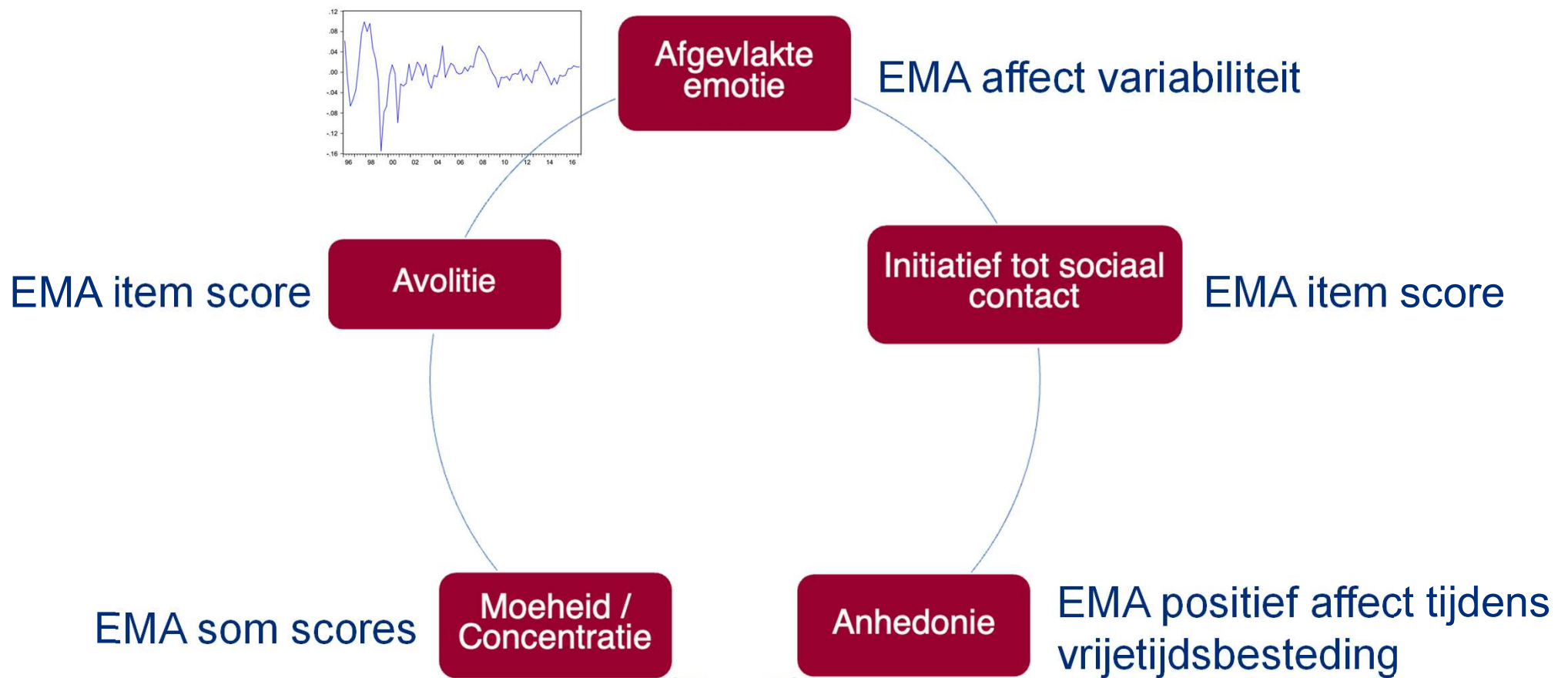
EMA versus klinische vragenlijsten



EMA versus klinische vragenlijsten



Psychologische bijwerkingen in het dagelijks leven



Medicatie-indeling o.b.v. D₂ werking

Antagonist met lage receptoraffiniteit ($K_i > 20$)

olanzapine, quetiapine

Antagonist met hoge receptoraffiniteit ($K_i < 20$)

haloperidol, risperidon, amisulpride

Partiële agonist

aripiprazol, brexpiprazol

Medicatie-indeling o.b.v. H₁ werking

Antagonist met lage receptoraffiniteit ($K_i > 20$)

haloperidol, amisulpride , aripiprazol, brexpiprazol

Antagonist met hoge receptoraffiniteit ($K_i < 20$)

olanzapine, quetiapine, risperidon

Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia

Stefan Leucht , M.D., Alessio Crippa, Ph.D., Spyridon Sifakis, M.D., Maxine X. Patel, M.D., Nicola Orsini, Ph.D., John M. Davis, M.D.

Published Online: 16 Dec 2019 | <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010034>

Dosering & D_2 receptorbezzetting

Estimating Dopamine D_2 Receptor Occupancy for Doses of 8 Antipsychotics

A Meta-Analysis

Irene M. Lako, PhD,*† Edwin R. van den Heuvel, PhD,‡ Henrikus Knegtering, MD, PhD,†§
Richard Bruggeman, MD, PhD,*†|| and Katja Taxis, PhD*

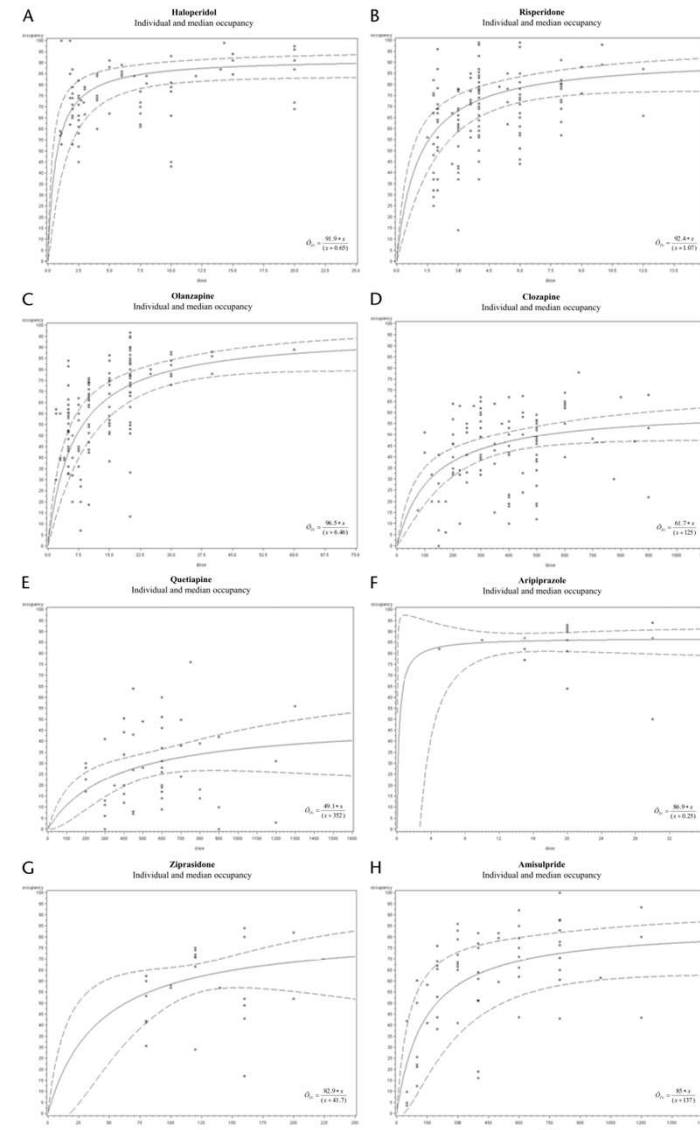
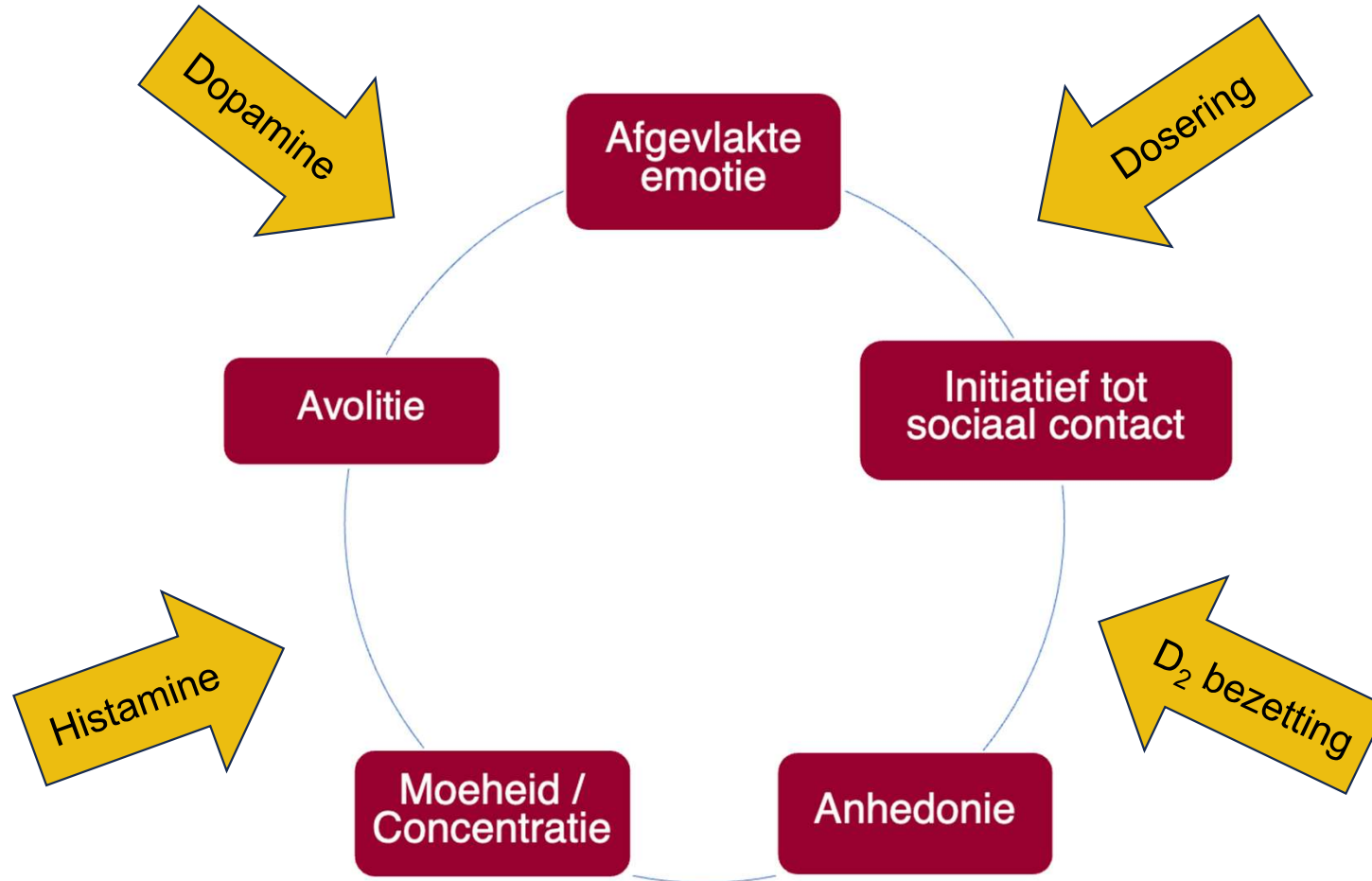


FIGURE 1. Individual occupancies and Michaelis-Menten curves describing dopamine D_2 receptor occupancy for haloperidol (A), risperidone (B), olanzapine (C), clozapine (D), quetiapine (E), aripiprazole (F), ziprasidone (G), and amisulpride (H). The median D_2 receptor occupancy (O_{D_2}) can be estimated by entering antipsychotic dose (x) in the function $O_{D_2}(x) = E_{max} * x / (x + EC_{50})$; see also Table 1.

Hypotheses



Studiepopulatie

Age, Mean (Standard Deviation), M (SD)	28.4 (9.7)
Gender, Frequency (Percentage), N (%)	
Female	21 (37.5)
Male	35 (62.5)
Substance use in the past month, N (%)	
Tobacco	19 (33.9)
Cannabis*	8 (14.8)
Subjective wellbeing at baseline (SWN-20), M (SD)	64.7 (5.4)
Antipsychotic medication	
Dosage in mg/d of olanzapine equivalents, M (SD)	9.1 (4.8)
Estimated D₂ receptor-occupancy in %, M (SD)	59.8 (20.3)
Medication group, N (%)	
D ₂ – high receptor affinity	14 (25.0)
D ₂ – low receptor affinity	27 (48.2)
D ₂ – partial agonism	15 (26.8)
H ₁ – high receptor affinity	35 (62.5)
H ₁ – low receptor affinity	21 (37.5)

Age, Mean (Standard Deviation), M (SD)	28.4 (9.7)
Gender, Frequency (Percentage), N (%)	
Female	21 (37.5)
Male	35 (62.5)

Antipsychotic medication	
Dosage in mg/d of olanzapine equivalents, M (SD)	9.1 (4.8)
Estimated D₂ receptor-occupancy in %, M (SD)	59.8 (20.3)
Medication group, N (%)	
D₂ – high receptor affinity	14 (25.0)
D₂ – low receptor affinity	27 (48.2)
D₂ – partial agonism	15 (26.8)
H₁ – high receptor affinity	35 (62.5)
H₁ – low receptor affinity	21 (37.5)

EMA gegevens

Invulpercentage per dagdeel



In totaal **3.005** ingevulde vragenlijsten



umcg



Stapsgewijze regressieanalyses

Multilevel mixed-effects lineaire regressieanalyses (MLE)

Uitkomsten: momentane psychologische bijwerkingen

Voorspellers: type (D_2/H_1) en dosering van antipsychoticum, D_2 receptorbezetting

Covariaten: leeftijd, geslacht, tabak en cannabis gebruik, ernst FEP symptomen

Bevindingen

	Coefficient Beta (B) [95% Confidence Interval (CI)]					
	PA variability	NA variability	Initiative of social contact	Avolition	Tiredness and concentration	Anhedonia
Dosage	0.23 [0.04; 0.42]	0.02 [-0.17; 0.22]	0.13 [-0.96; 1.21]	-0.70 [-1.60; 0.20]	-0.34 [-1.34; 0.66]	-1.12 [-1.99; -0.25]
<u>D₂ group</u>						
High affinity	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Low affinity	-0.61 [-2.19; 0.97]	-1.03 [-3.24; 1.18]	-4.46 [-16.51; 7.59]	-4.21 [-14.35; 5.94]	0.17 [-10.37; 10.73]	10.68 [1.23; 20.14]
Partial agonist	-1.47 [-3.33; 0.39]	-0.82 [-3.50; 1.85]	-6.06 [-18.36; 6.24]	-1.79 [-13.79; 10.22]	1.73 [-12.74; 16.21]	13.40 [2.95; 23.86]
D₂ occupancy*	0.02 [-0.03; 0.06]	0.02 [-0.02; 0.07]	0.11 [-0.15; 0.38]	0.04 [-0.19; 0.26]	0.20 [-0.01; 0.40]	-0.03 [-0.25; 0.20]
<u>H₁ group</u>						
High affinity	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Low affinity	0.35 [-1.54; 2.25]	0.65 [-1.38; 2.69]	0.20 [-11.27; 11.67]	-1.32 [-11.12; 8.48]	1.75 [-9.34; 12.84]	-3.18 [-12.42; 6.07]

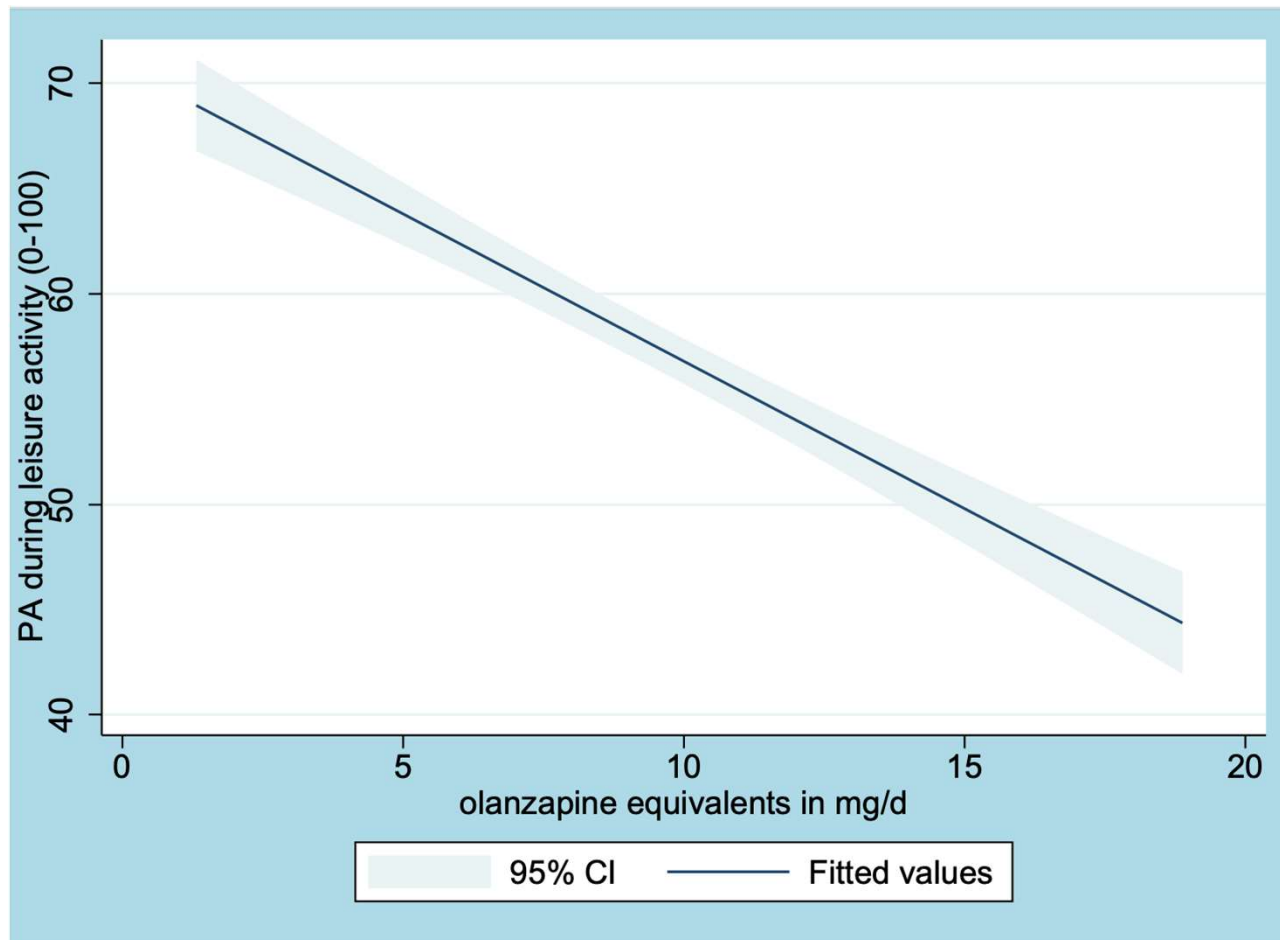
Bevindingen

	Coefficient Beta (B) [95% Confidence Interval (CI)]					
	PA variability	NA variability	Initiative of social contact	Avolition	Tiredness and concentration	Anhedonia
Dosage	0.23 [0.04; 0.42]	0.02 [-0.17; 0.22]	0.13 [-0.96; 1.21]	-0.70 [-1.60; 0.20]	-0.34 [-1.34; 0.66]	-1.12 [-1.99; -0.25]
<u>D₂ group</u>						
High affinity	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Low affinity	-0.61 [-2.19; 0.97]	-1.03 [-3.24; 1.18]	-4.46 [-16.51; 7.59]	-4.21 [-14.35; 5.94]	0.17 [-10.37; 10.73]	10.68 [1.23; 20.14]
Partial agonist	-1.47 [-3.33; 0.39]	-0.82 [-3.50; 1.85]	-6.06 [-18.36; 6.24]	-1.79 [-13.79; 10.22]	1.73 [-12.74; 16.21]	13.40 [2.95; 23.86]
D₂ occupancy*	0.02 [-0.03; 0.06]	0.02 [-0.02; 0.07]	0.11 [-0.15; 0.38]	0.04 [-0.19; 0.26]	0.20 [-0.01; 0.40]	-0.03 [-0.25; 0.20]
<u>H₁ group</u>						
High affinity	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Low affinity	0.35 [-1.54; 2.25]	0.65 [-1.38; 2.69]	0.20 [-11.27; 11.67]	-1.32 [-11.12; 8.48]	1.75 [-9.34; 12.84]	-3.18 [-12.42; 6.07]

Bevindingen

	Coefficient Beta (B) [95% Confidence Interval (CI)]					
	PA variability	NA variability	Initiative of social contact	Avolition	Tiredness and concentration	Anhedonia
Dosage	0.23 [0.04; 0.42]	0.02 [-0.17; 0.22]	0.13 [-0.96; 1.21]	-0.70 [-1.60; 0.20]	-0.34 [-1.34; 0.66]	-1.12 [-1.99; -0.25]
<u>D₂ group</u>						
High affinity	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Low affinity	-0.61 [-2.19; 0.97]	-1.03 [-3.24; 1.18]	-4.46 [-16.51; 7.59]	-4.21 [-14.35; 5.94]	0.17 [-10.37; 10.73]	10.68 [1.23; 20.14]
Partial agonist	-1.47 [-3.33; 0.39]	-0.82 [-3.50; 1.85]	-6.06 [-18.36; 6.24]	-1.79 [-13.79; 10.22]	1.73 [-12.74; 16.21]	13.40 [2.95; 23.86]
D₂ occupancy*	0.02 [-0.03; 0.06]	0.02 [-0.02; 0.07]	0.11 [-0.15; 0.38]	0.04 [-0.19; 0.26]	0.20 [-0.01; 0.40]	-0.03 [-0.25; 0.20]
<u>H₁ group</u>						
High affinity	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Low affinity	0.35 [-1.54; 2.25]	0.65 [-1.38; 2.69]	0.20 [-11.27; 11.67]	-1.32 [-11.12; 8.48]	1.75 [-9.34; 12.84]	-3.18 [-12.42; 6.07]

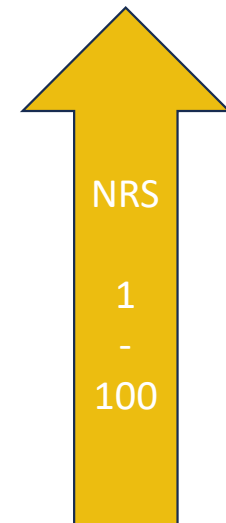
Anhedonie en dosering



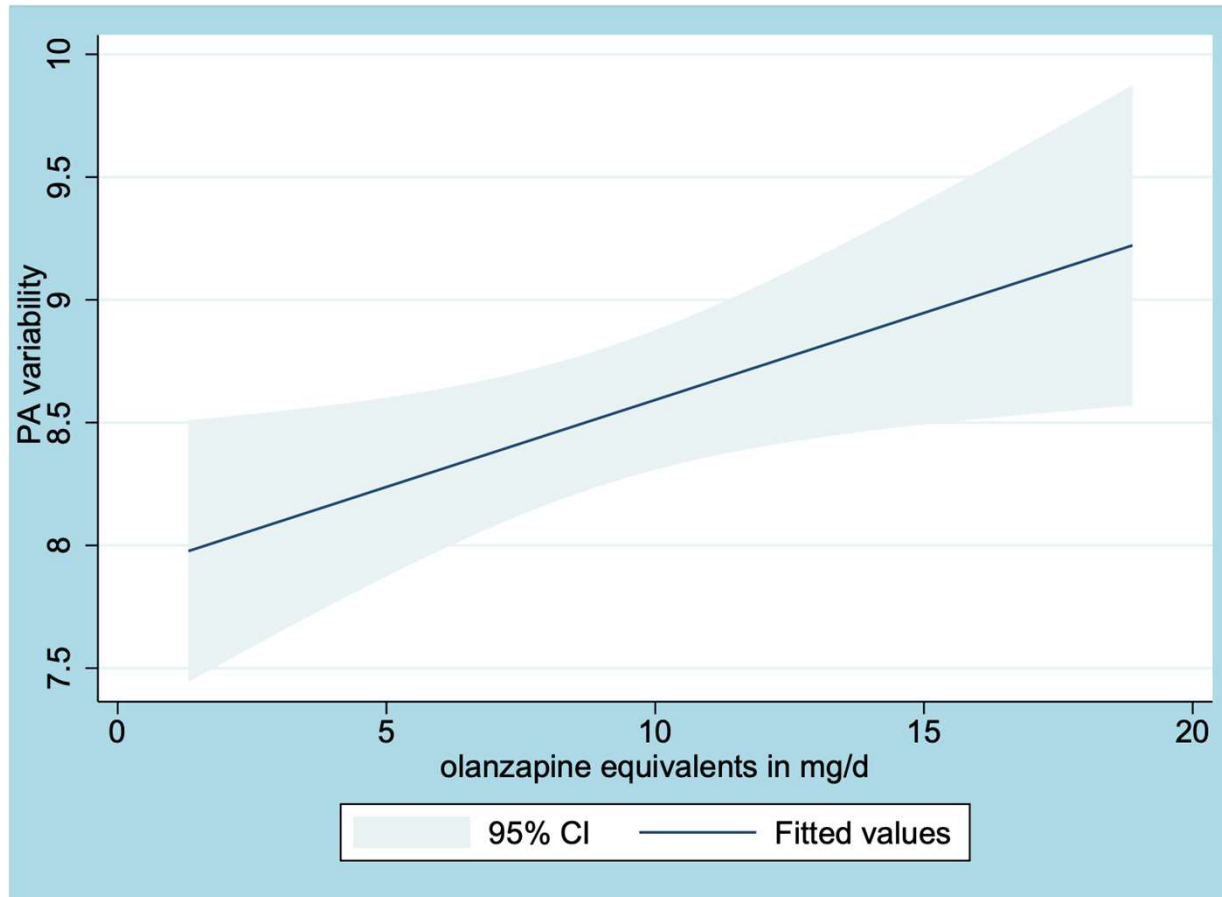
Anhedonie en D₂ werking

haloperidol, risperidon, amisulpride
olanzapine, quetiapine
aripiprazol, brexpiprazol

	Anhedonia
Dosage	-1.12 [-1.99; -0.25]
<u>D₂ group</u>	
High affinity	Reference
Low affinity	10.68 [1.23; 20.14]
Partial agonist	13.40 [2.95; 23.86]

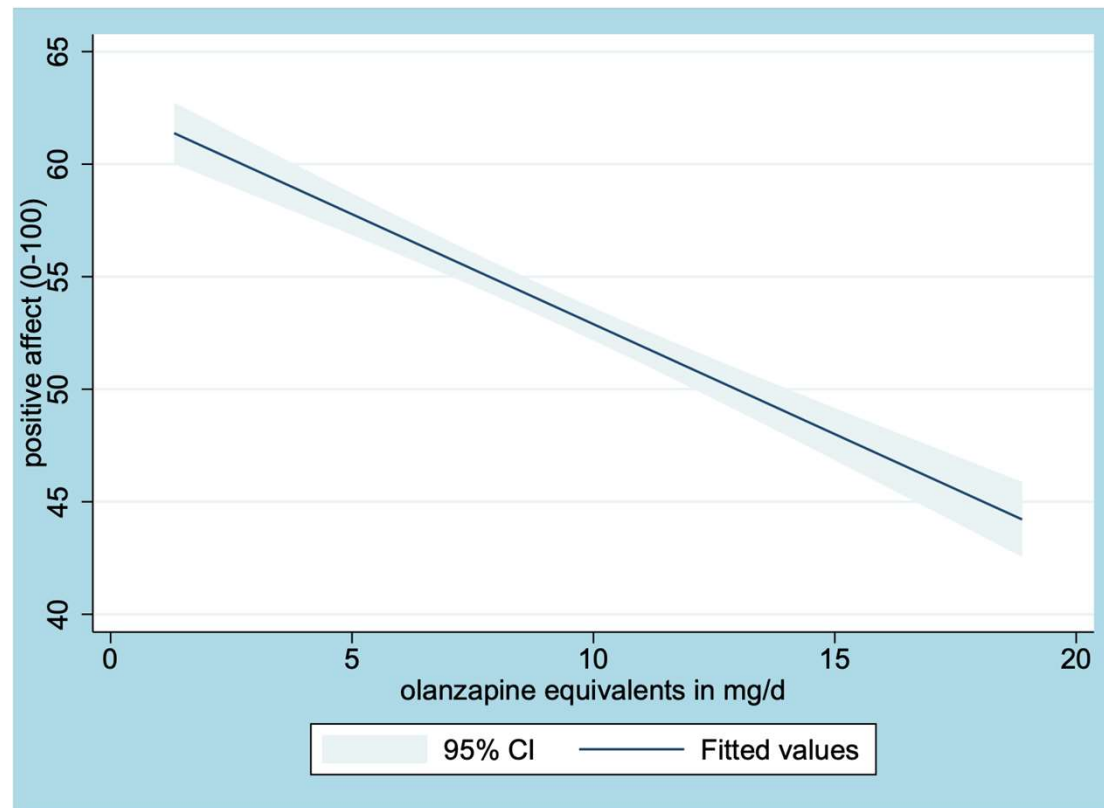


Positief affect variabiliteit en dosering



Post-hoc: Positief affect en dosering

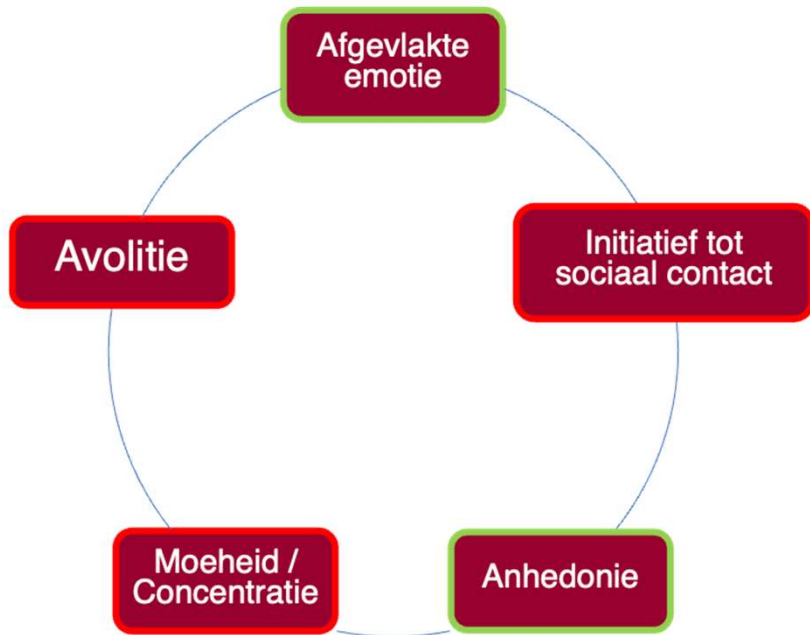
N.B. niet statistisch significant bij $\alpha = 0,05$



Studiebeperkingen

- Confounding by indication niet uitgesloten
- Klinische relevantie?
- Cross-sectionele associaties
- Selecte groep patiënten, die aan HAMLETT en EMA meedoen

Gevolgtrekkingen



In het dagelijks leven na een 1e psychose kunnen **hoge doseringen en sterk D₂ antagonisme** gepaard gaan met **affectieve bijwerkingen** zoals anhedonie.

Sedatie-/motivatiegerelateerde bijwerkingen blijken **geen verband** te houden met dosering en type antipsychoticum in deze ziektefase.

Toekomstperspectief

Aanleiding tot meer onderzoek



Toekomstperspectief

JOURNAL ARTICLE

Addressing the Evidence to Practice Gap: What to Expect From International Antipsychotic Dose Reduction Studies in the Tapering Anti-Psychotics and Evaluating Recovery Consortium FREE

Sanne Koops ✉, Kelly Allott, Lieuwe de Haan, Eric Chen, Christy Hui, Eoin Killackey, Maria Long, Joanna Moncrieff, Iris Sommer, Anne Emilie Stürup ... [Show more](#)

[Author Notes](#)

Schizophrenia Bulletin, Volume 50, Issue 1, January 2024, Pages 5–8,

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbad112>

Published: 25 August 2023



- N = 235 deelnemers met recidiverende niet-affectieve psychotische stoornis

Terugval-% na 2 jaar

Afbouwen 25%

Onderhoud 13%

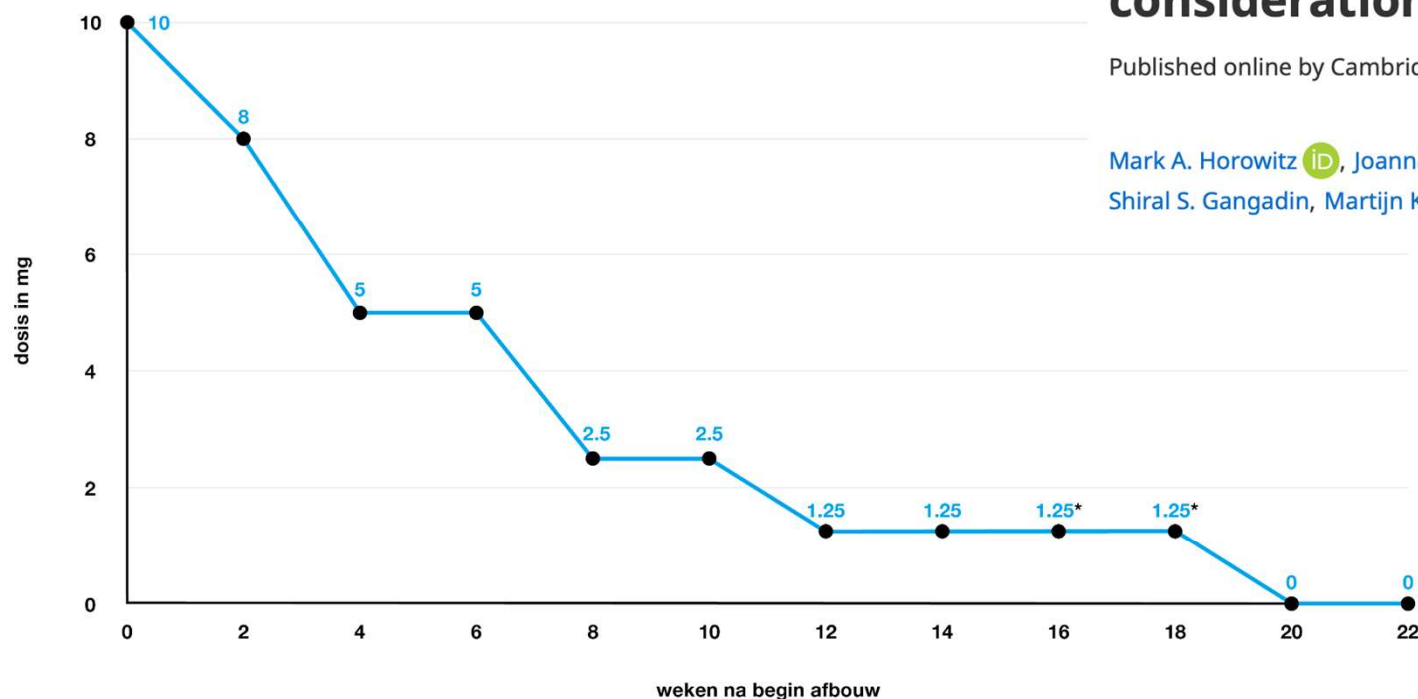
Sociaal functioneren na 2 jaar
geen verschil

De patiënt, die (toch) gaat afbouwen

Tapering antipsychotic medication: practical considerations

Published online by Cambridge University Press: 20 September 2021

Mark A. Horowitz , Joanna Moncrieff , Lieuwe de Haan , Jan P.A.M. Bogers, Shiral S. Gangadin, Martijn Kikkert , Wim Veling  and Iris E. C. Sommer 



HAMLETT afbouwgid



Figuur 2
Hyperbool afbouwschema voor aripiprazol

Dit afbouwschema is gebaseerd op het schema voor olanzapine zoals voorgesteld in de HAMLETT-afbouwgid. Het afbouwschema is opgesteld vanaf 10 mg/dag oraal.* Deze dosis om de dag nemen.



Hartelijk dank!

m.djordjevic@umcg.nl



umcg

RGOC

Oranjewoud



14-03-2024



HAMLETT
to continue or not to continue...