

Psychofarmacologie en Farmacotherapie van Schizofrenie

Eerste editie © 2025 JK Beugelink
ISBN: 9789465203041
Uitgever: Brave New Books, Rotterdam |
www.bravenewbooks.nl

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door druk, fotokopie, microfilm, internet of welke wijze dan ook zonder schriftelijke toestemming van de uitgever.

Jan Beugelink

Psychofarmacologie en Farmacotherapie van Schizofrenie

Eerste editie

Inhoud

1. Inleiding	7
2. De ziekte schizofrenie. Symptomen	9
3. Schizofreniehypothesen	14
4. Etiologische factoren van schizofrenie	22
5. Psychofarmacologie en farmacotherapie	25
6. Antipsychotica (vroegge ontwikkelingen)	26
7. Antipsychotica (conventioneel, typisch)	28
8. Antipsychotica (atypisch)	48
9. Antipsychotica (toekomstperspectieven)	77
10. Adjuvante therapieën	97
11. Niet-farmacologische therapieën	138
12. Epiloog	140
13. Referenties	142
14. Verantwoording	162
15. Over de auteur	162

1. Inleiding



De hierboven getoonde afbeelding stelt een artificial intelligence (AI) interpretatie voor van het thema schizofrenie. Het geeft een goede indruk van de verscheurdheid en chaos die deze ziekte met zich mee kan brengen.

In dit boek wordt inzicht verschaft in de psychofarmacologie en de farmacotherapie van de antipsychotica, de belangrijkste therapie voor schizofrenie, de ziekte, die omstreden is door de met ziekte beladen naam. Tegenwoordig wordt het ook wel psychosegevoeligheidssyndroom genoemd. Een andere

naam verandert niets aan het lijden dat ermee gepaard gaat.

De geschetste en beschreven ontwikkeling in de psychofarmacologie en farmacotherapie heeft de afgelopen 7 decennia een enorme impact gehad op het leven van patiënten en familieleden.

Waar in vroegere eeuwen een sfeer van bederf en verrotting rond deze ziekte hing, is het beeld van deze ziekte de afgelopen 60 jaar enorm veranderd door de speciale medicijnen, die antipsychotica zijn.

Toenemende kennis over de psychofarmacologie van antipsychotica ging gepaard met een toename van kennis over de aard en achtergrond van de ziekte schizofrenie.

In dit boek wordt in de eerste plaats de ziekte schizofrenie beschreven vanuit een farmaceutische invalshoek, met onder anderen de symptomatologie, de bekende schizofreniehypothesen en de etiologie van deze mentale ziekte. Vervolgens worden de psychofarmacologie en farmacotherapie van de antipsychotica beschreven (vroeg ontwikkelingen, conventionele antipsychotica, atypische antipsychotica en toekomstige ontwikkelingen). Ook wordt de ontwikkeling van adjuvante behandelingsopties beschreven. Eveneens worden niet-farmacologische behandelopties kort genoemd. Hierna volgen enkele concluding remarks. Dit boek geeft inzicht in de chemie, psychofarmacologie en farmacotherapie van antipsychotica en ook in de symptomatologie, achtergronden, oorzaken en behandeling van schizofrenie.

2. De ziekte schizofrenie. Symptomen

Symptomen van schizofrenie kunnen zeer ernstig zijn. Hieronder volgt een lijst van mogelijke symptomen die in verschillende mate kunnen optreden bij schizofrenie, een complexe ziekte, zoveel is duidelijk. Het is ook mogelijk dat bepaalde symptomen afwezig zijn. Sommige (groepen van) symptomen kunnen opvallend zijn bij een patiënt. Schizofrenie symptomen kunnen worden gescoord volgens de PANSS. PANSS staat voor Positive And Negative Syndrome Scale. Vanwege het wisselende beeld, variaties in mogelijke toename van PANSS (van mild tot ernstig), wordt schizofrenie vaak niet als een ziekte beschouwd, maar als een groep verwante ziekten (een syndroom). Antipsychotica kunnen PANSS-scores aanzienlijk verlagen tot normaal (PANSS-scores 1 tot 2 (afwezig tot minimaal) per item), wat wordt weerspiegeld in klinische remissie tot klinisch herstel. Bepaalde antipsychotica kunnen met name bepaalde symptomen normaliseren, dus het is belangrijk om een optimale behandeling te vinden, die betrekking heeft op de specifieke symptomatologie. Nauwkeurige diagnose en nauwkeurige keuze van het antipsychoticum zijn daarom vereist. Dit is het werk van gekwalificeerde psychiaters.

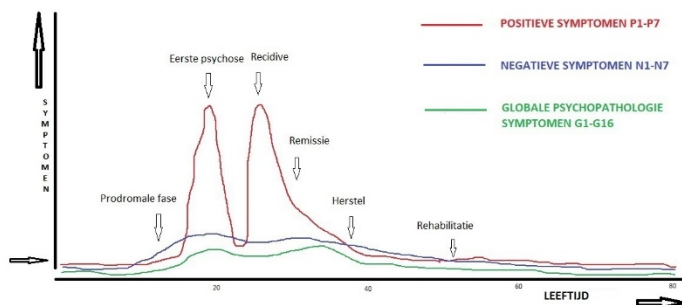
Positieve subschaal: P1 Waanvoorstellingen P2 Conceptuele desorganisatie P3 Hallucinaties P4 Opwinding P5 Grootheidswaan P6 Achterdocht P7 Vijandigheid Negatieve subschaal: N1 Afgestompt gevoel N2 Emotionele teruggetrokkenheid N3 Weinig contact N4 Apathische sociale teruggetrokkenheid N5 Moeilijk abstract kunnen denken N6 Gebrek aan spontaniteit en conversabiliteit N7 Stereotyp denkpatroon	Subschaal voor globale psychopathologie: G1 Somatische bezorgdheid G2 Angst G3 Schuldgevoelens G4 Spanning G5 Maniërisme en poses G6 Depressie G7 Motorische retardatie G8 Gebrek aan samenwerking G9 Ongewone gedachte-inhoud G10 Desoriëntatie G11 Aandachtsstoornissen G12 Zwak oordeel en inzicht G13 Gestoorde wilskracht G14 Zwakke beheersing van de impulsen G15 Dwanggedachten G16 Verminderde sociale betrokkenheid
---	--

Dit zijn de items die worden geregistreerd in de PANSS-symptoomscore. De symptomen kunnen worden onderverdeeld in positieve, negatieve en globale psychopathologische symptomen. De items worden gescoord op een schaal met de waarden 1 (afwezig) tot 2 (minimaal), 3 (licht), 4 (matig), 5 (matig ernstig), 6 (ernstig) tot 7 (extreem). Alle waarden (P1-P7, N1-N7 en G1-G16) vormen samen de Total PANSS-score (minimaal 30, maximaal 210). De SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) is een subschaal voor positieve symptomen, de SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) voor de negatieve symptomen. De PANSS Global meet de globale psychopathologische symptomen. De mogelijke scores 1-7 geven aan dat er totaal verschillende presentaties en gradaties van ernst en variaties in de ziekte mogelijk zijn. Ook hoeven niet alle hierboven genoemde items hoger te scoren. Hoe meer recidieven, hoe moeilijker het is om de PANSS-scores weer naar beneden te

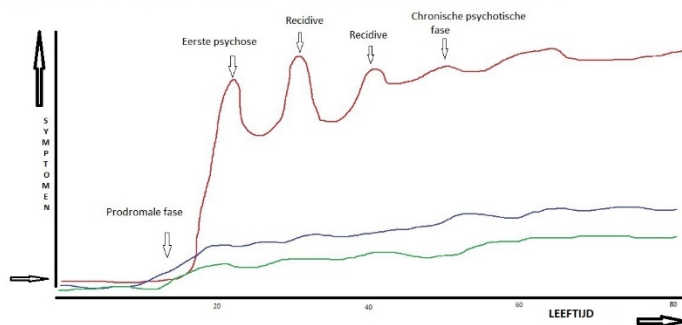
krijgen. Dit gaat langer duren of zal zelfs niet meer gebeuren.

Grafische weergave van een typisch verloop van de ziekte schizofrenie bij een responder en bij therapie-resistente schizofrenie (ongeveer 20% van de gevallen):

Typisch verloop schizofrenie - responder



Typisch verloop schizofrenie - therapieresistente schizofrenie



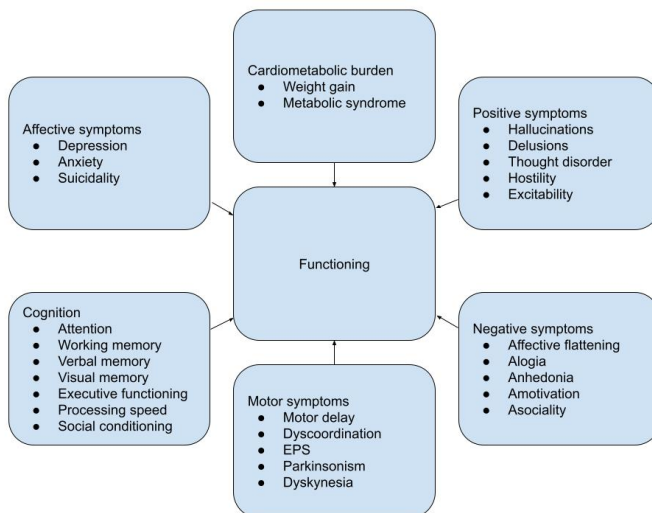
De affectieve symptomen en cognitieve symptomen worden meegeteld onder de globale

psychopathologische symptomen. Antipsychotica zullen zeker de scores naar beneden brengen en vooral de toestand van de patiënt verbeteren. De conventionele antipsychotica bestrijden de positieve symptomen goed. De atypische antipsychotica doen dit ook en hebben bovendien enige werkzaamheid bij de negatieve, affectieve en cognitieve symptomen.

Adjuvante therapieën kunnen een bijkomend effect hebben op de vermindering van symptomen. Na verloop van tijd kunnen de symptoomscores verder dalen. Ook niet-medicamenteuze behandelmogelijkheden kunnen hier een bijdrage aan leveren. Het verlagen van symptoomscores met antipsychotica draagt significant bij aan de kwaliteit van leven van patiënten en hun naasten. Goede antipsychotica en therapieën zijn van groot belang. Schizofrenie is een veel voorkomende ziekte en is meestal redelijk goed te behandelen met medicijnen. Naast remissie en herstel zijn sociale en beroepsrehabilitatie initiële behandeldoelen.

Zowel de klinische symptomen van schizofrenie als comorbide factoren hebben een prominente invloed op het functioneren in sociale contacten en werk. Dit kan het vermogen om voor zichzelf te zorgen in gevaar brengen. Door een effectieve behandeling van de symptomen van de ziekte kan op deze gebieden veel worden gewonnen. De afwezigheid van bepaalde symptomen en comorbide factoren is ook gunstig voor het beloop en de prognose van de ziekte. De negatieve en cognitieve symptomen zijn de belangrijkste markers voor de kwaliteit van leven van patiënten en bepalen het belangrijkste deel van de mate van invaliditeit. Hoe

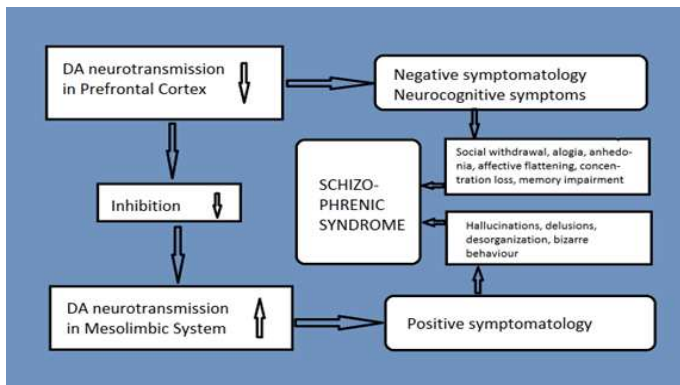
slechter de aanvankelijke 'baseline'-toestand was aan het begin van de behandeling, hoe langer en moeilijker de weg naar remissie, herstel en rehabilitatie zal zijn. Hoe eerder de behandeling wordt gestart, hoe beter dit is voor een goed resultaat. De effectieve behandeling van negatieve en cognitieve symptomen bevindt zich in de praktijk nog in de beginfase, maar er zijn de komende jaren ontwikkelingen te verwachten.



3. Schizofreniehypothesen

De belangrijkste hypothesen voor de achtergronden en oorzaken van schizofrenie zijn de dopaminehypothese van schizofrenie, de meer recente glutamaathypothese van schizofrenie en de kynureenzuurhypothese van schizofrenie. De conventionele en meeste atypische antipsychotica zijn ontwikkeld op basis van de dopaminehypothese van schizofrenie. Momenteel zijn er ook middelen ontwikkeld op basis van de glutamaathypothese van schizofrenie, die een meer volledige verklaring voor de ziekte geeft. De glutamaat hypothese wordt ook wel de NMDA receptor hypothese van schizofrenie genoemd. De kynureenzuurhypothese is een verdere uitwerking van de glutamaathypothese.

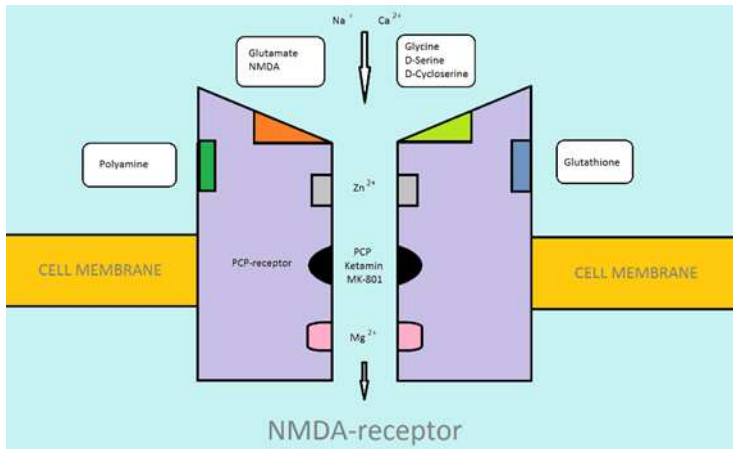
Dopamine:



Schizofrenie kan - in theorie - worden beschouwd als een complex van samengestelde effecten van enerzijds een verminderde dopaminerge neurotransmissie in de prefrontale cortex (PFC) en anderzijds een verhoogde dopaminerge neurotransmissie in het limbisch systeem, wat een indirect gevolg is van de verminderde neurotransmissie in de PFC, omdat de remming door de PFC van het limbische systeem in de hersenen zal worden verminderd onder invloed van de verminderde dopamine neurotransmissie in de PFC. Gevolgen zijn de positieve, negatieve en neurocognitieve symptomen, die allemaal kunnen voorkomen bij schizofrenie. Dit wordt de dopaminehypothese van schizofrenie genoemd. De Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) is een hulpmiddel voor het bepalen van de mate waarin deze symptomen optreden, om de effecten van behandelingen te identificeren en te kwantificeren. De resulterende disbalans zou worden veroorzaakt door onderliggende invloeden van glutamaterge neuronen. De 5-HT_{2A}-antagonistische eigenschappen van veel atypische antipsychotica bevorderen een toename van de DA-activiteit in de PFC, wat de ziekte gunstig beïnvloedt.

Tegenwoordig wordt gedacht dat psychotische symptomen hun oorsprong hebben in het associatieve striatum.

Glutamaat:



Hierboven is een vereenvoudigde schematische weergave van het NMDA-receptor weergegeven inclusief ionkanaal in de zenuwcel membraan. Er zijn verschillende zogenaamde bindingsplaatsen voor verschillende stoffen binnen de NMDA-receptor, zoals aangegeven, die allemaal de functie van de NMDA-receptor kunnen beïnvloeden. Volgens de glutamaathypothese van schizofrenie leidt hypofunctie van de NMDA-receptor tot de symptomen van schizofrenie. Deze hypofunctie kan op verschillende manieren worden gemoduleerd via de bindingsplaatsen. Binding van glutamaat en één van de andere liganden tegelijk is nodig voor een effect. Het is ook al lang bekend dat een ernstig magnesiumtekort (hypomagnesiëmie) kan leiden tot psychosen. Dit kan te maken hebben met de bindingsplaats op de NMDA-

receptor. Magnesium werkt ook als een natuurlijke positieve allosterische modulator op het NR2B-subtype van de NMDA-receptor. PCP is fencyclidine (Angel Dust), een zgn. street drug die een compleet beeld van schizofrenie kan oproepen (inclusief positieve, negatieve en neurocognitieve symptomen). Ketamine heeft een soortgelijk effect.

Deze stoffen worden ook gebruikt voor preklinische modellen van schizofrenie in het laboratorium. Speciale bindingsplaatsen voor deze schizofrenogene stoffen zijn aanwezig in het ionkanaal van de NMDA-receptor. Recent onderzoek heeft aangetoond dat in ongeveer 10% van de gevallen van schizofrenie antistoffen tegen de NMDA-receptor aanwezig zijn. Wat de precieze immuuncomplicaties hiervan zijn, is nog niet volledig opgehelderd, maar ook de antistoffen kunnen de oorzaak zijn van een hypo-functie van de NMDA-receptor. Als zodanig kan schizofrenie min of meer als een auto-immuunziekte worden beschouwd, en in sommige gevallen kan immuuntherapie een optie zijn. Er is ook sinds 2007 een ziekte bekend, Anti-NMDA receptor encefalitis, waarbij antilichamen voor de NMDA receptor een schizofrenieachtig beeld oproepen. In dat geval wordt op een andere manier behandeld.