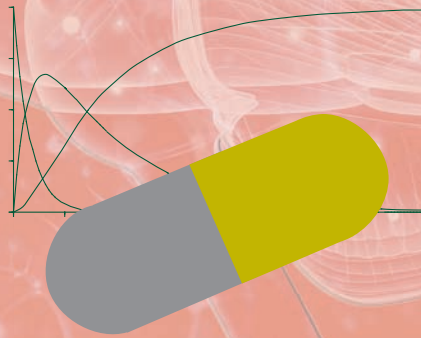


29^e Anselmus Colloquium

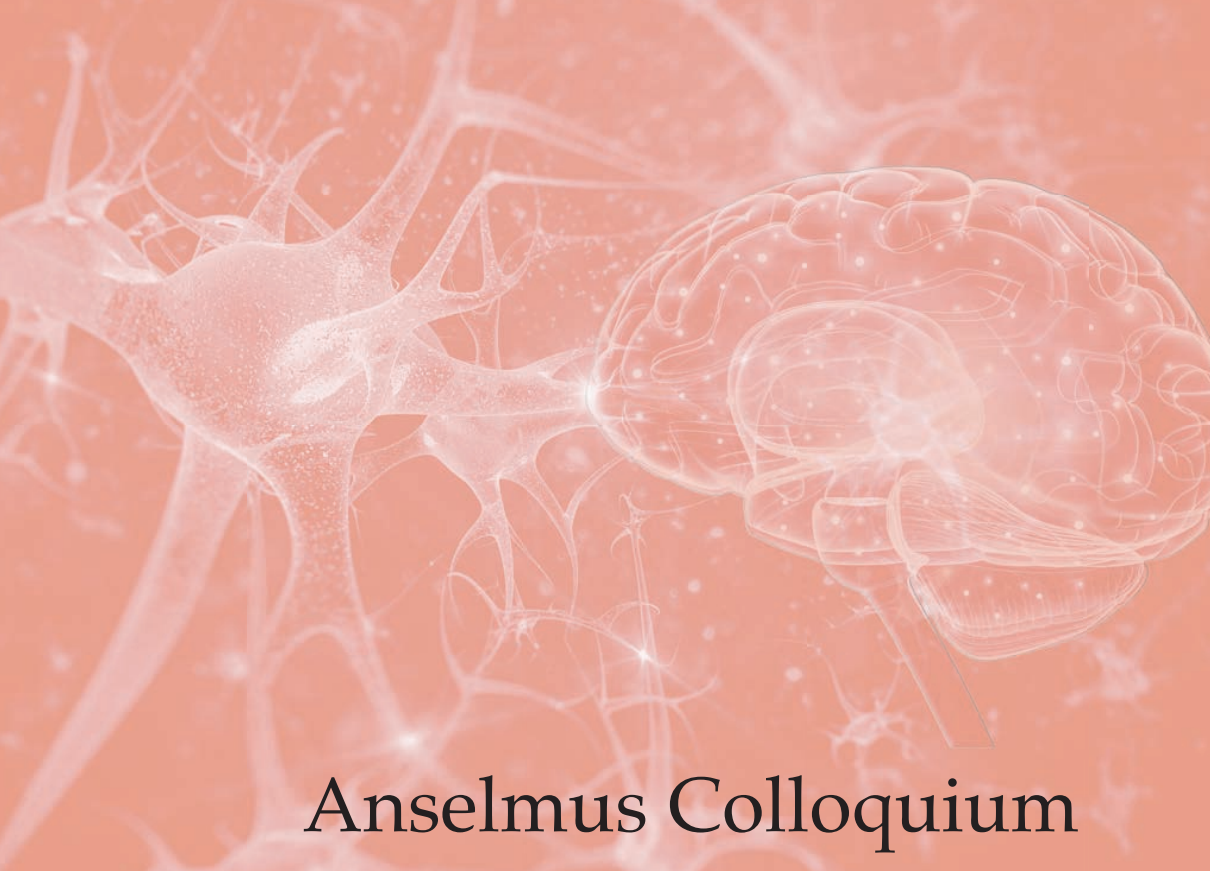
Altijd onrust in het hoofd

*Achtergrond en behandeling
van psychische aandoeningen*



stichting organisatie

Anselmus Colloquium



Anselmus Colloquium

Altijd onrust in het hoofd

achtergrond en behandeling van psychische aandoeningen

Samenstellers

AMI van Paassen en JJ Tukker

Anselmus

is de eerste apotheker in de Nederlanden wiens naam op schrift gevonden is. Hij kreeg in 1276 een werkruimte aangeboden van de toenmalige elect (een niet-gewijde bisschop) van Utrecht.

Bron: P van der Wielen. Pharm. Weekbl 71: 715-718 (1934)

De Stichting Organisatie Anselmus Colloquium

stelt zich tot doel het jaarlijks organiseren van een themadag over een farmaceutisch-technologisch onderwerp en dit te belichten vanuit een therapeutische invalshoek.

Zie ook: www.anselmuscoolloquium.org

Het organisatiecomité voor de themadagen bestaat uit:

dr EJ van Hoogdalem	PRA Health Sciences
EML Jansen, MSc	Tiofarma bv
dr RW Kalicharan	UMC Utrecht
dr C Oussoren	Universiteit Utrecht
drs AMI van Paassen	HAL Allergy bv
dr JJ Tukker	Pharmedia

Altijd onrust in het hoofd

achtergrond en behandeling van psychische aandoeningen

Samenstellers: Van Paassen, Lex MI/ Tukker, Josef J

Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium (2017)

Met lit. opg.

ISBN/EAN 978-90-73520-28-8

Niets uit deze uitgave mag worden overgenomen op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van de auteursrechthouder

Houten, september 2017

Lay-out en druk Gildeprint Enschede

Omslagontwerp studio Care Graphics Utrecht

Hoewel bij het samenstellen van deze proceedings de uiterste zorgvuldigheid is betracht, kan de Stichting Organisatie Anselmus Colloquium geen aansprakelijkheid aanvaarden voor eventuele schade die zou kunnen voortvloeien uit enige drukfout of andere onjuistheid in deze uitgave.

KLINISCHE BEELDEN IN DE PRAKTIJK: FOCUS OP SCHIZOFRENIE EN BIPOLAIRE STOORNISSEN dr J Terpstra	4
SCHIZOFRENIE: WAT ZIJN DE BEHANDELOPTIES EN WAAROM IS CLOZAPINE ZO BIJZONDER? dr A Al Hadity	18
AANDACHTSTEKORT-HYPERACTIVITEITSSTOORNIS (ADHD): ETIOLOGIE EN BEHANDELING prof. dr JK Buitelaar	28
TOEDIENINGSVORMEN BIJ PSYCHISCHE AANDOENINGEN dr LGJ de Leede	52
WAT KAN DE OPENBAAR APOTHEKER DOEN VOOR DE PATIËNT MET EEN PSYCHISCHE AANDOENING? drs C Groenendijk en drs CGM Ballieux	68

DR J TERPSTRA



Jeroen Terpstra is psychiater en sinds kort hoofd Behandelzaken Ziekenhuispsychiatrie binnen GGz Centraal. Hiervoor was hij 10 jaar werkzaam als psychiater binnen de Acute Psychiatrie, waarvan de laatste 5 jaar als Hoofd Behandelzaken 24uurs Acut binnen GGz Centraal. Hij studeerde geneeskunde aan de UvA en deed zijn promotieonderzoek aan het Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen. Zijn opleiding tot psychiater volgde hij aan het UMC Utrecht. Hij is gespecialiseerd in psychofarmacologie en diagnostiek. Hij is uitgesproken, enthousiast en innovatief. Uitvinder en ontwikkelaar van de Diagnostische Camera, en supervisor van de Polikliniek Bijwerkingen.

KLINISCHE BEELDEN IN DE PRAKTIJK: FOCUS OP SCHIZOFRENIE EN BIPOLAIRE STOORNISSEN

J Terpstra

Inleiding

(DSM-5, 2014; Meynen & Ralston 2011; Ruissen 2014; Hengeveld en Van Balkom, 2009)

Volgens DSM-5* is een psychische stoornis een 'syndroom, gekenmerkt door klinisch significante symptomen op het gebied van de cognitieve functies, de emotieregulatie of het gedrag van een persoon, dat een uiting is van een disfunctie in de psychologische, biologische, of ontwikkelingsprocessen die ten grondslag liggen aan het psychische functioneren. Psychische stoornissen gaan gewoonlijk gepaard met significante lijdensdruk en/of beperkingen in het functioneren op sociaal of beroepsmatig gebied of bij andere belangrijke bezigheden. Een reactie op een veelvoorkomende stressor of een verlies, bijvoorbeeld het overlijden van een dierbare, dat te verwachten valt en cultureel wordt geaccepteerd, is geen psychische stoornis. Sociaal afwijkend gedrag (politiek, religieus of seksueel bijvoorbeeld) en conflicten die zich vooral afspelen tussen een individu en de maatschappij zijn geen psychische stoornissen, tenzij de afwijking in gedrag of het conflict het gevolg is van disfunctioneren van het individu, zoals in het voorgaande wordt beschreven.'

De 'definitie' roept vragen op: wat is precies een psychobiologische disfunctie?

Wanneer is lijden klinisch significant? Dit wijst erop dat we te maken hebben met een moeilijk te vatten, complex begrip. De analyse van dit concept is een van de centrale onderwerpen van de filosofie van de psychiatrie.

Binnen de geneeskunde spreken we van een ziekte wanneer er een pathofysiologische verandering bekend is die ten grondslag ligt aan afwijkingen of symptomen. Als er weliswaar een kenmerkende constellatie van verschijnselen of symptomen is, maar het pathofysiologisch substraat is onbekend, dan spreekt men van een syndroom.

Vanaf de opkomst van de geïnstitutionaliseerde psychiatrie in de 19^e eeuw is het pathofysiologisch model een dominante opvatting geweest. De nauwe samenhang met een natuurwetenschappelijke benadering heeft ook een belangrijke rol gespeeld bij de maatschappelijke legitimering van de psychiatrie. Het kan overigens best zo zijn dat wij op dit moment niet weten wat de onderliggende lichamelijke of neurobiologische afwijking is. Het model vraagt evenwel dat zo'n biologische afwijking wordt verondersteld (en dat er wetenschappelijk onderzoek naar wordt gedaan).

* DSM-5 is de vijfde editie van de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, het handboek van psychiatrische aandoeningen uitgegeven en opgesteld door de American Psychiatric Association.

En zou er uiteindelijk helemaal niets pathofysiologisch worden gevonden, dan is er geen sprake van een (psychiatrische) stoornis. Tegelijkertijd mag het even duren voordat we de conclusie trekken dat een dergelijk substraat er niet is. Volgens sommigen berust een aanzienlijk deel van de huidige legitimering van de psychiatrie zo op de belofte van toekomstige opheldering.

Deze medische benadering van het psychiatrisch stoornisbegrip sluit dus aan bij de rest van de geneeskunde. Dat kan als voordeel worden gezien. Dit kan ook het gevoel versterken dat psychiatrie een 'hard' vak is: door middel van objectieve criteria is een lichamelijke afwijking vast te stellen. Vaak is men namelijk beducht dat het psychiatrisch ziektebegrip al te zeer gestoeld is op subjectieve beleving en waarden. Er wordt dan voorgesteld dat de psychiatrie naar zoveel mogelijk objectiviteit en waardevrijheid moet streven. Blijft wel het punt liggen dat de definitie en daarmee de afbakening van een 'psychiatrische stoornis' niet helder is. Dat betekent dat het psychiatrisch ziektebegrip, en daarmee de psychiatrie, kwetsbaar blijft voor, onder meer, hypes en vragen over wat nu eigenlijk het domein van de psychiater is (bijvoorbeeld ten opzichte van dat van de neuroloog). Dit alles is van groot belang voor de (vaak) medicamenteuze behandeling van (ernstige) psychiatrische stoornissen. Hieronder wordt de diagnostiek en behandeling van twee ernstige psychiatrische stoornissen besproken, schizofrenie en de bipolaire stoornis.

DSM-5 is een verbetering ten opzichte van de DSM-4

(Wittchen en Francis 2013)

Om de discussie omtrent definitie en diagnostiek van psychiatrische stoornissen enigszins te vermijden, is men gaan classificeren. Hierbij hoeft alleen te worden voldaan aan een van tevoren bepaald aantal discrete criteria. Geclassificeerde syndromen (verzamelingen symptomen) zouden hopelijk grote overlap moeten vertonen met de eerder veronderstelde ziekten, waarvan het substraat nog niet gevonden is.

Hoewel er veel terechte kritiek is op het classificeren en daarmee het classificatie-instrument DSM, is het onmiskenbaar een enorme vooruitgang geweest ten opzichte van de periode voor introductie van de DSM-3 in 1980. De voordelen van classificatie zijn in ieder geval dat iedereen over hetzelfde praat wanneer dezelfde stoornis wordt geassocieerd. Ook is er eenheid van te onderzoeken groepen en (meer) eenheid van behandeling.

De nadelen van classificatie zijn echter ook duidelijk. Door een onduidelijke definitie van normaal en afwijkend, gecombineerd met een grote overlap en veelheid aan

symptomen leidt classificatie al snel tot het ontstaan van ‘nieuwe ziekten’ (bijvoorbeeld: premenstruele stemmingsstoornis). Daarnaast neigt classificatie vanwege ambigue demarcatiecriteria tot het overschatten van het vóórkomen danwel de aanwezigheid van ‘ziekten’ (bijvoorbeeld: depressie, ADHD).

Veel van de kritiek op de DSM-5 komt ook voort uit het feit dat betrokkenheid van de farmaceutische industrie gecombineerd met een publicatiebias ten gunste van de sponsors van de betreffende psychofarmaca het vertrouwen in de onafhankelijkheid en daarmee de betrouwbaarheid van de DSM ernstig heeft geschaad.

Schizofrenie

(MDR Schizofrenie, 2012; Tan en Van Os, 2014)

Schizofrenie wordt gekenmerkt door psychotische perioden met zogeheten positieve symptomen, zoals wanen, hallucinaties, onsamenhangende spraak of katatonie, en begeleidende verschijnselen, zoals angst, depressie, opwinding en agressiviteit. Voor, tijdens en na psychotische perioden zijn er vaak ook negatieve symptomen (spraakarmoede, initiatiefverlies, vervlakking van het gevoelsleven, sociale teruggetrokkenheid, traag denken en bewegen, snelle mentale uitputting) en cognitieve functiestoornissen (onder andere stoornissen in concentratie, geheugen en planning). Veel patiënten hebben slechts een partieel ziektebesef. Patiënten met schizofrenie hebben vaak tevens te kampen met andere psychiatrische stoornissen, zoals problemen door het gebruik van alcohol of drugs, stemmingsstoornissen en angststoornissen.

Bipolaire stoornis

(MDR Bipolaire Stoornissen, 2015)

Bipolaire stoornissen zijn recidiverende stemmingsstoornissen die zich veelal in de vroege volwassenheid aandienen en waarbij depressieve, manische, hypomanische en gemengde episoden optreden, afgewisseld met symptoomvrije perioden. Als synoniem wordt soms de oudere term ‘manisch-depressieve stoornis’ gebruikt, hoewel deze term oorspronkelijk zowel de recidiverende depressies als de manisch-depressieve stoornis in engere zin omvatte. Het onderscheid unipolair (depressief) versus bipolair (afwisselend manisch en depressief) stamt uit de jaren zestig van de vorige eeuw en heeft nadien ingang gevonden vanaf de classificatiesystemen DSM-3 (in 1980) en ICD-10* (in 1992). Thans maakt de DSM-5 binnen de bipolaire stoornissen een onderscheid tussen de bipolaire-I-stoornis (manie, meestal in combinatie met depressie), de bipolaire

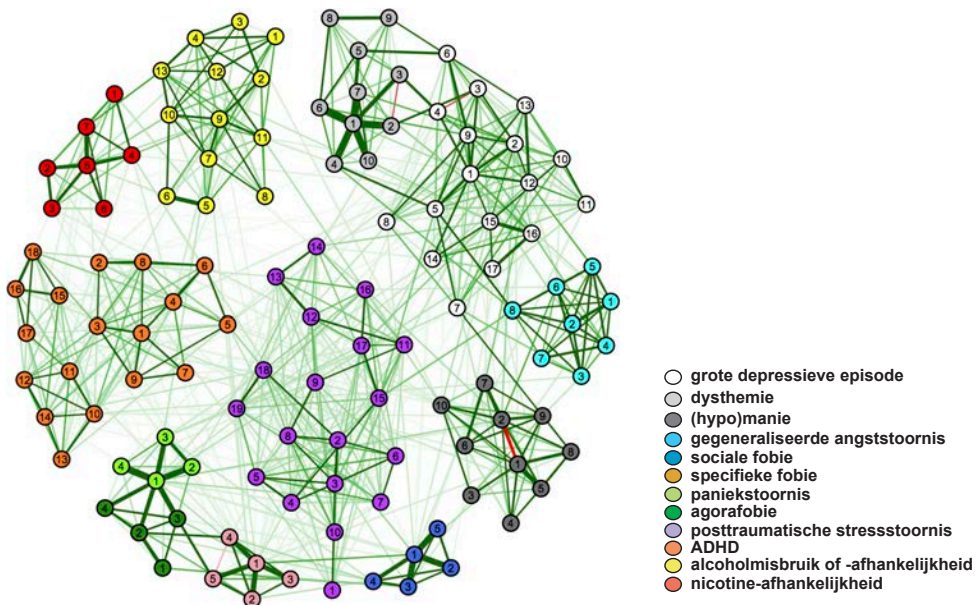
* ICD-10 is de tiende editie van de *International Classification of Diseases and Related Health Problems*, de internationaal gehanteerde lijst van ziekten, bijgehouden door de WHO.

II-stoornis (depressie in combinatie met hypomanie, maar nooit met een manie), de cyclothyme stoornis (wisselende milde depressieve en hypomanische symptomen, zonder ooit volledige stemmingsepisoden), stemmingsepisoden door lichamelijke ziekte of het gebruik van (genees)middelen, en twee restgroepen die worden aangeduid als ‘andere gespecificeerde bipolaire stoornis’ en ‘ongespecificeerde bipolaire stoornis’. De afgrenzing van al deze categorieën is niet scherp. Soms worden de grenzen van de bipolaire stoornis nog wat ruimer getrokken: men spreekt ook wel van ‘bipolairespectrumstoornissen’. Ook de afgrenzing van enerzijds de bipolaire stoornissen en anderzijds de recidiverende unipolaire depressies en de schizofrene en schizoaffectieve psychosen is zowel klinisch als etiopathogenetisch verre van eenduidig. De ernst en duur van de stemmingsepisoden, de frequentie waarin zij optreden, het patroon waarin dit gebeurt en de mate waarin tijdens het interval herstel optreedt, vertonen grote individuele verschillen. Bij een depressie is er sprake van remming met een gedaalde stemming, een negatieve kijk op zichzelf en een verminderde activiteit en vitaliteit. Bij een manie ziet men juist ontremming met een verhoogde, expansieve stemming, zelfoverschatting en een toegenomen activiteit en vitaliteit. Zowel een manie als een depressie kan gepaard gaan met psychotische verschijnselen.

Klinische beelden

(Boschloo et al, 2015; Goekoop en Goekoop, 2016)

Het blijkt dat alle symptomen van psychiatrische toestandsbeelden direct of indirect met elkaar zijn verbonden tot één groot netwerk van psychopathologie: een psychopathologieweb (figuur 1). Dit netwerk heeft een zogenaamde ‘small world’-structuur: sommige symptomen hebben veel verbindingen (de zogenaamde *hubs*), terwijl de meeste symptomen aanzienlijk minder verbindingen hebben. De hubs fungeren als ‘spinnen in het web’, die door hun vele contacten met andere symptomen grote stukken van het netwerk samentrekken tot ‘verdichtingen’ van symptomen: de zogenaamde netwerkclusters. Deze clusters bestaan uit symptomen die meer met elkaar zijn verbonden dan met hun omliggende omgeving. Deze clusters vertonen sterke overeenkomsten met syndromen van psychiatrische toestandsbeelden die al decennia lang bekend zijn onder de namen *depressie*, *manie*, *psychose*, *angst*, *retardatie/remming*, en *desorganisatie*. Waarschijnlijk bestaan er ook aparte clusters voor *dissociatie*, *woede*, *obsessieve/compulsieve symptomen* en *cognitieve problemen*. Qua samenstelling vertonen de netwerkclusters van psychiatrische toestandsbeelden meer dan 90% overeenkomst met principale componenten (dimensies van psychiatrische toestandsbeelden). Hierdoor kunnen netwerkclusters direct worden



Figuur 1. Empirisch netwerk van 120 psychiatrische symptomen. De symptomen zijn weergegeven met de knooppunten, en de associaties tussen de symptomen als lijnen. De kleur van de knooppunten geeft het type van de diagnose aan, de nummers geven de specifieke symptomen aan (hier niet weergegeven). De groene kleur van de verbindinglijnen geven positieve associaties aan, en de rode lijnen negatieve, terwijl de lijndikte de sterkte van de associaties aangeeft (Boschloo et al, 2015).

vergeleken met eerder gerapporteerde dimensies uit de bestaande literatuur en is er continuïteit mogelijk met kennis uit het verleden. De positie van ieder symptoom in het psychopathologienetwerk is namelijk uniek en in maat en getal uit te drukken. Hierdoor wordt duidelijk dat de verschillende symptomen op unieke wijze bijdragen aan het ontstaan van psychiatrische toestandsbeelden. Voor het eerst wordt ook zichtbaar welke symptomen de belangrijkste rollen spelen bij het samenbinden van symptomen tot (elementaire) syndromen: dat blijken de *hubs* te zijn. Niet alleen de symptomen, maar ook de elementaire syndromen blijken elkaar op ongelijke wijze te kunnen vinden: een selecte groep van ‘brugsymptomen’ is het recht voorbehouden om contact te leggen tussen de verschillende elementaire syndromen. Deze symptomen doen dat niet allemaal op dezelfde manier, waardoor voorkeursrelaties ontstaan tussen de verschillende elementaire syndromen (bijvoorbeeld die tussen *depressie* en *manie*, of tussen *psychose* en *retardatie*). Het is dankzij deze selectieve contacten tussen symptoomclusters dat bepaalde ziektebeelden vaker gezamenlijk optreden dan andere. In DSM-termen vertaald,

kunnen brugsymptomen dus het ontstaan van ‘comorbiditeitspatronen’ verklaren of frequent voorkomende subtypen van ziektebeelden, zoals melancholie of atypische depressies binnen de DSM-categorie ‘depressie’. Behalve dat de netwerkbenadering een goede beschrijving levert van psychiatrische ziektebeelden, verklaart deze ook waardoor de symptomen binnen elementaire syndromen zoveel met elkaar hebben te maken. Symptomen binnen netwerkclusters hebben namelijk de neiging om elkaars bestaan te bevorderen door hun wederzijdse (meestal positieve) correlaties. Symptomen kunnen elkaar dus ‘aansteken’, waardoor golven van activiteit gaan lopen door het psychopathologienetwerk. Binnen het *depressie*cluster bijvoorbeeld worden bepaalde lussen van relaties tussen symptomen gevonden die er als volgt uit zien: *hoge spanningsniveaus* → slecht slapen → moeheid overdag → concentratieproblemen → geheugenproblemen → vergissingen maken → negatieve cognities → *hoge spanningsniveaus*, et cetera. Elementaire syndromen zijn dus op te vatten als ‘vicieuze cirkels’ (circulair-causale relaties) tussen symptomen. Maar dit geldt ook voor de grotere verbanden tussen deze clusters zelf: zo kunnen er nog grotere vicieuze cirkels gaan lopen tussen *manie*, *depressie* en *angst*, of tussen *psychose*, *retardatie*, *desorganisatie*, etcetera (zie figuur 1). Elementaire syndromen zijn dus te zien als vicieuze cirkels tussen symptomen van psychiatrische toestandsbeelden, terwijl complete psychiatrische ziektebeelden te zien zijn als vicieuze cirkels tussen elementaire syndromen (op een nog hoger schaalniveau van aggregatie). Het dynamische gedrag van dergelijke symptoomcomplexen beschrijft zowel de aard als het beloop van deze stoornissen. Brugsymptomen leggen daarbij voortdurend beperkingen op aan de mogelijke combinaties tussen de elementaire syndromen en het totaal aantal mogelijke beloopvormen.

Op grond van bestaande studies van de factorstructuur van de verschillende DSM-categorieën was al duidelijk dat psychiatrische ziektebeelden zoals ‘schizofrenie’, ‘vitale depressie’ of ‘bipolaire I’ geen ondeelbare ziekte-entiteiten zijn, maar uiteenvallen in verschillende componenten (dimensies). Zo weten we dat met het begrip ‘schizofrenie’ een mengvorm wordt aangeduid van de dimensies Psychose (positieve symptomen, oftewel symptomen zoals wanen en hallucinaties), Retardatie (negatieve symptomen, oftewel motivationele en psychomotore remming) en Desorganisatie (chaotisch verloop van gedachten en gedrag). Deze symptoomcomponenten zijn in wisselende combinaties en intensiteiten aanwezig bij verschillende patiënten met schizofrenie, waarbij eventueel nog bijmenging kan plaatsvinden van de dimensies Depressie (negatief gekleurde emoties en cognities), Angst (somatische en psychologische angst-equivalenten) of Manie (motivationele ontremming). Bij patiënten met een

bipolaire stoornis zien we afwisselend activiteit van Depressie en Manie, eventueel vergezeld van Retardatie, Angst en Woede (deze laatste bij dysfore manie of mixed-typetoestanden). Er blijkt namelijk een sterke overeenkomst te bestaan tussen het aantal elementaire syndromen dat nu bekend is en de hoeveelheid medicatieklassen die psychiaters ter beschikking staan om psychiatrische toestandsbeelden te behandelen. Zoals bekend hebben antipsychotica een relatieve specificiteit voor het domein *psychose*, antidepressiva voor het domein *depressie* en anxiolytica voor *angst*. Verder bestaan er klassen van middelen met een min of meer selectieve werking tegen *manie* (stemmingsstabilisatoren zoals lithium en valproaat) en weer andere tegen *retardatie* (anticholinergica). Tegen de overige elementaire domeinen zoals *dissociatie*, *obsessieve-compulsieve* stoornissen en *fobieën* is een beperkter aantal geneesmiddelen werkzaam. Dit zou erop kunnen duiden dat er nog medicatieklassen moeten worden ontdekt, waardoor het psychopathologieweb ook heuristische waarde kan hebben voor onderzoek naar nieuwe farmaca.

Consequenties voor behandeling

(MDR Schizofrenie, 2012; MDR Bipolaire Stoornissen, 2015)

Schizofrenie

Het is aangetoond dat antipsychotische medicatie bij de behandeling van schizofrenie en de schizofreniforme stoornis werkzaam is in het verminderen van ten minste een belangrijk deel van de symptomen bij de meerderheid van de patiënten.

Het is aangetoond dat de eigenschappen van antipsychotica zoals vastgesteld in gerandomiseerde klinische proeven sterk kunnen afwijken van de eigenschappen van dezelfde producten bij niet-gesponsorde pragmatische klinische onderzoeken.

Naast de vraag of er onderlinge verschillen zijn tussen de orale antipsychotica, kan men de vraag stellen of depot-antipsychotica een toegevoegde waarde hebben.

Onvoldoende therapietrouw bij gebruik van antipsychotica is een belangrijk obstakel voor het genereren van een optimale uitkomst bij de behandeling van mensen met psychosen. Meer dan een op de drie patiënten gebruikt na circa vier weken behandeling niet meer de geadviseerde antipsychotica, of niet langer de geadviseerde dosis. Na twee jaar is dit percentage opgelopen tot $\geq 74\%$. De korte- en langetermijnconsequenties van het onvoldoende gebruiken van antipsychotica zijn frequente en langere klinische opnamen, verminderen van sociaal functioneren en een afnemend vermogen werk en relaties te behouden. Na een psychotische terugval is het meestal moeilijker om opnieuw een complete remissie te bereiken. De bij psychotische

stoornissen frequent voorkomende cognitieve symptomen, gebrek aan structuur, verminderd ziekte-inzicht en beperkte sociale steun vergroten de kans op inadequaat medicatiegebruik.

Het is aangetoond dat clozapine en olanzapine werkzamer zijn dan andere antipsychotica (*efficacy*). Dat geldt vooral voor de positieve symptomen. Het is niet aangetoond dat enig antipsychoticum effectiever is dan andere antipsychotica, met uitzondering van clozapine. Het is aangetoond dat clozapine werkzamer en effectiever is dan andere antipsychotica. Het is aangetoond dat er grote verschillen in bijwerkingen bestaan tussen de diverse antipsychotica.

Er zijn aanwijzingen dat toepassing van een antipsychoticum in depotvorm een zinvolle bijdrage kan leveren aan de behandeling.

Er zijn aanwijzingen dat toepassen van depot-antipsychotica ter verbetering van de *adherence* alleen kan slagen binnen een goede behandelcontext.

Bipolaire stoornissen

Farmacotherapie is een essentieel onderdeel van de multidisciplinaire behandeling van de bipolaire stoornis. Dat geldt zowel voor de acute fasen van manie en depressie, eventueel bij een rapid-cyclingbeloop, als voor preventieve onderhoudsbehandeling. Farmacotherapie staat nooit op zichzelf, maar is altijd ingebed in een multidisciplinaire behandeling. Patiënten kunnen bij de arts komen met een eerste manische episode, al dan niet voorafgegaan door één of meer depressieve episodens of ook wel (onopgemerkte) hypomanieën. Anderen hebben al een diagnose bipolaire stoornis en krijgen een recidiefepisode ondanks een (al dan niet adequaat uitgevoerde) onderhoudsbehandeling. Weer anderen zijn om uiteenlopende redenen gestopt met de onderhoudsbehandeling en worden geconfronteerd met een recidief. Bij de keuze voor een bepaalde medicatie moet men altijd rekening houden met deze individuele aspecten. Daarom is het noodzakelijk om informatie te hebben over eerdere medicamenteuze behandelingen (duur, dosering, effectiviteit, en verdraagbaarheid), en ervaringen bij eventuele eerstegraads familieleden met een bipolaire stoornis. Daarnaast speelt de voorkeur van de patiënt een belangrijke rol bij de keuze van medicatie. De acute behandeling leidt in geval van een gunstige respons tot remissie van de (meeste) symptomen, die vaak pas later wordt gevolgd door herstel. Om het resultaat van de acute behandeling te bestendigen en terugval (relaps) te voorkomen, gaat de behandeling na remissie gedurende enige tijd over in een voortgezette behandeling. De duur van deze voortgezette behandelingsfase is niet precies te definiëren, en is waarschijnlijk wat korter voor de manie dan voor de depressie, maar vanwege

een brede expertconsensus is voorgesteld om hiervoor een periode van minstens acht weken aan te houden waarin de patiënt (vrijwel) geen symptomen van manie, hypomanie of depressie meer vertoont.

Manie

Van de middelen die geïnccludeerd waren in de netwerkmeta-analyse, toonden de volgende zeven op de primaire uitkomstmaat een betere effectiviteit dan placebo bij de behandeling van manie: carbamazepine, valproïnezuur, haloperidol, lithium, olanzapine, quetiapine en risperidon. Vier andere middelen waren enigszins effectiever dan placebo: gabapentine, lamotrigine, topiramaat en ziprasidon. Indien de manische patiënt nog geen onderhoudsmedicatie gebruikt, is de medicatie van eerste keuze (in alfabetische volgorde): haloperidol, olanzapine, quetiapine of risperidon, alle als monotherapie. Als deze antipsychotica niet goed worden verdragen, komen alle andere antipsychotica op basis van hun bijwerkingenprofiel in aanmerking; bij onvoldoende effect kan ook clozapine worden overwogen.

Indien de manische patiënt al onderhoudsmedicatie gebruikt, in adequate dosering voor acute manie, moet hieraan worden toegevoegd een van de eerdergenoemde middelen van eerste keuze. Indien er sprake is van therapieontrouw of het staken van de bestaande onderhoudsmedicatie, of als deze te laag is gedoseerd, moet de onderhoudsmedicatie worden hervat, c.q. de dosis worden geoptimaliseerd; bij ernstige manie of onvoldoende respons moet hieraan worden toegevoegd een eerdergenoemd middel van eerste keuze.

Indien de manische patiënt al wordt behandeld met een antidepressivum, al dan niet in combinatie met onderhoudsmedicatie, moet het antidepressivum worden gestaakt (tenzij er aanwijzingen zijn dat staken van het antidepressivum bij die patiënt een ongunstig effect op het langetermijnbeloop heeft); bij ernstige manie of onvoldoende respons moet hieraan worden toegevoegd een eerdergenoemd middel van eerste keuze. Bij een matig ernstige manie moet worden overwogen om al in de acute fase te behandelen met lithium of valproïnezuur als monotherapie. Slaapstoornissen en onrust kunnen tijdelijk additioneel worden behandeld met een benzodiazepine.

Vanwege het ontbreken van bewijs van effectiviteit bij acute manie wordt het gebruik van lamotrigine, gabapentine en topiramaat afgeraden.

Indien een ernstige manische episode onvoldoende reageert op medicamenteuze behandeling, moet elektroconvulsie therapie (ECT) worden overwogen.

Bij het beoordelen van de effectiviteit van de gekozen behandelstrategie en -middelen moeten duidelijke termijnen worden aangehouden:

- bij een adequate dosering moet na twee weken een respons zichtbaar zijn;
- bij duidelijke non-respons moet met een ander eerstekeuzemiddel of een combinatie van middelen worden behandeld.

De acute behandeling van een manische episode wordt na remissie van symptomen in alle gevallen gevolgd door een voortgezette behandeling van minstens acht weken. Tijdens de voortgezette behandeling worden in principe dezelfde middelen gebruikt als in de acute fase. Eventueel kunnen doseringen worden aangepast in geval van hinderlijke en dosisafhankelijke bijwerkingen.

Bipolaire depressie

De patiënt met een bipolaire depressie verschilt in de klinische presentatie niet wezenlijk van de patiënt met een unipolaire depressie. Indien echter de diagnose bipolaire stoornis duidelijk is op basis van het eerdere beloop, is de medicamenteuze behandeling anders omdat elke episode van een bipolaire stoornis wordt behandeld tegen de achtergrond van het langetermijnbeloop. Bovendien moeten bij de behandeling van de bipolaire depressie een stemmingsomslag naar een (hypo-) manie en destabilisatie van de stemming (*rapid cycling*) worden vermeden.

Bij de keuze van middelen voor de medicamenteuze behandeling van een bipolaire depressie is het van belang om vanaf het begin de voortgezette en eventuele onderhoudsbehandeling mee te wegen.

De plaats van antidepressiva bij de behandeling van de bipolaire depressie blijft in algemene zin controversieel vanwege de beperkte evidence voor effectiviteit: zowel vanuit systematische (netwerk-) meta-analysen als vanuit een recente expertconsensuswerkgroep. Er zijn aanwijzingen dat vooral tricyclische antidepressiva en venlafaxine een verhoogd risico geven op het induceren van een manie of hypomanie.

Er is evidence op basis van enkele kleine onderzoeken dat de toevoeging van de 'klassieke' MAO-remmer tranylcypromine effectief is bij een bipolaire depressie. De toevoeging van lamotrigine aan lithium is effectief gebleken bij de bipolaire depressie bij patiënten die ondanks lithium een depressie kregen. Er is op basis van twee RCT's evidence dat het atypische antipsychoticum lurasidon effectief is bij de bipolaire depressie; het is in de Verenigde Staten geregistreerd als monotherapie of als toevoeging aan lithium of valproïnezuur bij de behandeling van bipolaire depressie. De keuze van middelen voor farmacotherapie van de bipolaire-II-depressie wijkt niet essentieel af van die van de bipolaire-I-depressie. Omdat er minder kans is op het optreden van een manie dan bij de bipolaire-I-depressie, is er wel een plaats voor

monotherapie met een antidepressivum.

Voor de voortgezette behandeling na remissie van depressie is een periode van acht weken voorgesteld, met de kanttekening dat er ook aanwijzingen zijn dat pas van herstel kan worden gesproken na een periode van zes maanden van aanhoudende remissie.

Aan het einde van de voortgezette behandeling wordt een besluit genomen over de preventieve onderhoudsbehandeling.

Samenvatting

In de psychiatrie is nog geen (duidelijke) etiologie bekend voor de geobserveerde mentale problemen die zich bij patiënten kunnen voordoen. Hierdoor blijft het ziekte-concept (met als noodzakelijke voorwaarde de aanwezigheid van een onderliggend herkenbaar pathologisch substraat) in de psychiatrie voorsnog een brug te ver. Hoewel de overstap naar classificatie een enorme verbetering is geweest voor de psychiatrie en de overgang naar de DSM-5 ook weer enkele verbeteringen met zich meebrengt, is er ook terechte kritiek. De wellicht wat vage definitie van de DSM-5 zal echter voorlopig moeten fungeren als overkoepelend concept van wat een psychiatrische stoornis precies is. Tegelijkertijd wordt er hard gewerkt aan betere ziekte-concepten waarvan de netwerktheorie van psychiatrische toestandsbeelden een veelbelovend nieuw voorbeeld is. Het beschrijvend, verklarend en voorspellend potentieel van deze netwerktheorie is groter dan dat van de huidige (categoriële of multidimensionale) methoden die worden gebruikt om psychiatrische ziektebeelden te beschrijven. Deze theorie brengt ook weer een herwaardering met zich mee van de waarde van het klinische beeld, iets wat in de classificatiegerichte vragenlijstcultuur op de achtergrond was geraakt. De diagnostiek en behandeling van twee van de meest tot de verbeelding sprekende ernstige psychiatrische stoornissen, respectievelijk schizofrenie en bipolaire stoornissen, kunnen dankzij de nieuwe netwerktheorie in een nieuw licht worden bekeken en begrepen.

De medicamenteuze behandeling van schizofrenie bestaat primair uit antipsychotica, waarbij atypische antipsychotica qua bijwerkingen beter worden verdragen. Clozapine blijft nog steeds het meest effectieve antipsychoticum. Langwerkende preparaten hebben, mits ingebed binnen een goede behandelcontext, een bewezen meerwaarde in het verbeteren van de therapietrouw en daarmee van de effectiviteit van de behandeling.

In de medicamenteuze behandeling van bipolaire stoornissen zijn enkele atypische antipsychotica (quetiapine, olanzapine en risperidon) toegevoegd aan de bekende groep psychofarmaca (haloperidol, lithium, carbamazepine, en valproïnezuur) in de behandeling van de manische fase. Voor de behandeling van de depressieve fase zijn de nieuwste inzichten dat toevoeging van lamotrigine aan een behandeling met lithium meerwaarde kan bieden. Ook is gebleken dat het atypische antipsychoticum lurasidon effectief is in de behandeling van de bipolaire depressie. Men is voorzichtiger geworden met het voorschrijven van antidepressiva omdat naast het verhoogd risico op het omslaan van het beeld naar een manie, vooral bij tricyclische antidepressiva en venlafaxine, er aanwijzingen zijn dat antidepressiva in het algemeen rapid-cycling en mixed-states kunnen uitlokken.

Literatuurlijst

- Boschloo L, Van Borkulo CD, Rhemtulla M, Keyes KM, et al.** The Network Structure of Symptoms of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *PLOS ONE* (2015): 1-12.
- Goekoop R, Goekoop JG.** Netwerkclusters van symptomen als elementaire syndromen in de psychopathologie: consequenties voor de klinische praktijk. *Tijdschr Psychiatr* 2016; 58: 38-48.
- Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen (DSM-5).** BOOM uitgevers, Amsterdam 2014.
- Hengeveld MW, Van Balkom AJLM (red).** Leerboek Psychiatrie. Uitgeverij de Tijdstroom, Utrecht 2009.
- Meynen G, Ralston A.** Zeven visies op een psychiatrische stoornis. *Tijdschr Psychiatr* 2011; 53: 895-903.
- Multidisciplinaire Richtlijn Bipolaire Stoornissen.** Ned Vereniging voor Psychiatrie. Uitgeverij de Tijdstroom, Utrecht 2015.
- Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie.** Ned Vereniging voor Psychiatrie. Uitgeverij de Tijdstroom, Utrecht 2012.
- Ruissen AM.** Diagnostiek en classificatie scheiden in de psychiatrie. *Tijdschr Psychiatr* 2014; 56: 523-530.
- Tan N, Van Os J.** Schizofreniespectrum en andere psychotische stoornissen in de DSM-5. *Tijdschr Psychiatr* 2014; 56: 167-172.
- Wittchen U, Francis A.** DSM-5 Pros and Cons. *Verhaltenstherapie* 2013; 23: 280-285.

DR A AL HADITHY



Asmar Al Hadithy is sinds 2006 geregistreerd als apotheker en sinds 2012 als ziekenhuisapotheker (opgeleid in het Erasmus MC). Hij heeft in het verleden een aantal functies bekleed, waaronder bij het CBG (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen). Momenteel is hij als 1^e apotheker / ziekenhuisapotheker-manager verbonden aan de Parnassia Groep, waar hij ook de rol van de secretaris voor de geneesmiddelencommissie vervult. Tevens is hij (co-)auteur van enkele tientallen wetenschappelijke publicaties.

SCHIZOFRENIE: WAT ZIJN DE BEHANDELOPTIES EN WAAROM IS CLOZAPINE ZO BIJZONDER?

A Al Hadithy

Inleiding¹⁻³

Schizofrenie is een ernstig invaliderende chronische ziekte van het brein met een wereldwijde prevalentie van circa 1%. Schizofrenie treft vooral jonge (adolescente) patiënten, heeft een hoge co-morbiditeit en mortaliteit en is daarmee een zeer kostbare aandoening voor de maatschappij. De suïcidaliteit bij schizofrenie is circa 5% en de levensverwachting is 20 tot 25 jaar korter dan bij gezonde controles. De verkorting van de levensverwachting is primair te wijten aan de slechte leefstijl (roken, inactiviteit, ongezonde voeding en verwaarlozing) en secundair aan de co-morbiditeiten als diabetes mellitus en hart- en vaatziekten (al dan niet iatrogeen).

Technisch gesproken is schizofrenie echter geen ziekte maar een syndroom met een zekere heterogeniteit aan symptomatologie. Grofweg zijn de symptomen onder te verdelen in 3 domeinen (tabel 1).

type symptomen	voorbeelden
positieve symptomen	hallucinaties, wanen, onsamenhangende spraak, angst, opwinding en agressiviteit
negatieve symptomen	vervlakking, spraakarmoede, initiatiefverlies, apathie, sociale teruggetrokkenheid, traag denken en bewegen
cognitieve functiestoornissen	stoornissen in concentratie, geheugen, planning en gebrek aan het eigen ziekte-inzicht

Tabel 1. De belangrijkste symptomen van schizofrenie.

Behandelopties van schizofrenie⁴

In de farmacotherapeutische behandeling van schizofrenie worden antipsychotica ingezet. Antipsychotica worden grofweg verdeeld in 3 klassen (tabel 2).

De keuze van het antipsychoticum kan worden gemaakt op basis van de werkzaamheid, de bijwerkingen, de patiëntkenmerken (eventueel reeds bestaande comorbiditeit), de patiëntvoorkeuren en andere praktische overwegingen zoals kosten en toedieningsvorm/-frequentie.

Er zijn kleine verschillen betreffende de werkzaamheid tussen de eerste en de tweede generatie antipsychotica. Een uitzondering is clozapine, welke van alle antipsychotica het meest effectief is. De verschillen met betrekking tot het bijwerkingenprofiel zijn echter robuuster van karakter. Zo is het grootste probleem bij de oudere typische antipsychotica het betrekkelijk grote risico op het ontstaan van bewegingsstoornissen (ook wel extrapyramidale symptomen, EPS, genoemd).

klasse	andere benamingen	voorbeelden
eerste generatie antipsychotica	neuroleptica typische antipsychotica klassieke antipsychotica	haloperidol (Haldol®) bromperidol (Impromen®) pimozide (Orap®) zuclopentixol (Cisordinol®) penfluridol (Acemap®)
tweede generatie antipsychotica	atypische antipsychotica de nieuwere antipsychotica	olanzapine (Zyprexa®) risperidon (Risperidal®) paliperidon (Invega®) quetiapine (Seroquel®) aripiprazol (Abilify®)
clozapine	dit antipsychoticum neemt binnen de behandeling van schizofrenie een bijzondere plaats in en wordt derhalve apart geïnclassificeerd	Leponex®

Tabel 2. Classificatie van antipsychotica.

In de literatuur worden ze daarom ook wel neuroleptica genoemd naar neuroleptische (seizure of the neurons).

Het grootste probleem bij de modernere atypische antipsychotica is niet EPS, maar het betrekkelijk grotere risico op het ontstaan van metabool syndroom (morbide obesitas, insulineresistentie en dyslipidemie). In dit kader dient te worden vermeld dat het onderscheid tussen typisch en atypisch kunstmatig en relatief is (ter illustratie: risperidon gedraagt zich volledig als typisch bij doseringen boven de 6 mg/dag).

Waarom is clozapine zo bijzonder?^{5,6}

Clozapine neemt binnen de behandeling van schizofrenie een bijzondere plaats in. Het is het meest effectieve antipsychoticum. In de praktijk blijkt namelijk dat een substantieel deel van de patiënten psychotisch blijft ondanks adequate en intensieve behandeling met de eerste of tweede generatie antipsychotica. Clozapine is dan het laatste redmiddel bij therapieresistente (refractaire) schizofrenie.

Na de ontdekking van chloorpromazine als eerste antipsychoticum is er veel onderzoek verricht naar het werkingsmechanisme. Chloorpromazine bleek catalepsie (een vorm van spierverstijving) op te wekken bij proefdieren, zodat de hypothese ontstond dat de effectiviteit van chloorpromazine en analoga berustte op het induceren van dit fenomeen. Er werd zelfs gedacht dat catalepsie en andere vormen van bewegingsstoornissen onlosmakelijk verbonden zouden zijn met het antipsychotische effect. Nieuwe middelen werden dan ook slechts als antipsychoticum ontwikkeld wanneer ze catalepsie opwekten. Clozapine, omstreeks 1960 als antipsychoticum ontdekt, vormde echter een belangrijke uitzondering. Dit middel bleek een werkzaam

antipsychoticum te zijn, zonder dat het tot catalepsie of parkinsonisme leidde bij proefdieren.

Een belangrijke bijwerking van clozapine is echter de kans op agranulocytose (1-2%). Dit probleem viel echter pas na een aantal fatale incidenten op. Clozapine werd om die reden in 1969 van de markt gehaald. Pas nadat was gebleken dat clozapine effectiever is dan chloorpromazine bij patiënten met refractaire schizofrenie werd het – voor die indicatie – weer in 1989 toegelaten.

Tevens bleek uit onderzoek dat de negatieve symptomen van schizofrenie (zoals apathie) duidelijk verminderden bij clozapinegebruik, terwijl dit in mindere mate geldt voor de andere antipsychotica.

Een belangrijke bijkomstigheid is de ontdekking dat een antipsychoticum effectief kan zijn zonder catalepsie.

De toepassingen van clozapine⁷

De belangrijkste toepassingen van clozapine zijn bij:

- a. therapieresistente positieve en negatieve symptomen bij schizofrenie, niet reagerend op minimaal twee verschillende antipsychotica, waaronder een tweedegeneratie-antipsychoticum, in adequate dosering en gedurende voldoende lange tijd (minimaal 6 tot 12 weken na instelling op therapeutische doseringen);
- b. onbehandelbare extrapiramidale bijwerkingen, tardieve dyskinesie en tardieve dystonie;
- c. psychose bij de ziekte van Parkinson, indien dosisverlaging van de parkinsonmedicatie heeft gefaald;
- d. recidiverend suïcidaal gedrag bij therapieresistente en niet-resistente schizofrenie en schizo-affectieve stoornis;
- e. therapieresistente agressie bij schizofrenie of schizo-affectieve stoornis;
- f. therapieresistent middelenmisbruik/afhankelijkheid bij schizofrenie of schizo-affectieve stoornis;
- g. uitzonderlijke gevallen van therapieresistente agressie en/of automutilatie bij borderline persoonlijkheidsstoornis, autisme of ernstige zwakzinnigheid.

De indicaties a. tot en met c. zijn geregistreerd. De overige toepassingen vinden op basis van off-label plaats.

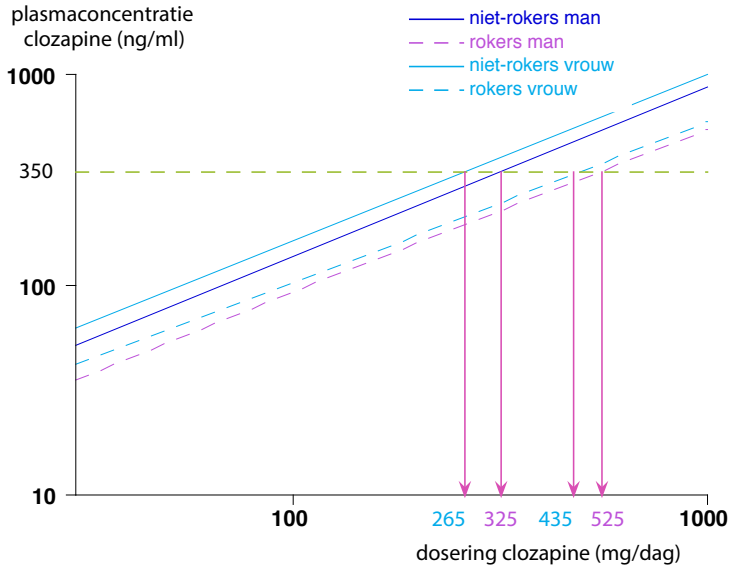
De behandeling met clozapine⁷

Clozapine wordt bij voorkeur eenmaal daags voor het slapengaan gegeven. Bij de start geldt het 'start-low and go-slow' principe vanwege bijwerkingen (met name hypotensie en sedatie). De tolerabiliteit van de titratie is individueel zeer verschillend.

Over het algemeen wordt begonnen met 12.5 mg 1 dd clozapine op de eerste dag, gevolgd door 25 mg 1 dd op de tweede dag. Als dit goed wordt verdragen, kan de dosis worden verhoogd met 25-50 mg per dag (de snellere dosisverhoging vooral bij klinisch opgenomen patiënten), waarbij de eerste 14 dagen niet meer dan 300 mg per dag mag worden gegeven. Daarna zo nodig verder ophogen met 50-100 mg 1 tot 2 keer per week tot de effectieve dosering van meestal 200-450 mg per dag. De dosering kan oplopen tot 900 mg per dag.

Clozapine en bloedspiegelbepaling

In de praktijk vindt het instellen op clozapine vaak plaats op geleide van de bloedspiegel (ook wel *Therapeutic Drug Monitoring*, TDM, genoemd). Clozapine is in feite een van de weinige antipsychotica waarbij TDM zinvol en geïndiceerd is, en het voldoet als enige van de antipsychotica aan de algemene voorwaarden voor zinvolle TDM (tabel 3). In het algemeen is er een lineaire relatie tussen de clozapinedosering en de plasmaconcentratie. De bloedspiegels van clozapine kunnen echter bij eenzelfde dosering interindividueel sterk verschillen. Bekende voorspellers voor de plasmaconcentratie zijn geslacht, leeftijd en roken (zie figuur 1). Vrouwen en mensen met hogere leeftijd hebben in het algemeen een hogere spiegel. Roken (door polyaromatische koolwaterstoffen, PAK's) leidt tot inductie van onder andere het enzym CYP1A2, en leidt daarmee tot meer afbraak van clozapine en tot een lagere plasmaconcentratie clozapine.



Figuur 1. Verschillen in dagelijkse dosis clozapine om de therapeutische spiegel van 350 ng/ml te halen bij vrouwen en mannen, zowel rokers als niet-rokers (bron: Richtlijn voor het gebruik van clozapine, ref 7).

Bij het beoordelen van de clozapinespiegels is niet alleen de concentratie van clozapine van belang. De primaire metaboliet van clozapine, desmethylclozapine oftewel norclozapine, is ook relevant bij de beoordeling. De verhouding tussen de clozapine- en desmethylclozapine-concentraties zegt namelijk wel iets over de omzetting van clozapine en is met name bruikbaar voor intra-individuele beoordeling ten opzichte van andere ratiowaarden uit de historie (tabel 4).

Wanneer de ratio clozapine/desmethylclozapine plotseling sterk verhoogd is, zijn de spiegels mogelijk niet betrouwbaar (verkeerde afnametijdstip, verkeerde inname door de patiënt met als doel om therapieontrouw te maskeren) of is er sprake van remming van CYP1A2 (bijvoorbeeld door ciprofloxacine, fluvoxamine of koorts en infecties). Wanneer de ratio sterk is verlaagd, dan kan dit duiden op slechte therapietrouw in de afgelopen dagen.

voorwaarde	toelichting
er is een gevalideerde en betaalbare test beschikbaar	TDM is alleen zinvol wanneer een goede analytische methode beschikbaar is. Ten behoeve van clozapine-bloedspiegelbepalingen zijn er zeer gevoelige en specifieke (LC-MS/MS) routinebepalingsmethoden beschikbaar.
het klinische effect treedt niet snel op en/of is niet eenvoudig meetbaar	wanneer het klinische respons na instelling van het farmacotherapeutische beleid direct zichtbaar of meetbaar is (zoals bij bijvoorbeeld antihypertensiva het geval is), zal TDM weinig zinvol zijn. Bij clozapine is dit niet het geval, omdat het klinische effect pas na 8 tot 12 weken goed kan worden geëvalueerd.
duidelijke relatie tussen spiegel en effect	TDM is alleen zinvol als de spiegel een voorspellende waarde voor het effect heeft. Er moet dus een relatie zijn tussen bloedspiegel en het klinische effect (respons of toxiciteit). Bij clozapine is een relatie beschreven tussen de bloedspiegel en het antipsychotisch effect: boven een plasmaconcentratie van 350 µg/l neemt bij therapieresistente schizofrenie de kans op respons met 40% toe vergeleken met een plasmaconcentratie onder die drempel. Een clozapinespiegel boven deze drempelwaarde moet daarom worden nagestreefd, tenzij al tijdens de opbouwfase bij een lagere spiegel een respons optreedt. Het risico op toxiciteit is daarentegen groot bij een clozapinespiegel > 1000 µg/l. Spiegel boven deze waarde moeten daarom worden vermeden, tenzij de patiënt geen toxische verschijnselen bij deze hogere waardes toont en op lagere bloedspiegels klinisch suboptimaal reageert.
geen duidelijke relatie tussen de dosis en het effect	wanneer er een duidelijke relatie tussen de gebruikte dosering en het klinische effect zou bestaan, kan TDM logischerwijs achterwege blijven. Bij clozapine is daar echter geen sprake van. Clozapine kent een grote interindividuele variabiliteit in de dosering die nodig is om een adequate respons te bereiken (200 tot 900 mg of in sommige gevallen zelfs hoger).
geen duidelijke relatie tussen de dosis en de bloedspiegel	de bloedspiegel van clozapine kan sterk variëren bij roken, bij het doormaken van een infectie en bij combinatie met geneesmiddelen die CYP1A2 remmen (clozapine is een substraat van CYP1A2). Ook zijn er verschillen in bloedspiegels tussen vrouwen en mannen (zie figuur 1).

Tabel 3. Voorwaarden en indicatie voor therapeutische drug monitoring (TDM) bij clozapine.

Clozapine en agranulocytose

Een zeer belangrijke complicatie van de behandeling met clozapine is de verhoogde kans op leukopenie en agranulocytose (de incidentie per duizend patiëntjaren varieert van 25 aan het begin van de behandeling tot 0.4 tijdens de onderhoudsbehandeling, afhankelijk van het land). Leukopenie ($< 0.5\text{--}2.0 \times 10^9$ neutrofielen) is op zich niet gevaarlijk, maar kan een voorbode voor agranulocytose zijn ($< 0.5 \times 10^9$ neutrofielen). Het risico op infectie is sterk verhoogd bij agranulocytose en er is bijna altijd sprake van koorts.

Omdat de kans op agranulocytose aan het begin van de behandeling groter is dan tijdens de onderhoudsfase, is de intensiteit van het bloedbeeldcontrole het grootst aan het begin van de behandeling (wekelijks in de eerste 18 weken versus vierwekelijks erna, uitzonderingen daargelaten).

parameter	waarde	mogelijk interpretaties
ratio clozapine:desmethylclozapine	1 tot 2 of in dezelfde orde van grootte ten opzichte van eerdere waarden	normale ratio, geen bijzonderheden
ratio clozapine:desmethylclozapine	≥ 3 of sterk verhoogd ten opzichte van eerdere waarden	bloedmonster te vroeg afgenomen clozapine te laat ingenomen, mogelijk met als doel om de therapie-ontrouw te maskeren interacties (met bijvoorbeeld fluvoxamine en ciprofloxacine) slechte leverfunctie patiënt is gestopt met roken koorts en infecties
ratio clozapine:desmethylclozapine	≤ 0.5 of sterk verhoogd ten opzichte van eerdere waarden	slechte therapietrouw in de laatste 24 uur te late bloedafname enzyminductie door interactie met fenytoïne en rifampicine patiënt is gestart met roken
clozapinespiegel	350 tot 700 $\mu\text{g}/\text{l}$	therapeutisch venster
clozapinespiegel	$> 1000 \mu\text{g}/\text{l}$	toxiciteit en verhoogd risico op sedatie en insulten ($\approx 10\%$ kans op een 'grand mal'-insult).
desmethylclozapinespiegel	alleen van waarde voor het berekenen van de ratio	

Tabel 4. Klinische interpretatie van clozapine- en desmethylclozapinebloedspiegels.

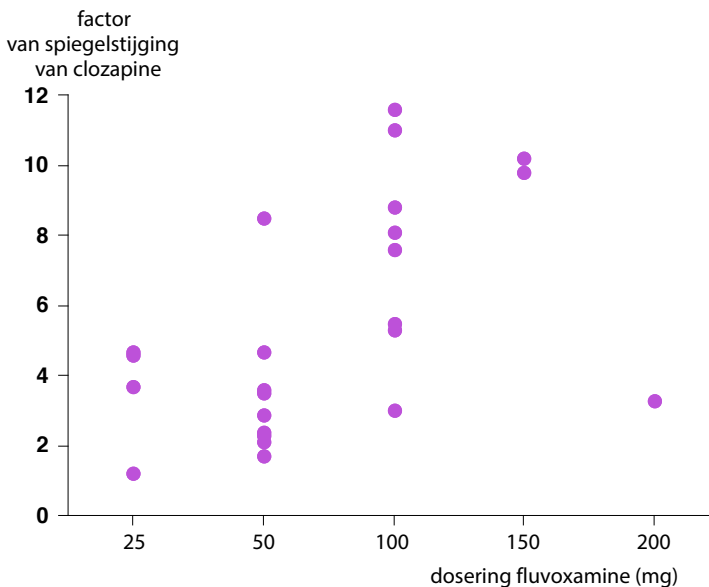
Clozapine en infecties

Clozapine kan leiden tot neutropenie, agranulocytose en dus ook tot ernstige infecties, waarvoor parenterale behandeling met antibiotica geïndiceerd is.

Infecties en ontstekingsreacties kunnen echter zelf tot plotselinge, toxische clozapinespiegels leiden. Ontstekingsmediatoren, zoals cytokines, interleukine-1 en 6 en TNF-alfa remmen namelijk CYP 1A2. Een verhoogd CRP (*C-Reactive Protein*) is ook geassocieerd met zeer hoge clozapinespiegels en kan in de praktijk als surrogaat parameter worden gebruikt, wanneer CITO spiegelbepaling niet mogelijk is. Een verhoogde CRP-waarde (25 mg/l of meer) gaat immers bijna altijd gepaard met een sterke verhoging van de clozapinespiegels. De patiënt of zijn omgeving moeten daarom bij infecties letten op sedatie of andere tekenen van een spiegelstijging. In dat geval is tijdelijke dosisreductie, bijvoorbeeld met de helft, al dan niet onder bloedspiegelcontrole, nodig.

Clozapine werkt niet! Wat nu?^{7,8}

Een groot dilemma in de klinische praktijk ontstaat wanneer ook clozapine onvoldoende werkt. In de literatuur zijn er aanbevelingen voor augmentatie met onder andere natriumvalproaat, lamotrigine, pimozide, of aripiprazol. Het bewijs (oftewel *level of evidence*) voor deze aanbevelingen is echter niet altijd even sterk en soms controversieel. Men kan daarom vraagtekens plaatsen bij deze toegepaste polyfarmacie. Een andere strategie bij clozapineresistentie is het toevoegen van fluvoxamine¹⁰. Toevoeging van fluvoxamine in een dosering van 25 tot 50 mg kan een clozapinespiegel met een factor 2 tot 4 doen stijgen (zie figuur 2; resultaten van meerdere onderzoeken). Fluvoxamine is een sterke remmer van het CYP1A2. Toevoeging van fluvoxamine aan clozapine is vaak een bewust gekozen strategie om de afbraak van clozapine te remmen, om zodoende een clozapinespiegelstijging te bewerkstelligen, waardoor men met een lagere dosering uit kan komen. Hierdoor kan met een significante lagere dagelijkse orale dosis toch een adequate clozapinespiegel worden bereikt. Echter, de combinatie van beide farmaca kan leiden tot een ernstige clozapine-intoxicatie, indien geen rekening wordt gehouden met de interactie. Toevoeging van fluvoxamine dient derhalve alleen onder nauwlettende bloedspiegel- en kliniekcontrole plaats te vinden.



Figuur 2. Spiegelstijging van clozapine bij gelijktijdige gift van opklimmende doseringen fluvoxamine, in meerdere proefopzetten (naar: Wigard et al, 2013).

Conclusie

Clozapine wordt vooral voorgeschreven aan patiënten met een psychose die niet of onvoldoende op andere antipsychotica reageren of indien de patiënt andere antipsychotica niet verdraagt. Het bijwerkingenprofiel (agranulocytose, obesitas, obstipatie, insulineresistentie en dyslipidemie) maakt clozapine echter ongeschikt als middel van eerste keuze. Behandeling met clozapine dient te geschieden onder nauwlettende klinische en laboratoriumcontrole (bloedbeeld en bloedspiegels).

Referenties

1. **Gelder MG *et al*** (eds) *Psychiatry, An Oxford Core Text* 2nd edition Oxford University Press, Oxford, New York, USA. 1998.
2. **Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie**. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie 2012.
3. **Evans DL, Foa EB, Gur RE, Hendin H, *et al***. Treating and preventing adolescent mental health disorders: Prevention of Schizophrenia Treating and preventing adolescent mental health disorders. What we know and what we don't know. A Research Agenda for Improving the Mental Health of our Youth. Oxford University Press, Oxford, New York, USA. 2005.
4. **Naarding P, Beers E**. Molemans Praktische Psychofarmacologie. Prelum, Houten NL 2015.
5. **Leucht S, Cipriani A, Spinelli, Mavridis D, *et al***. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951-62.
6. **Kahn RS**. Atypische antipsychotica. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 1627-30.
7. **Richtlijn voor het gebruik van clozapine**. Clozapine Plus Werkgroep. Versie 05-02-2013.
8. **Taylor D *et al*** (eds) *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 12th Edition, John Wiley and Sons Press, 2015.
9. **Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, *et al***. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 70-8.
10. **Wigard MEH, Van Gool AR, Schulte PFJ**. Additie van fluvoxamine aan clozapine: theorie en praktijk. *Tijdschr Psychiatr* 2013; 55: 113-121.

PROF. DR JK BUITELAAR



Jan Buitelaar is kinderpsychiater en als hoogleraar psychiatrie en kinder- en jeugdpsychiatrie verbonden aan het Radboudumc en het Donders Instituut. Hij is ook hoofd van Karakter Kinder- en Jeugdpsychiatrie Universitair Centrum in Nijmegen, en voorzitter van het Kenniscentrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie. Hij heeft een sterke klinische en onderzoeksbelangstelling voor ontwikkelingsstoornissen als ADHD, autisme en agressie-gerelateerde stoornissen, en leidt diverse onderzoeksprogramma's op deze gebieden.

AANDACHTSTEKORT-HYPERACTIVITEITSSTOORNIS: ETIOLOGIE EN BEHANDELING¹

JK Buitelaar en NN Rommelse

Kenmerken en diagnostische criteria

ADHD, voluit *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder* (aandachtsdeficientie-hyperactiviteitsstoornis), is een aandoening die zich kenmerkt door een patroon van extreme afleidbaarheid, hyperactiviteit en impulsiviteit. Er wordt volgens de DSM-5 voldaan aan de diagnose ADHD bij het vertonen van minstens zes (bij volwassenen vijf) van de negen symptomen van verhoogde afleidbaarheid en/of minstens zes (bij volwassenen vijf) van de negen symptomen van hyperactiviteit en impulsiviteit, gedurende minstens zes maanden, waarbij sommige symptomen al aanwezig zijn voor het 12^e levensjaar en in verscheidene situaties, met daarbij significante belemmeringen in het functioneren.

ADHD kent drie zogenaamde wijzen van presenteren:

- de gecombineerde presentatie waarbij wordt voldaan aan de criteria voor afleidbaarheid en hyperactiviteit en impulsiviteit;
- de overwegend onoplettende presentatie, waarbij wordt voldaan aan de criteria van afleidbaarheid, maar niet aan alle criteria van hyperactiviteit en impulsiviteit;
- de overwegend hyperactieve en impulsieve presentatie, waarbij wordt voldaan aan de criteria van hyperactiviteit en impulsiviteit, maar niet aan alle criteria van verhoogde afleidbaarheid.

De indeling in subtypes uit vorige versies van de DSM is verlaten omdat in de klinische praktijk het onderscheid tussen de subtypen soms arbitrair is en de temporele stabiliteit slecht. Een patiënt kan zich in eerste instantie als overwegend onoplettend presenteren, maar later een gecombineerde presentatie ontwikkelen, of andersom (Nigg *et al*, 2010). De validiteit van de vroegere subtypen was dan ook laag (Faraone, Biederman en Friedman, 2000; Nigg *et al*, 2010; Nigg, Tannock en Rohde, 2010).

In klinische populaties van schoolgaande kinderen is de verhouding tussen jongens en meisjes 5:1 of hoger, maar in bevolkingsonderzoek wordt een geslachtsverhouding gevonden van 3:1 tot 2:1 (Ramtekkar *et al*, 2010), met een aanmeldingspiek tussen de 8 en 10 jaar (Szatmari *et al*, 1989). Dit geslachtsverschil weerspiegelt een hogere frequentie van vóórkomen van ADHD bij jongens rond die leeftijd, maar wordt ook deels verklaard door het feit dat jongens van nature al het meest de prototypische

¹ Dit hoofdstuk is gebaseerd op het hoofdstuk Aandachtstekort-Hyperactiviteitsstoornis door Nanda Rommelse en Jan Buitelaar uit het Basisboek Psychopathologie, 2e druk, onder redactie van Ingmar Franken, Peter Muris, Damiaan Denys; *Uitgeverij de Tijdstroom*, 2015.

kenmerken van ADHD vertonen (Vaughan *et al*, 2008). Daarmee dreigt het gevaar van overdiagnostiek bij jongens (met name bij kinderen die jonger zijn dan hun klasgenoten) (Morrow *et al*, 2012) en onderdiagnostiek bij meisjes en volwassenen bij wie de symptomen van hyperactiviteit en impulsiviteit veelal minder duidelijk aanwezig zijn (Sciutto en Eisenberg, 2007).

De volgende casus beschrijft de bijna 8-jarige Tim die wegens zijn drukke en ongeconcentreerde gedrag in groep 3 is blijven zitten. Duidelijk wordt dat het drukke en ongeconcentreerde gedrag wisselend aanwezig is en afhankelijk is van de omgeving waarin Tim zich bevindt. Tevens spelen er problemen op het gebied van de (fijne) motoriek en sociaal-emotionele ontwikkeling, die doorgaans gezien worden bij kinderen met ADHD.

Casus: druktemaker Tim

Tim is een jongen van bijna 8 jaar die voor de tweede keer in groep 3 zit. Zijn ouders vertellen dat ze, in de eerste maand dat Tim in groep 3 zat, al spijt hadden dat ze hem toch niet een jaar langer op de kleuterschool hadden gelaten. Hij was wat betreft zijn werkhouding en sociaal-emotionele ontwikkeling nog niet toe aan groep 3. Zijn ouders vinden dat Tim snel is afgeleid en moeite ermee heeft zich voor langere tijd te concentreren. Het beeld is echter wisselend: er zijn momenten waarop het beter lukt. Hij vindt het leuk dingen te bouwen of met Lego te spelen, maar het spel ziet er niet rustig uit. Tim vindt het moeilijk twee dingen tegelijk te doen (als zijn moeder hem bijvoorbeeld vraagt uit zijn slaapkamer twee dingen te halen, komt hij maar met één ding terug) en veelal reageert hij niet wanneer hij wordt aangesproken. Dingen kwijt zijn of dingen vergeten staat niet op de voorgrond en het is wat lastig te bepalen in hoeverre Tim in staat is te plannen en organiseren. Zijn ouders nemen hem op dat vlak nog wel het een en ander uit handen.

Wat betreft hyperactiviteit en impulsiviteit, zien de ouders dat Tim veel in de weer is en motorisch erg onrustig is. Hij is een kind dat het meest houdt van buiten spelen. Tim heeft de neiging van tafel te lopen tijdens het eten. Hij vindt het moeilijk om op zijn beurt te wachten en kan soms erg drammen en zeuren om zijn zin te krijgen. Ook vindt hij het lastig niet door anderen heen te praten en kan op dit punt anderen weleens hinderen. In het verkeer is hij onoplettend en impulsief; regels moeten steeds worden herhaald. Zijn ouders vinden niet dat Tim altijd maar praat. In een een-op-een-situatie met minder prikkels is Tim aanhankelijker en rustiger. Hij heeft weleens gezegd dat hij op school het liefst alleen in de klas zou willen zitten.

De leerkrachten maken zich het meest zorgen om zijn beweeglijkheid en onrust (geluidjes maken met een pen, tikken tegen tafel, lopen door de klas, andere kinderen storen) en over zijn beperkte concentratie (afraffelen van werk en slordigheidsfoutjes). Zijn prestaties liggen onder zijn niveau en zijn fijne motoriek is zwak. Dit schooljaar ligt Tim wel beter in de groep dan vorig jaar en hij heeft meer binding met de kinderen en met de leerkrachten. Zijn gedrag is wel erg wisselend: er zijn perioden waarin hij erg uitdagend gedrag laat zien, afgewisseld met perioden waarin hij goed meedoet in de groep.

Epidemiologie

De gemiddelde prevalentie van ADHD is 5.3% onder de 18 jaar (Polanczyk *et al*, 2007) en 2.5% bij volwassenen, waarbij de man:vrouw-ratio gemiddeld genomen gelijkmatiger is bij volwassenen dan bij kinderen (Simon *et al*, 2009). De gecombineerde presentatie komt het meest voor, gevolgd door de inattentieve presentatie. Beide komen vaker voor dan de hyperactieve en impulsieve presentatie. Zeker is dat de diagnose ADHD de laatste jaren steeds vaker wordt gesteld en tot behandeling met medicatie leidt.

Het gebruik van medicatie is in de periode 2003-2011 in Nederland met ruim 100% toegenomen (www.sfk.nl). Er is een aantal verschillende verklaringen voor deze toename. Er kan sprake zijn van 'overdiagnostiek'. Amerikaans onderzoek laat bijvoorbeeld zien dat relatief veel kinderen methylfenidaat krijgen terwijl ze niet geheel of zelfs geheel niet aan de diagnostische criteria voldoen (Angold *et al*, 2000; Bruchmüller *et al*, 2012) en dat er grote, onverklaarbare regionale verschillen zijn in het aantal uitgeschreven recepten voor methylfenidaat (Lin *et al*, 2005).

Cijfers over overdiagnostiek in Nederland zijn er niet. Doordat de symptomen van ADHD vrij specifiek zijn en enigszins subjectief van aard, is het mogelijk dat verschillende soorten van storend gedrag en leerproblemen worden gezien als ADHD, waarbij gevoelens, waarden, culturele normen en meningen van de arts ook een rol kunnen spelen. Een tweede verklaring is dat de huidige (elektronische) maatschappij een veel groter beroep doet op gerichte inspanning en concentratie dan voorheen. Met andere woorden: het daadwerkelijk vóórkomen van ADHD is niet veranderd, alleen vestigt de huidige belastende omgeving de aandacht op de symptomen (Sciutto en Eisenberg, 2007). Ten derde is het mogelijk dat er een daadwerkelijke toename in prevalentie is, mogelijk als reactie op onze veranderde levensstijl, zoals verminderde lichamelijke activiteit, ongezonde voeding, ongestructureerde speeltijd en minder tijd

die in een natuurlijke omgeving wordt doorgebracht. Vooralsnog wijst epidemiologisch onderzoek niet op een toename van de echte prevalentie (Polanczyk *et al*, 2014).

Differentiaaldiagnostiek, comorbiditeit en beloop

Concentratiezwakte, druk gedrag en impulsiviteit zijn tamelijk specifieke gedragingen die ook bij andere psychiatrische stoornissen kunnen voorkomen. Omdat het behandelbeleid en de prognose bij deze stoornissen verschillen ten opzichte van ADHD, is het van belang nader te differentiëren (zie tabel 1). De afgrenzing ten opzichte van depressieve stoornissen en angststoornissen is vaak lastig. Terwijl ADHD op jonge leeftijd ontstaat en een vrij stabiel beloop kent, beginnen affectieve stoornissen doorgaans later, na het 7^e levensjaar, en is het beloop fluctuerend. Vooral bij jongens kunnen depressieve stemmingen zich presenteren via agerend, druk en agressief gedrag en teruglopende schoolprestaties. Soms dringt zich de alternatieve mogelijkheid van de manie op. Hierbij staat ook bij kinderen het episodische karakter op de voorgrond, met gedachtevlucht, verminderde slaapbehoefte en verregaande almachts- en groothedsfantasieën. Een moeilijke afgrenzing is er verder ten opzichte van autismespectrumstoornis. Hierbij is er ook vaak sprake van ongecontroleerd gedrag en verhoogde afleidbaarheid, naast primaire afwijkingen van de sociale en communicatieve ontwikkeling.

- hyperactiviteit passend bij de leeftijd (normale variatie)
- oppositioneel-opstandige en agressieve gedragsstoornissen
- angst- en stemmingsstoornissen, waaronder bipolaire stoornissen en posttraumatische stressstoornis
- motorische onhandigheid (fijne en/of grove motoriek)
- leerstoornissen
- ticstoornissen
- autisme en verwante stoornissen
- hechtingsstoornissen, ernstige verwaarlozing
- lichamelijke aandoeningen:
 - ▶ zintuiglijke stoornissen (visus, gehoor)
 - ▶ (partiële) epilepsie
 - ▶ aangeboren misvormingen (fragiele-X-syndroom, syndroom van Marfan, foetaal alcoholyndroom, neurofibromatose, Williamssyndroom)
 - ▶ specifieke stoornissen van de frontale hersenschors (bloedingen, infecties, neoplasmata)
 - ▶ endocrinologische stoornissen (hyperthyreoïdie, feochromocytoom)
 - ▶ intoxicaties (lood, misbruik van middelen)
 - ▶ bijwerkingen van medicatie (antihistaminica, anti-epileptica, bètamimetica)

Tabel 1. Differentiële diagnose van ADHD.

Concentratiestoornissen bij volwassenen met ADHD moeten worden gedifferentieerd van aandachtsproblemen bij depressie, manie, angststoornis, psychose, middelenmisbruik en organische psychosyndromen. Impulsiviteit is een typerend kenmerk van ADHD, maar ook van de manie en de borderline persoonlijkheidsstoornis. ADHD blijkt een specifieke voorspeller te zijn van de borderline persoonlijkheidsstoornis (Miller *et al*, 2008; Stepp *et al*, 2012).

Hyperactief gedrag kan ook passen bij een geagiteerde depressie, een manie of een persoonlijkheidsstoornis. Al deze psychiatrische stoornissen beginnen doorgaans later dan ADHD en worden gekenmerkt door een meer episodisch beloop met symptoomvrije intervallen.

Veel stoornissen die in aanmerking komen voor de differentiaaldiagnostiek, kunnen ook als co-morbide stoornissen tegelijk met ADHD aanwezig zijn. Frequentie co-morbide stoornissen bij kinderen met ADHD zijn ODD (*Oppositional Defiant Disorder* ofwel oppositionele opstandige gedragsstoornis) en CD (*Conduct Disorder* ofwel antisociale gedragsstoornis), angst- en depressieve stoornissen, leerstoornissen, autismespectrumstoornis, motorische ontwikkelingsstoornissen en slaapstoornissen (zie tabel 2). Vanaf de adolescentie komen daar allerlei vormen van middelenmisbruik bij (Charach *et al*, 2011), en ook gedragsverslavingen (zoals gokken, gaming, en internetverslaving).

comorbiditeit	percentage
oppositieel-opstandige en agressieve gedragsstoornissen	50%
leerstoornissen	30-40%
angst- en stemmingsstoornissen, waaronder bipolaire stoornissen	25-30%
motorische onhandigheid (fijne en/of grove motoriek)	25%
taal-spraakstoornissen op jonge leeftijd	25%
persoonlijkheidsstoornissen (borderline, antisociaal) bij volwassenen	25%
autismespectrumstoornissen	20-30%
ticstoornissen	10-30%
middelenmisbruik (alcohol, drugs) bij adolescenten en volwassenen	10-20%

Tabel 2. Veel voorkomende comorbiditeit bij ADHD.

Hoe frequent ADHD persisteert tot op volwassen leeftijd is nog onduidelijk. Een meta-analyse van voornamelijk Amerikaanse longitudinale studies laat zien dat 15% respectievelijk 65% van de patiënten, die gediagnosticeerd zijn in hun kindertijd, op volwassen leeftijd voldoet aan de volledige dan wel gedeeltelijke diagnostische criteria van ADHD (Faraone *et al*, 2006). Een recente West-Europese studie laat hogere schattingen van persistentie zien, waarbij 70% respectievelijk 86% van de patiënten

gediagnosticeerd in de kindertijd nog voldoet aan de volledige dan wel gedeeltelijke diagnostische criteria tijdens de adolescentie (Langley *et al*, 2010). Doorgaans zal de ernst van de hyperactiviteit en impulsiviteit afnemen tijdens de adolescentie en jongvolwassenheid, terwijl de concentratieproblemen gelijk blijven. Ook functionele belemmeringen blijven meestal aanwezig.

ADHD op kinderleeftijd is een krachtige voorspeller van allerlei andere problemen gedurende de adolescentie en volwassenheid (ook wanneer wordt gecorrigeerd voor co-morbide psychiatrische stoornissen), zoals leerproblemen, vroegtijdig schoolverlaten, slechte contacten met leeftijdsgenoten en sociale isolatie (Faraone *et al*, 1996; Murray-Close *et al*, 2010; Ronk *et al*, 2011). Angststoornissen en persoonlijkheidsstoornissen komen aanzienlijk vaker voor op volwassen leeftijd bij patiënten die in de kindertijd de diagnose 'ADHD' gesteld kregen (zelfs als de ADHD-symptomen zelf zijn verminderd) (Miller *et al*, 2008). Ook negatieve levensgebeurtenissen, een slechtere gezondheid en verhoogde stress treden vaker op bij patiënten bij wie in de kindertijd de diagnose 'ADHD' is gesteld (Bernardi *et al*, 2012). Vooral ADHD in combinatie met ODD of CD geeft een sterk verhoogd risico op delinquentie (Sibley *et al*, 2011). Voorspellers van een ongunstig chronisch beloop zijn de combinatie met agressief gedrag op jonge leeftijd, met lage intelligentie en/of bijkomende leerproblemen, met het familiair vóórkomen van ADHD, met gezinsproblemen en met slechte relaties met leeftijdsgenoten (Biederman *et al*, 1996a, 1996b).

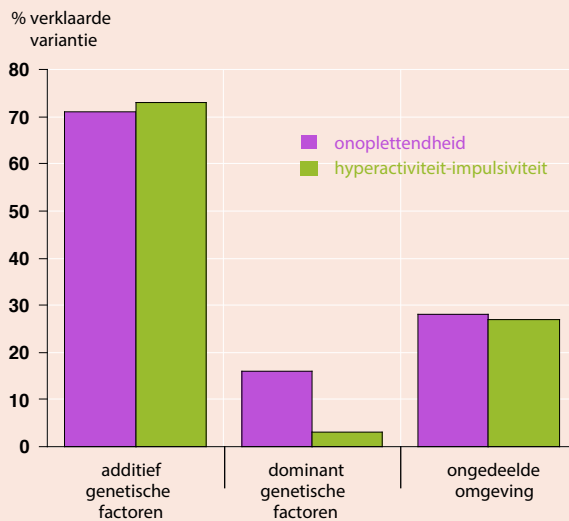
Etiologie

Biologische factoren

Erfelijke factoren verklaren ongeveer 70% van de variantie tussen mensen in afleidbaarheid, hyperactiviteit en impulsiviteit, waarbij het aandeel van gemeenschappelijke omgevingsfactoren gering maar niet verwaarloosbaar is (Burt, 2009; Wood *et al*, 2010; zie Mijlpaalonderzoek 1). Het risico op ADHD bij broertjes of zusjes van een kind met ADHD is drie- tot vijfmaal verhoogd ten opzichte van de gewone populatie. Bij tweedegraadsfamilieleden is het risico tweemaal verhoogd (Faraone en Biederman, 1994). Dit alles wijst op multifactoriële erfelijkheid, waarbij een groot aantal risicogenen die elk een klein effect hebben (Oddsratio's [OR] tussen 1 en 1.5) in combinatie met elkaar de erfelijke sturing op ADHD vormen. Dit wordt ook wel het *common disease-common variant*-genetisch model genoemd. Recent is gebleken dat daarnaast in een klein maar nog onbekend aantal gevallen genetische variaties van belang zijn die zeldzaam zijn, maar een sterk effect hebben. Dit wordt het *major rare*

Mijlpaalonderzoek 1: meta-analyse van tweelingstudies bij ADHD

Nikolas en Burt (2007) bekeken 79 wereldwijd uitgevoerde tweelingstudies die waren uitgevoerd om de rol van de erfelijkheid bij ADHD te onderzoeken. Beide symptoomdimensies blijken sterk erfelijk (71% en 73% van respectievelijk onoplettendheid en hyperactiviteit-impulsiviteit worden verklaard door genetische factoren), maar de twee dimensies verschillen wel ten aanzien van het type genetische invloed. Dominante genetische factoren (interacties tussen allelen binnen één locus) spelen een grotere rol bij onoplettendheid dan bij hyperactiviteit-impulsiviteit, terwijl additieve genetische invloeden (sommatie van de effecten van de individuele genen) een groter effect hebben op hyperactiviteit-impulsiviteit dan op onoplettendheid. Bij beide symptoomdimensies hebben ongedeelde omgevingsfactoren een klein tot gemiddeld effect, en de invloed van de gedeelde omgeving is verwaarloosbaar klein.

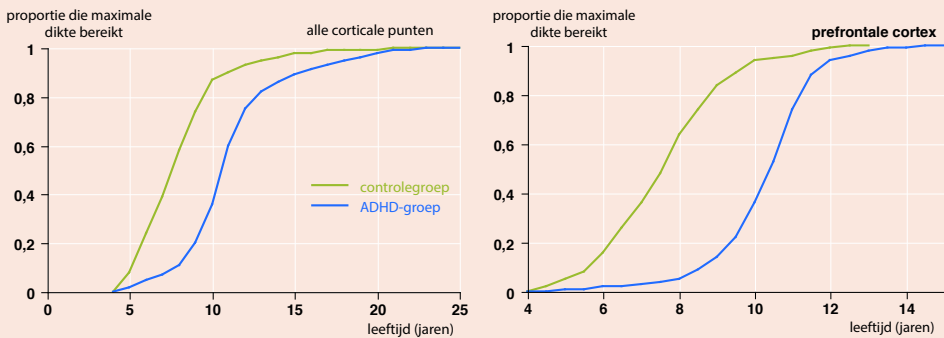


Figuur 1. Effect van omgeving op twee symptoomdimensies (naar Nikolas en Burt, 2007).

variant-model genoemd (Elia *et al*, 2011; Stergiakouli *et al*, 2012; Williams *et al*, 2012). Deze zeldzame varianten betreffen vaak *copy-number variations* (CNV's), een variabel aantal herhalingen van stukjes DNA, waardoor genen niet zoals gebruikelijk in twee kopieën aanwezig zijn, maar er drie of meer kopieën (duplicatie) of slechts één of geen kopie (deletie) kunnen zijn. Deze CNV's kunnen ontstaan door *de-novo*-mutaties, maar ook van de ouders naar de kinderen worden doorgegeven.

Mijlpaalonderzoek 2: vertraagde corticale rijping bij ADHD

Shaw *et al* (2007) hebben gekeken naar het verloop van de corticale rijping bij ADHD door 824 deels longitudinale MRI-scans van in totaal 223 kinderen met ADHD en 223 zich normaal ontwikkelende kinderen in relatie tot de leeftijd te bekijken. Beide groepen lieten een vergelijkbare volgorde zien in de rijping van de corticale dikte van de verschillende gebieden, maar de ADHD-groep was aanzienlijk vertraagd in deze rijping ten opzichte van de controlegroep. De mediaanleeftijd waarop 50% van de corticale punten hun maximale dikte bereikte, was 10,5 jaar in de ADHD-groep en 7,5 jaar in de controlegroep (linkerpanel). De vertraging was het duidelijkst zichtbaar in de prefrontale gebieden die belangrijk zijn bij cognitieve processen zoals aandacht en motorplanning (rechterpanel).



*Figuur 2. Corticale rijping bij kinderen met ADHD vergeleken met een gezonde controlegroep (naar Shaw *et al*, 2007).*

Er zijn inmiddels honderden moleculair-genetische onderzoeken uitgevoerd naar kandidaat-genen bij ADHD. Slechts enkele genen (betrokken bij dopaminerge en serotonerge neurotransmissie) zijn bevestigd in meer rigoureuze meta-analyses (Gizer *et al*, 2009). Reviews en bio-informatica-analyses van alle beschikbare gegevens van genoombrede moleculair-genetische onderzoeken suggereren dat vooral genen die een rol spelen bij de uitgroei van het zenuwstelsel, bij synapsvorming en bij celadhesie en genen van het glutamaat- en nicotinetransmissiesysteem van belang zijn voor ADHD (Franke *et al*, 2009; Poelmans *et al*, 2011).

Beeldvormend-MRI-onderzoek naar de anatomie van de hersenen toont aan dat kinderen met ADHD over het algemeen kleinere hersenen hebben dan kinderen zonder ADHD (Valera *et al*, 2007). De verschillen bedragen circa 5%. Bepaalde hersendelen blijken in het bijzonder verkleind te zijn, zoals gebieden in de (pre)frontale cortex, het

splenium van het corpus callosum, het cerebellum en de rechter caudatus. Verder is de hersenschors dunner bij kinderen en volwassenen met ADHD (Makris *et al*, 2007; Shaw *et al*, 2006). De rijping van de hersenschors is vertraagd, vooral in de frontale gebieden (Shaw *et al*, 2007; zie Mijlpaalonderzoek 2). Recent onderzoek laat zien dat er bij ADHD op verschillende plaatsen afwijkingen in de witte stofbanen aanwezig zijn, zoals in de capsula interna en de corona radiata rechts (Van Ewijk *et al*, 2012).

Naast anatomische afwijkingen zijn er ook functionele afwijkingen gevonden. Bij cognitieve taken wordt gevonden dat bepaalde hersengebieden niet actief zijn die wel actief zouden moeten zijn, en omgekeerd, dat gebieden actief zijn die niet worden ingeschakeld tijdens een cognitieve functie door kinderen zonder ADHD (Fassbender en Schweitzer, 2006). Bij onderzoek van de hersenactiviteit in rust (een zogenaamde *resting-state-MRI*) hebben mensen met ADHD een relatief onrijp patroon met veel meer kortereafstands- en relatief weinig langeafstandsverbindingen (Fair *et al*, 2010; Liston *et al*, 2011). Tenslotte lijkt vooral de neurotransmissie door dopamine en noradrenaline abnormaal te zijn bij ADHD. Simpel gezegd, lijkt er een tekort te zijn aan dopamine in de synaptische spleet. Dit kan worden veroorzaakt door een te geringe aanmaak, een te snelle heropname of een te snelle afbraak van de stof. De meest voorgeschreven medicatie bij ADHD, methylfenidaat, blokkeert de heropname van dopamine en zorgt daarmee voor een toegenomen beschikbaarheid van dopamine. Deze blokkade lijkt een belangrijke rol te spelen bij het therapeutisch effect van methylfenidaat (Volkow *et al*, 2012).

Psychologische factoren

Cognitief onderzoek bij patiënten met ADHD richt zich met name op afwijkingen in de zogeheten executieve functies: de hogere cognitieve controlefuncties zoals inhibitie (het vermogen gedrag te remmen), werkgeheugen (het onthouden en manipuleren van informatie), planning, flexibiliteit (gedrag aanpassen aan veranderende omstandigheden en inzichten) en het vermogen verschillende oplossingen te genereren voor een probleem. Aandacht wordt soms ook beschouwd als een executieve functie. Het is tot nu toe echter lastig gebleken een gestoorde aandacht te objectiveren in kinderen met ADHD. De aandachtsfunctie blijkt erg beïnvloedbaar door factoren als motivatie en de snelheid van stimuluspresentatie in een taak, en wordt daardoor lang niet altijd als afwijkend geobserveerd bij patiënten met ADHD (Huang-Pollock *et al*, 2012).

Problemen in executief functioneren worden frequent gevonden, maar naar schatting 'slechts' bij zo'n 30% van de patiëntenpopulatie (Nigg *et al*, 2005). Andere, aan elkaar

gerelateerde en veelvoorkomende cognitieve kenmerken van ADHD betreffen een sterk verhoogde variabiliteit in reageren (met andere woorden: vaker heel snelle en heel langzame reacties in plaats van een redelijk constante snelheid; Frazier-Wood *et al*, 2012) en een afwijkende perceptie van tijdsduur (Durston *et al*, 2011). Van belang is dat er eveneens abnormaliteiten worden geconstateerd in onderliggende processen die van invloed zijn op het cognitief functioneren, namelijk activatie- en motivatieniveaus (Luman *et al*, 2010).

Patiënten met ADHD vertonen vaak een verminderde inzet en motivatie en hebben een lage frustratietolerantie. Prestaties op cognitieve taken kunnen aanzienlijk verbeteren (echter veelal niet geheel normaliseren) als de juiste beloningen worden toegepast (Luman *et al*, 2010). In elk geval is duidelijk dat er verscheidene cognitieve subtypen binnen ADHD bestaan en dat een deel van deze cognitieve heterogeniteit bij ADHD kan worden verklaard door vergelijkbare cognitieve heterogeniteit bij gezonde mensen. Cognitieve functies worden in toenemende mate ingezet om de erfelijke basis van ADHD verder te ontrafelen, waarbij vergelijkbare cognitieve afwijkingen in niet-aangedane familieleden worden aangetroffen (Rommelse, 2008; Gottesman en Gould, 2003). Cognitieve maten worden verondersteld bruikbaar te zijn bij het vormen van genetisch homogeneren groepen; een subgroep bestaande uit patiënten met een vergelijkbare uitval op een specifieke cognitieve maat is mogelijk homogener ten aanzien van de genetische aanleg voor ADHD (Fair *et al*, 2012; Rommelse, 2008). Daarnaast vormt cognitief onderzoek een objectieve aanvulling op de subjectief in kaart gebrachte symptomen. Onduidelijk is echter in hoeverre afwijkende cognitieve functies inderdaad mediëren tussen een genetische aanleg en waarneembare ADHD-symptomen of beter kunnen worden gezien als epifenomenen (gerelateerd aan dezelfde risicogenen als de ADHD-symptomen, maar niet causaal gerelateerd aan het ADHD-gedrag) (Rommelse *et al*, 2011).

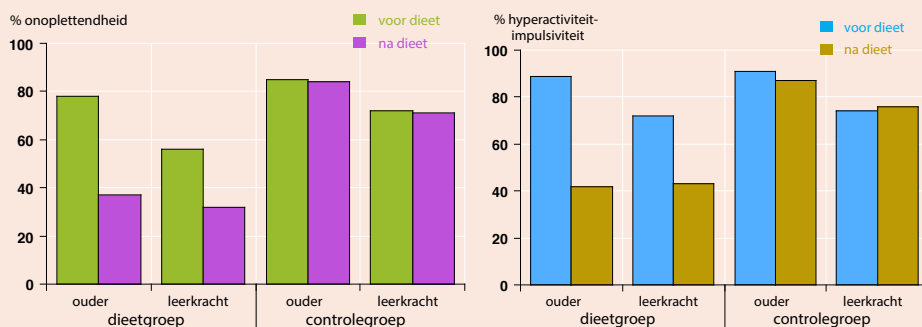
Omgevingsfactoren

Naast erfelijke factoren kunnen ook biologische en psychosociale omgevingsfactoren het risico vergroten op het ontwikkelen van ADHD (Das Banerjee *et al*, 2007). Complicaties tijdens de zwangerschap, de bevalling en direct na de geboorte verhogen het risico op ADHD. Het risico op ADHD neemt toe bij een geboortegewicht lager dan 2500 gram en neemt sterk toe bij een geboortegewicht lager dan 1500 gram (Nigg en Breslau, 2007). Het gebruik van alcohol, drugs en sigaretten door de moeder tijdens de zwangerschap zorgt ook voor een hoger risico op ADHD bij het kind, hoewel dit grotendeels gemedieerd wordt door genetische risicofactoren bij de moeder (Thapar

et al, 2009). Bepaalde kleurstoffen en additieven in het voedsel (Nigg et al, 2012) en blootstelling aan polychloorbifenylen (pcb's), lood en andere zware metalen (Das Banerjee et al, 2007) kunnen een klein verhoogd risico op ADHD opleveren. 'Gewone' voedingsmiddelen lijken echter een aanzienlijke rol te spelen bij ADHD (Nigg et al, 2012; Pelsser et al, 2011; zie Mijlpaalonderzoek 3). Ten slotte is aangetoond dat bepaalde psychosociale factoren (zoals een lage sociaaleconomische status, conflicten binnen het gezin, psychopathologie bij de ouders, en een inadequate opvoedstijl van de ouders) en adoptie samenhangen met ADHD (Biederman et al, 1995).

Mijlpaalonderzoek 3: effect van voeding op ADHD

In de studie van Pelsser et al (2011) werden honderd kinderen met ADHD in de leeftijd van 4-8 jaar gerandomiseerd toegewezen aan een controleconditie (bestaande uit gezonde voedingsadviezen) of een dieetconditie (bestaande uit een vijf weken durend basisdieet van een beperkt aantal voedingsmiddelen, zoals rijst, kalkoen, groenten, peren en water, en wanneer mogelijk – afhankelijk van de reactie op ADHD-symptomen – aangevuld met specifieke andere voedingsmiddelen zoals aardappelen, fruit en tarwe). Op beide symptoomdimensies namen zowel de ouders als de leerkrachten grote, significante verbeteringen in ADHD-symptomen waar in de dieetgroep, maar niet in de controlegroep (zie figuur 3). In zeven eerdere studies (waaronder vijf dubbelblinde placebogecontroleerde studies) waarin van dit beperkende basisdieet gebruik werd gemaakt, kwamen eveneens klinisch relevante effecten naar voren, met een gewogen effectmeting van 1.6 (zie Pelsser et al, 2011). Hoe voeding een dergelijk effect kan hebben op ADHD, gezien de sterk erfelijke basis van de aandoening, is voornamelijk nog onduidelijk. Mogelijk spelen epigenetische mechanismen een rol in de relatie tussen de darmwerking en de hersenen.



Figuur 3. De invloed van dieet op twee symptoomdimensies, onoplettendheid en hyperreactiviteit-impulsiviteit (naar Pelsser et al, 2011).

Diagnostiek

Er zijn (nog) geen psychologische tests of laboratoriumtests beschikbaar om met voldoende precisie de diagnose 'ADHD' te stellen, omdat neurobiologische of cognitieve disfuncties van persoon tot persoon kunnen verschillen. Zoals bij alle psychiatrische syndromen, wordt de diagnose daarom gesteld op basis van het zorgvuldig in kaart brengen van klinische kenmerken. Daarbij kan observatie in de spreekkamer teleurstellend weinig opleveren. In een nieuwe situatie kunnen de symptomen gemakkelijk enige tijd worden onderdrukt. Het meest informatief is het gedrag tijdens taakgerichte bezigheden die een beroep doen op zelfcontrole en concentratie; dit laatste is vooral op school aan de orde. Vandaar dat bij discrepanties tussen de rapportage door ouders en die door de leerkracht aan de schoolinformatie meer waarde moet worden toegekend (Szatmari *et al*, 1989).

Het in kaart brengen van de klinische kenmerken kan het best gebeuren door de achttien symptomen zoals beschreven in de DSM-4 systematisch met de ouders door te nemen en ondersteunende informatie bij leerkrachten op te vragen door middel van vragenlijsten (zie www.kenniscentrum-kjp.nl voor een overzicht van gevalideerde ADHD-vragenlijsten). Voordelen van vragenlijsten zijn dat de informatie systematisch is en kan worden vergeleken met normen voor leeftijd en geslacht. Ook kunnen vragenlijsten behulpzaam zijn bij het aantonen van gedragsverbeteringen, dankzij de behandeling, door de lijst meermalen te laten invullen. Het afnemen van een medische anamnese, familieanamnese en sociale anamnese geeft verder belangrijke informatie met betrekking tot erfelijke gevaren en omgevingsrisico's die bij de patiënt aanwezig zijn. Aanvullend neuropsychologisch onderzoek is geïndiceerd bij leer-, studie- en/of werkproblemen. Wanneer er een verdenking bestaat van epilepsie of andere neurologische problemen die ADHD-symptomen kunnen verklaren, dient er een verwijzing plaats te vinden naar de (kinder-)neuroloog voor aanvullend onderzoek.

Behandeling

Twee behandelvormen zijn effectief gebleken als behandeling van ADHD: medicatie en gedragstherapeutische interventies (zie de Nederlandse Multidisciplinaire richtlijn ADHD, www.trimbos.nl). In alle richtlijnen spelen beide interventies een rol, al zijn er verschillen in de inzet ervan in de behandeling. Medicatie wordt doorgaans als eerste behandeling geadviseerd bij (matig) ernstige ADHD die tot belemmeringen leidt in diverse situaties. Soms is medicatie alleen geïndiceerd indien psychosociale behandelingen onvoldoende effect hebben; soms wordt gedragstherapie als adjunct van een medicamenteuze behandeling gezien indien deze onvoldoende effectief

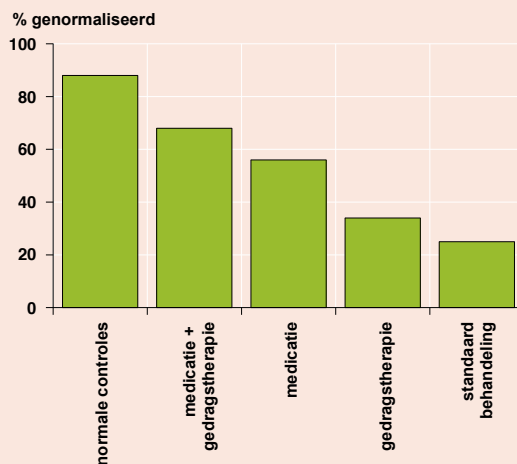
blijkt. Onderzoek laat zien dat medicatie op korte termijn vaak superieur is aan gedragstherapie, maar dat de effecten op lange termijn vergelijkbaar zijn (zie Mijlpaalonderzoek 4). Elke behandeling begint met psycho-educatie, met als doel de kennis over ADHD bij de betrokkenen te vergroten. Bij de behandeling van ADHD kan de oudervereniging Balans een belangrijke rol spelen (www.balansdigitaal.nl).

Medicamenteuze behandeling

Methylfenidaat in kortwerkende of langwerkende vorm wordt algemeen als middel van eerste keuze aangemerkt, ook indien er sprake is van co-morbiditeit in de vorm van ODD/CD, tics, angststoornissen, depressie, mentale retardatie en/of een autismespectrumstoornis. Methylfenidaat is een centraal stimulerend middel dat verwant is aan amfetamine. Het stimuleert de afgifte en vermindert de heropname van dopamine en noradrenaline. Ongeveer 70% van de kinderen heeft baat bij een behandeling met methylfenidaat, al wordt zelden normalisatie van gedrag bereikt. Het gunstige effect treedt een halfuur na de inname op en houdt drie à vier uur aan, zodat meestal driemaal per dag dient te worden gedoseerd. Wanneer de medicatie uitgewerkt raakt, treden soms reboundverschijnselen op. Er zijn ook langwerkende preparaten van methylfenidaat beschikbaar die eenmaal per dag moeten worden ingenomen. Hierbij wordt methylfenidaat deels direct en deels vertraagd afgegeven. De preparaten verschillen onderling in de hoeveelheden en wijze van directe en vertraagde afgifte. Concerta® heeft een werkingsduur van 10-12 uur. Voor Equasym XL® en Medikinet CR® is de duur van de therapeutische plasmaspiegels 6-8 uur, in overeenstemming met de duur van een schooldag. De langwerkende preparaten hebben een even grote werkzaamheid als de kortwerkende preparaten, maar hebben een groter gebruiksgemak, werken minder stigmatiserend, bevorderen de therapietrouw en kennen een verminderd risico op misbruik. Naast een reductie van ADHD-symptomen heeft methylfenidaat een gunstig effect op oppositioneel en antisociaal gedrag en het sociaal functioneren. Gunstige effecten op leervorderingen zijn niet aangetoond. De werkzaamheid is alleen voor een behandelperiode tot twee jaar empirisch onderbouwd, hoewel veel behandelaren kinderen met ADHD kennen van wie velen al jarenlang succesvol methylfenidaat gebruiken (Van de Loo-Neus *et al*, 2011). Een gunstig effect van methylfenidaat op het gedrag van het kind biedt echter geen steun voor de juistheid van de diagnose ADHD.

Mijlpaalonderzoek 4: multimodale behandeling van ADHD

In het *Multimodal Treatment of ADHD*-onderzoek (MTA-onderzoek) werden drie geprotocolleerde behandelingen – medicatie, intensieve gedragstherapie en een combinatie van beide – vergeleken met een reguliere behandeling (*standard community care*) bij bijna zeshonderd kinderen met ADHD tussen 6 en 12 jaar oud. De medicamenteuze behandeling betrof de inzet van kortwerkend methylfenidaat, waarbij voor ieder kind de optimale dosering werd bepaald door middel van een placebogecontroleerde geblindeerde proefbehandeling. De reguliere behandeling bestond in 67% van de gevallen uit een behandeling met methylfenidaat, niet getitreerd door middel van een placebogecontroleerde geblindeerde proefbehandeling. De effectmeting vond plaats na veertien maanden behandeling. In figuur 4 is in de grafiek per groep het percentage kinderen weergegeven dat was ‘genormaliseerd’, dat wil zeggen: niet van gewone kinderen te onderscheiden (Swanson, Kraemer en Hinshaw, 2001). De standaardbehandeling bleek aanzienlijk minder effectief in de reductie van ADHD-symptomen dan de andere drie behandelingen. Deze bevinding ondersteunt het belang van geprotocolleerde behandeling. De medicamenteuze behandeling bleek effectiever dan intensieve gedragstherapie. De combinatie van beide behandelingen leverde enige meerwaarde op ten opzichte van een uitsluitend medicamenteuze behandeling (dat wil zeggen: een lagere benodigde dosis methylfenidaat bij de gecombineerde behandeling). Bij een follow-up na 36 maanden en na 8 jaar bleken er echter vrijwel geen verschillen meer te zijn tussen de vier oorspronkelijke groepen; alle groepen waren vergelijkbaar aangedaan ten opzichte van een normale controlegroep.



Figuur 4. 'Genormaliseerde' kinderen per behandelingsgroep (naar Swanson, Kraemer en Hinshaw, 2001).

Bij onvoldoende effectiviteit of ernstige bijwerkingen kan worden uitgeweken naar dexamfetamine (voorheen beschikbaar als als FNA-preparaat, en sinds mei 2016 beschikbaar als Amfexa®). Ongeveer 90% van de kinderen met ADHD reageert positief op methylfenidaat of dexamfetamine. Beide middelen vallen onder de opiumwet. Andere middelen zijn atomoxetine (Strattera®) en het niet voor ADHD geregistreerde middel clonidine. Atomoxetine remt de heropname van noradrenaline, en heeft een werkingsduur van 24 uur. Soms is het maximale therapeutische effect pas na zo'n 6 weken zichtbaar, waarbij de werking over het algemeen minder effectief is als de werking van methylfenidaat (Newcorn *et al*, 2008).

Bijwerkingen van stimulantia treden vooral op bij aanvang van de behandeling. Ze worden getypeerd als niet-ernstig en reversibel. De frequentst gerapporteerde bijwerkingen zijn verminderde eetlust, gewichtsverlies, inslaapklachten en hoofdpijn. Bij therapeutisch gebruik lijkt er geen sprake van gewenning of afhankelijkheid. Misbruik van stimulantia is beschreven, maar vooralsnog lijkt misbruik niet wijdverbreid. In prospectief onderzoek is het gebruik van stimulantia niet geassocieerd met een verhoogd of een verlaagd risico op verslavingen op latere leeftijd (Graham *et al*, 2011). Hoewel stimulantia en atomoxetine in verband zijn gebracht met ernstige cardiovasculaire complicaties, heeft recent onderzoek dit ontzenuwd (Cooper *et al*, 2011; Schelleman *et al*, 2011).

Een eliminatiedieet (het weglaten van een groot aantal voedingsmiddelen, zie Mijlpaalonderzoek 3), laat gunstige effecten zien wat betreft de vermindering van ADHD-symptomen (Pelsser *et al*, 2011), maar verder onderzoek is nodig voordat deze interventies in de praktijk kunnen worden toegepast. De effecten van EEG-neurofeedback (het zelf leren beïnvloeden van de elektrische activiteit in de hersenen door middel van visuele feedback) en werkgeheugentraining vallen vooralsnog tegen.

Psychologische behandeling

Gedragstherapeutische interventies zijn gebaseerd op principes van de leertheorie. Door een systematische controle op de uitlokkende factoren van het gedrag van het kind en door beïnvloeding van de gevolgen van het gedrag via belonen, straffen en uitdoven worden stap voor stap de gewenste gedragingen versterkt en wordt het ongewenste gedrag afgezwakt. Er zijn diverse voorbeelden van uitgewerkte programma's voor ouders en leerkrachten die in vijf tot twintig sessies individueel of in groepsverband kunnen worden aangeboden (zie www.kenniscentrum-kjp.nl). Indirecte gedragstherapie (via de ouders of leerkrachten) staat bekend onder de naam *parent management training* en is effectief gebleken in de reductie van ADHD-symptomen en

oppositieel gedrag. Niet effectief als monotherapie zijn allerlei cognitieve interventies die gericht zijn op een verbetering van zelfspraak ('stop-denk-doe'-programma's). Beperkingen van gedragstherapie zijn dat het langetermijneffect onduidelijk is en dat het kind afhankelijk blijft van de omgeving (ouder, leerkracht) waarvan een behoorlijke inzet en vasthoudendheid over langere tijd wordt gevraagd. Kleine inconsequenties en slordigheden in de uitvoering van de therapie kunnen de bereikte resultaten snel teniet doen. Omdat sommige kinderen het principe van beloning en straf snel als een 'trucje' zien, is het belangrijk variatie in te bouwen om de aanpak spannend en nieuw te houden. Recente meta-analyses hebben echter laten zien dat de methodologische kwaliteit van onderzoek naar de effecten van gedragstherapie te wensen over laat, vooral omdat vaak geen gebruik wordt gemaakt van dubbel-blinde beoordelingen (Sonuga-Barke *et al*, 2013, Zwi *et al*, 2013).

Overzicht en toekomstige ontwikkelingen

In de DSM-5 zijn een aantal belangrijke verbeteringen aangebracht in het algoritme voor ADHD, zoals het loslaten van de subtypes, het aanpassen van de beginleeftijd van 7 naar 12 jaar, en het aanpassen van de drempelwaarde tot 5 symptomen bij volwassenen. Een andere verbetering is dat het nu officieel mogelijk is ADHD en autismespectrumstoornis tegelijk te diagnostiseren. De grootste uitdaging zal zijn de diagnose 'ADHD' te verankeren in meer objectieve criteria die op cognitieve of biologische/neurale tests zijn gebaseerd. Verder onderzoek naar mogelijke subtypering op basis van cognitieve of biologische/neurale tests is noodzakelijk. Zo is er inmiddels al veel onderzoek gedaan naar het zogeheten *sluggish cognitive tempo* waarmee sommige patiënten met ADHD zich presenteren: passief, dromerig, trage informatieverwerking, en hypo-actief in lichamelijk en cognitief opzicht. Vaak is er een gebrek aan motivatie en energie voor alledaagse klusjes en zoeken patiënten naar bezigheden die geestelijk meer uitdaging bieden (zoals het spelen van computergames). Sommige studies laten zien dat deze symptomen een voorspellend effect hebben voor functioneren en behandelrespons bovenop de DSM-gedefinieerde symptomen van ADHD, andere studies laten echter geen toegevoegde waarde zien. Dergelijke initiatieven kunnen wel leiden tot een meer geïndividualiseerde behandeling die gebaseerd is op het persoonlijke cognitieve en biologische profiel van de patiënt met ADHD. Een andere belangrijke uitdaging is om het maatschappelijk debat aan te gaan over de beeldvorming van ADHD als 'niet meer dan een etiket voor een verzameling van vervelende gedragingen, zonder neurobiologische onderbouwing'. Sociologisch speculaties over ADHD krijgen veel aandacht in de media, waarbij helaas empirische onderbouwing ontbreekt.

Literatuur

- Angold A, Erkanli A, Egger HL, Costello EJ.** Stimulant treatment for children: A community perspective. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 975-984.
- Bernardi S, Faraone SV, Cortese S, Kerridge BT, et al.** The lifetime impact of attention deficit hyperactivity disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Psychol Med* 2012; 42: 875-887.
- Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, et al.** Impact of adversity on functioning and comorbidity in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 1495-1503.
- Biederman J, Faraone S, Milberger S, Curtis S, et al.** Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: Results from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996a; 35: 343-351.
- Biederman J, Faraone S, Milberger S, Guite J, et al.** A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1996b; 53: 437-446.
- Burt SA.** Rethinking environmental contributions to child and adolescent psychopathology: A meta-analysis of shared environmental influences. *Psychol Bull* 2009; 135: 608-637.
- Charach A, Yeung E, Climans T, Lillie E.** Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: Comparative meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50: 9-21.
- Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, et al.** ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *NEJM* 2011; 365: 1896-1904.
- Das Banerjee T, Middleton F, Faraone SV.** Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* 2007; 96: 1269-1274.
- Durston S, Belle J van, Zeeuw P.** Differentiating frontostriatal and fronto-cerebellar circuits in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psych* 2011; 69: 1178-1184.
- Elia J, Glessner JT, Wang K, Takahashi N, et al.** Genome-wide copy-number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder. *Nature Genetics* 2011; 44: 78-84.
- Ewijk H van, Heslenfeld DJ, Zwiers MP, Buitelaar JK, Oosterlaan J.** Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36: 1093-1106.
- Fair DA, Posner J, Nagel BJ, Bathula D, et al.** Atypical default network connectivity in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 1084-1091.

Fair DA, Bathula D, Nikolas MA, Nigg JT. Distinct neuropsychological subgroups in typically developing youth inform heterogeneity in children with ADHD. *Procs Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 6769-6774.

Faraone SV, Biederman J. Is attention deficit hyperactivity disorder familial? *Harv Rev Psychiatry* 1994; 1: 271-287.

Faraone SV, Biederman J, Friedman D. Validity of DSM-IV subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: A family study perspective. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 300-307.

Faraone SV, Biederman J, Mennin D, Gershon J, Tsuang MT. A prospective four-year follow-up study of children at risk for ADHD: Psychiatric, neuropsychological, and psychosocial outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1449-1459.

Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Mick E, et al. Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: Are late onset and subthreshold diagnoses valid? *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1720-1729.

Fassbender C, Schweitzer JB. Is there evidence for neural compensation in attention deficit hyperactivity disorder? A review of the functional neuroimaging literature. *Clin Psychol Rev* 2006; 26: 445-465.

Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet* 2009; 126: 13-50.

Frazier-Wood AC, Bralten J, Arias-Vasquez A, Luman M, Oosterlaan J, Sergeant J, Faraone SV, Buitelaar J, Kunstl J, Rommelse NN. Neuropsychological intra-individual variability explains unique genetic variance of ADHD and shows suggestive linkage to chromosomes 12, 13, and 17. *Am J Med Genet B Neuropsychiatric Genet* 2012; 159B: 131-140.

Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: A meta-analytic review. *Hum Genet* 2009; 126: 51-90.

Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636-645.

Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Dittmann RW, et al. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20: 17-37.

Huang-Pollock CL, Karalunas SL, Tam H, Moore AN. Evaluating vigilance deficits in ADHD: a meta-analysis of CPT performance. *J Abnorm Psychol* 2012; 121: 360-71.

Langley K, Fowler T, Ford T, Thapar AK, et al. Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2010; 196: 235-240.

Lin SJ, Crawford SY, Lurvey PL. Trend and area variation in amphetamine prescription usage among children and adolescents in Michigan. *Soc Sci Med* 2005; 60: 617-626.

Liston C, Malter Cohen M, Teslovich T, Levenson D, Casey BJ. Atypical prefrontal connectivity in attention-deficit/hyperactivity disorder: pathway to disease or pathological end point? *Biol Psychiatry* 2011; 69: 1168-1177.

Loo-Neus GH van de, Rommelse N, Buitelaar JK. To stop or not to stop? How long should medication treatment of attention-deficit hyperactivity disorder be extended? *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 584-599.

Luman M, Tripp G, Scheres A. Identifying the neurobiology of altered reinforcement sensitivity in ADHD: A review and research agenda. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34: 744-754.

Makris N, Biederman J, Valera EM, Bush G, et al. Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex* 2007; 17: 1364-1375.

Miller CJ, Flory JD, Miller, SR, Harty SC, Newcorn JH, Halperin JM. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and the emergence of personality disorders in adolescence: a prospective follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1477-1484.

Morrow RL, Garland EJ, Wright JM, Maclure M, Taylor S, Dormuth CR. Influence of relative age on diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *CMAJ* 2012; 84: 755-762.

Murray-Close D, Hoza B, Hinshaw SP, Arnold LE, et al. Developmental processes in peer problems of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the Multimodal Treatment Study of Children With ADHD: Developmental cascades and vicious cycles. *Dev Psychopathol* 2010; 22: 785-802.

Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: Acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 721-730.

Nigg JT, Willcutt EG, Doyle AE, Sonuga-Barke EJ. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: Do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1224-1230.

Nigg JT, Breslau N. Prenatal smoking exposure, low birth weight, and disruptive behavior disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46: 362-369.

Nigg JT, Tannock R, Rohde LA. What is to be the fate of ADHD subtypes? An introduction to the special section on research on the ADHD subtypes and implications for the DSM-V. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2010; 39: 723-725.

Nigg JT, Lewis K, Edinger T, Falk M. Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51: 86-97.

Nikolas MA, Burt SA. Genetic and environmental influences on ADHD symptom dimensions of inattention and hyperactivity: A meta-analysis. *J Abnorm Psychol* 2010; 119: 1-17.

Pelsler LM, Frankena K, Toorman J, Savelkoul HF, et al. Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): A randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 494-503.

Poelmans G, Pauls DL, Buitelaar JK, Franke B. Integrated genome-wide association study findings: Identification of a neurodevelopmental network for attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 365-377.

Polanczyk G, Silva de Lima M, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164: 942-948.

Polanczyk GV, Willcutt EG, Sallum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: un updated systematic review and metaregression analysis. *Int J Epidemiol* 2014; 43: 434-42.

Ramtekkar UP, Reiersen AM, Todorov AA, Todd RD. Sex and age differences in attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and diagnoses: implications for DSM-V and ICD-11. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49: 217-228.

Rommelse NN. Endophenotypes in the genetic research of ADHD over the last decade: Have they lived up to their expectations? *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 1425-1429.

Rommelse NN, Geurts HM, Franke B, Buitelaar JK, Hartman CA. A review on cognitive and brain endophenotypes that may be common in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder and facilitate the search for pleiotropic genes. *Neurosci Biobeh Rev* 2011; 35: 1363-1396.

Ronk MJ, Hund AM, Landau S. Assessment of social competence of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder: problematic peer entry, host responses, and evaluations. *J Abnorm Child Psychol* 2011; 39: 829-840.

Schelleman H, Bilker, WB, Strom BL, Kimmel SE, et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics* 2011; 127: 1102-1110.

Sciotto MJ, Eisenberg M. Evaluating the evidence for and against the overdiagnosis of ADHD. *J Atten Disord* 2007; 11: 106-113.

- Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, et al.** Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 540-549.
- Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, et al.** Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 19649-19654.
- Sibley MH, Pelham WE, Molina BS, Gnagy, EM, et al.** The delinquency outcomes of boys with ADHD with and without comorbidity. *J Abnorm Child Psychol* 2011; 39: 21-32.
- Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I.** Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: Meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 204-211.
- Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, et al.** Nonpharmacological interventions for ADHD; systemic review and metaanalyses of randomised controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 275-289
- Stepp SD, Burke, JD, Hipwell AE, Loeber R.** Trajectories of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder symptoms as precursors of borderline personality disorder symptoms in adolescent girls. *J Abnorm Child Psychol* 2012; 40: 7-20.
- Stergiakouli E, Hamshere M, Holmans P, Langley K, et al.** Investigating the contribution of common genetic variants to the risk and pathogenesis of ADHD. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 186-194.
- Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP.** Clinical relevance of the primary findings of the MTA success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 168-179.
- Szatmari P, Offord DR, Boyle MH.** Ontario Child Health Study: Prevalence of attention deficit disorder with hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry* 1989; 30: 219-230.
- Thapar A, Rice F, Hay D, Boivin J, et al.** Prenatal smoking might not cause attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence from a novel design. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 722-727.
- Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ.** Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 1361-1369.
- Vaughan BS, Wetzel MW, Kratochvil CJ.** Beyond the 'typical' patient: Treating attention-deficit/hyperactivity disorder in preschoolers and adults. *Int Rev Psychiatry* 2007; 20: 143-149.

Volkow ND, Wang GJ, Tomasi D, Kollins SH, et al. Methylphenidate-elicited dopamine increases in ventral striatum are associated with long-term symptom improvement in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *J Neurosci* 2012; 32: 841-849.

Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto MV, et al. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J Abnorm Psychol.* 2012; 121: 991-1010.

Williams NM, Franke B, Mick E, Anney RJ, et al. Genome-wide analysis of copy number variants in attention deficit hyperactivity disorder: the role of rare variants and duplications at 15q13.3. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 195-204.

Wood AC, Buitelaar J, Rijdsdijk F, Asherson P, Kuntsi J. Rethinking shared environment as a source of variance underlying attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms: Comment on Burt (2009). *Psychol Bull* 2010; 136: 331-340.

DR LGJ DE LEEDE



Leo de Leede (1955) studeerde farmacie aan de Rijksuniversiteit Leiden en promoveerde daar vervolgens op een specialisatie in de farmaceutische technologie, biofarmacie, farmacokinetiek en drug delivery systemen. Vervolgens werkte hij bij Organon in Oss en stond aan de basis van de ontwikkeling van onder andere Nuvaring® en Implanon®. Daarna werd hij hoofd farmaceutische R&D bij Gist-brocades in Delft en was vervolgens werkzaam

bij Yamanouchi (thans Astellas). Hij was de oprichter van een unieke samenwerking tussen de universiteiten van Leiden, Utrecht en Groningen en Yamanouchi.

Na bij de drug delivery firma Octoplus in Leiden te hebben gewerkt, startte hij in 2009 Exelion Bio-Pharmaceutical Consultancy BV.

Hij is (co)-auteur van meer dan 60 publicaties en 17 patenten.

LGJ de Leede

Inleiding

De biologisch actieve stoffen die bij psychische aandoeningen werkzaam zijn, worden toegepast in alle gebruikelijke toedieningsvormen. In tabel 1 staan voor diverse psychische aandoeningen de verschillende toedieningsvormen weergegeven. Naast toediening via de parenterale route met een gewone oplossing voor bijvoorbeeld acute psychotische agitatie worden de tweede-generatie-antipsychotica zeer regelmatig als geavanceerde depotinjectiepreparaten gegeven. Vanzelfsprekend worden orale preparaten als buitengewoon patiënt-vriendelijke toedieningsvormen het meeste toegepast. Naast de gebruikelijke tabletten en capsules worden ook *controlled release*-tabletten of soms capsules toegepast als de eliminatiehalfwaardetijd van de biologische actieve stof daar aanleiding voor geeft. En in toenemende mate is het gebruik van zogenoemde orodispergeerbare of orodisperstabletten (ODT) bij psychische aandoeningen een interessante aanvulling op het arsenaal van toedieningsvormen. Deze orodisperstabletten die bij inname in de mond direct uiteenvallen, zijn zeer patiëntvriendelijk en daarnaast extra interessant bij toepassing voor kinderen en patiënten met slikproblemen. Ook bijvoorbeeld onderweg als er geen water beschikbaar is, kunnen deze tabletten eenvoudig worden ingenomen. In de toepassing bij psychische aandoeningen is een interessante toevoeging dat patiënten die niet bereid zijn om tabletten te slikken (de zogenoemde 'wangpatiënten'), deze tabletten niet in hun mond kunnen bewaren en later kunnen uitspugen. De orodisperstablet kan de belasting voor het verplegend personeel direct verminderen doordat er geen controle hoeft plaats te vinden of gewacht hoeft te worden tot de tablet gecontroleerd is doorgeslikt.

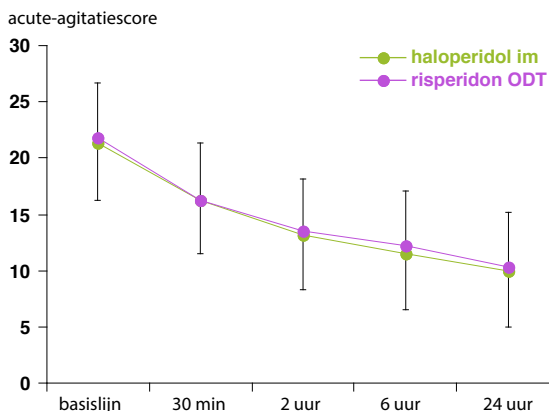
Naast de orodisperstablet bestaan er ook dispergeerbare tabletten en zogenaamde slikdispers tabletten. Uitvinders van de eerste geavanceerde tablet op dit gebied waren werkzaam bij Gist-brocades in de jaren 80 van de vorige eeuw, die de zogenoemde Solutab® voor amoxicilline bedachten. Deze tablet kan gewoon als normale tablet worden geslikt maar ook geprogrammeerd snel in een glas water uiteenvallen en als een goedsmakende suspensie worden gebruikt. Deze tablet heeft ook niet het nadeel van een disperstablet die al in de mond uiteen kan vallen en dan een vervelend zanderig gevoel veroorzaakt.

stofnaam	geneesmiddel	indicatie	toedieningsvorm
aripiprazol	Abilify® Abilify maintena® aripiprazol	bipolaire stoornis, manie schizofrenie	tablet, injectievloeistof parenteraal depot tablet
olanzepine	olanzepine Zyprexa® Zypadhera® (pamoaat)	bipolaire stoornis schizofrenie	tablet, ODT Injectievloeistof, tablet, ODT Parenteraal depot
paliperidon	Invega® Trevicta® (palmitaat) Xeplion® (palmitaat)	bipolaire stoornis, manie schizofrenie	CR-tablet parenteraal depot parenteraal depot
quetiapine	quetiapine Seroquel® Seroquel® (fumaraat)	bipolaire stoornis, manie schizofrenie	tablet CR-tablet tablet
risperidon	Risperdal® Risperdal Consta® risperidon	bipolaire stoornis, manie schizofrenie	drank, tablet, ODT parenteraal depot drank, tablet, ODT
sertindol	Serdolect®	bipolaire stoornis schizofrenie	tablet
haloperidol	Haldol® Haldol® decanoaat	psychose, manie, acute psychotische agitatie	druppelvloeistof, tablet, injectievloeistof parenteraal depot
methylfenidaat	methylfenidaat Ritalin® Concerta® Equasym® Medikinet®	ADHD	tablet, CR-tablet tablet CR-tablet CR-capsule tablet, CR-capsule
mirtazapine	Remeron® mirtazapine	depressie	tablet, ODT drank, tablet, ODT
fluoxetine	Prozac® fluoxetine	depressie	tablet (dispergeerbaar) capsule, tablet (dispergeerbaar)

*Tablet 1. Enkele geneesmiddelen en hun toedieningsvormen voor diverse psychische aandoeningen (bron: Farmacotherapeutisch Kompas).
CR: controlled release, gereguleerde afgifte
ODT: orodisperstablet*

Orodisperstabletten in de psychiatrie

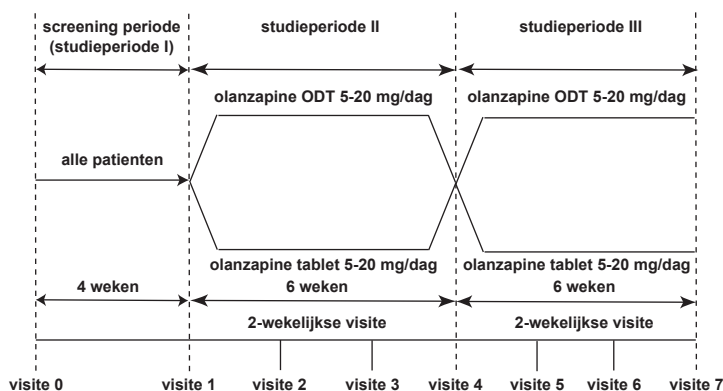
Na de ontwikkeling van orodisperstabletten met onder andere risperidon en olanzepine werd in de klinisch psychiatrische praktijk onderzoek verricht naar de plaats en de preferentie van deze producten. In een studie met 124 patiënten die acuut werden opgenomen met psychotische agitatie werd de traditionele intramusculaire haloperidolinjectie vergeleken met een orodisperstablet van risperidon (Lim *et al*, 2010).



Figuur 1. Het verloop van de gemiddelde acute-agitatieclusterscore tegen de tijd na toediening van intramusculair haloperidol of oraal risperidon als orodisperstablet (ODT) (Lim et al, 2010).

Voor de acute behandeling van psychotische agitatie waren beide producten even effectief en even goed verdraagbaar. De auteurs concluderen dat ze daarom bij dit soort patiënten een duidelijke voorkeur hebben voor de gemakkelijke orale route met de orodispersvariant.

In verschillende studies (Montgomery *et al*, 2012; Chue *et al*, 2004) bleek zowel de klinische effectiviteit, de tolerantie als de acceptatie van olanzapine en risperidon ODT vergelijkbaar te zijn met een standaardtablet. Patiënten en hulpverleners spraken zeer regelmatig een voorkeur voor het gebruik van de orodisperstablet uit. Een duidelijk voorbeeld van een preferentiestudie met een degelijke cross-over-opzet werd uitgevoerd met 265 patiënten (Bitter *et al*, 2010). In de onderstaande figuur wordt de opzet beschreven.



Figuur 2. Studieopzet van een 12 weken gerandomiseerd, cross-over, multinationaal preferentieonderzoek; ODT is het orodisperstablet (Bitter et al, 2010).

In totaal bleek na evaluatie dat 61% van de patiënten een voorkeur hadden voor de orodisperstablet ten opzichte van 27% voor de standaardtablet. Als reden voor de voorkeur werden de te verwachten zaken als onder andere gebruiksgemak, smaak, slikgemak en gevoelservaring gegeven. Meer bijzonder was dat ook regelmatig als voorkeur de verwachting van een beter effect werd gemeld.

Op basis van de vele klinische publicaties kan worden gesteld dat de orodispersvariant zeer geschikt is voor de moeilijk te behandelen en geagiteerde patiënt en een verminderde last voor het behandelend personeel kan betekenen. Daarnaast is deze tablet vanwege de potentie van een grotere therapietrouw en een duidelijke voorkeur van de patiënt ook een zeer geschikte toedieningsvorm voor gewone ambulante patiënten op antipsychotica en farmaca voor andere psychische aandoeningen.

De farmaceutische technologie van orodisperstabletten

Voor de bereiding van orodisperstabletten wordt gebruik gemaakt van verschillende principes (Velmurugan en Sundar, 2010; Parkash *et al*, 2011). Omdat de tablet eigenlijk momentaan in de mond uiteen moet vallen, is een principe gebaseerd op vriesdrogen zeer geschikt. Een duidelijk nadeel van een vriesdroogproces is dat het over het algemeen kostbaar is, het eindproduct meestal fragiel is, en niet op een klassieke wijze uit een blisterverpakking is te halen. Orodisperstabletten worden ook gemaakt door tabletten te persen in een mal met behulp van een oplosmiddel maar ook deze tabletten hebben meestal geen grote mechanische sterkte. Een bijzondere techniek is gebaseerd op de suikerspintechnologie waarbij het gesponnen materiaal gedeeltelijk wordt gekristalliseerd en daarna wordt gecomprimeerd tot zeer snel uiteenvallende tabletten. Daarnaast zijn er ook inmiddels diverse formuleringen ontwikkeld die met een klassieke tabletteermachine worden geproduceerd, meestal gewoon door directe compressie waarbij de supersnelle uiteenvaltijd wordt verkregen door een bijzondere samenstelling van de hulpstoffen zoals bijvoorbeeld een combinatie van superdisintegreermiddelen of een bruistechnologie. De farmaceutische 'kunst' is om een goede, sterke en robuuste te produceren tablet te ontwikkelen met een supersnelle uiteenvaltijd in de mond, en met een goede smaak gecombineerd met een plezierig gevoel in de mond. Het snel uiteenvallen van een als zandkorrels in de mond of tussen de tanden aanvoelende massa met een matige smaak is vanzelfsprekend geen product wat de eindstreep gaat halen.

Vele processen en samenstellingen zijn geoptimaliseerd (Prajapati en Ratnakar, 2009) en onderstaand worden enkele voorbeelden beschreven.

De Zydis®-technologie is een gepatenteerd proces waarmee verschillende producten zijn ontwikkeld, gebaseerd op vriesdrogen. De oplossing of suspensie van het geneesmiddel in water en meestal met gelatine in de matrix, wordt gevriesdroogd in een speciaal gevormde blisterverpakking. De vriesdroogcondities zijn zo ingesteld dat de grootte van de verkregen ijskristallen een zeer poreuze matrix garanderen. Ze maken gebruik van smaak- en zoetstoffen om de optimale ervaring te verkrijgen. Soms is het nodig in verband met de karakteristieken van de actieve stof om een microencapsulatieproces te gebruiken of een ionenwisselaar om de bittere smaak te maskeren.

De Quicksolv®-technologie is ook gebaseerd op een vriesdroogproces, maar maakt gebruik van twee oplosmiddelen. De ingrediënten worden opgelost in het eerste oplosmiddel, meestal water, en vervolgens ingevroren. Bij de temperatuur waarbij het eerste oplosmiddel nog vast is wordt het tweede oplosmiddel met de massa in contact gebracht. Het tweede oplosmiddel, bijvoorbeeld aceton, methanol of ethanol moet mengbaar zijn met het eerste oplosmiddel maar niet de tablethulpstoffen oplossen. Het eerste oplosmiddel wordt geheel verwijderd na enkele uren contact met het tweede oplosmiddel en resulteert uiteindelijk in een nagenoeg instantaan uiteenvallende matrix. De orodisperstablet met risperidon (Chue *et al*, 2004) bevat voor een optimale smaak een methacrylzuurpolymeerhars waaraan risperidon is gebonden. Pas verderop in het maagdarmlkanaal komt de actieve stof vrij van de matrix en de hars verlaat het lichaam weer onveranderd. De vriesdroogproducten zijn zeer licht en ook tamelijk fragiel maar vallen inderdaad binnen enkele seconden in de mond uiteen. De patiënt kan de tablet niet uit een blisterverpakking door de aluminiumfolie heen drukken maar moet de tablet er voorzichtig uithalen nadat het folielipje is verwijderd.

De Orasolv®-technologie is gebaseerd op snel uiteenvallen door een klassiek bruisproces maar wel zodanig geavanceerd dat het niet in de mond als zodanig wordt ervaren. Verder maken ze gebruik van deeltjescoatingprocessen voor smaakmaskering en een zwakke compressie om te voorkomen dat de smaakmaskering wordt verstoord. In de tweede generatie Durasolv®-technologie kunnen de tabletten wel harder worden geslagen en zijn ze minder fragiel maar kunnen alleen minder actieve stof bevatten en zijn daardoor niet geschikt voor hooggedoseerde farmaca.

De WOWtab®-technologie is een Japanse vinding en staat voor *WithOutWater*-tablet. Deze tablet wordt met een conventionele tabletteermachine en normale hardheid geproduceerd en maakt gebruik van een speciale combinatie van verschillende saccharides. Deze zijn saccharides met een hoge vervormbaarheid zoals maltose, sorbitol, mannitol en oligosaccharides voor de goede bindingseigenschappen,

gecombineerd met saccharides met een lage vervormbaarheid zoals xylitol, lactose en glucose voor de snelle disintegratie.

De FlashDose®-technologie is gebaseerd op het suikerspinprocedee. Met een mengsel van saccharides zoals sucrose, dextrose, mannitol en polymaltodextrines wordt in aanwezigheid van een oppervlakreactieve stof volgens het suikerspinproces een draad gesponnen. De oppervlakreactieve stof is nodig om gedeeltelijke kristallisatie te bewerkstelligen in de massa (Alexander *et al*, 2014). De draad wordt vervolgens in stukjes gehakt en geconditioneerd door middel van een behandeling met alcohol. Na drogen, malen, mengen met de actieve stof en overige hulpstoffen worden de tabletten op een conventionele tabletteermachine gecompriemd.

Fu *et al* (2004) beschrijven de Frosta®-technologie waarbij gebruik wordt gemaakt van plastic granules. Poreus plastic materiaal wordt gemengd met een penetratiebevorderaar en gegraneerd met een bindmiddel. Met een lage druk kunnen zeer poreuze en toch sterke tabletten worden verkregen die snel en prettig aanvoelend in de mond uiteenvallen.

Orodisperstablet: *in vitro*, *in vivo* en farmacokinetiek

De bekende farmacopeemethodes voor het bepalen van de disintegratie en dissolutie van tabletten geven in het geval van orodisperstabletten niet een adequaat discriminerend vermogen tussen de verschillende soorten disperstabletten. Verder is het testvolume volgens de farmacopee 900 ml en dat is in vergelijking tot de paar milliliters in de mond ook een groot verschil. Verschillende onderzoeksgroepen hebben nieuwe technieken voorgesteld (Dobetti, 2001; Fu *et al*, 2004), waarbij soms ook krachtmetingdetectie wordt toegepast. Maar zolang geen nieuwe standaard wordt gehanteerd, blijft vergelijken moeilijk. De eenvoudige manier die de meeste ontwikkelaars en fabrikanten hebben gekozen, is de farmacopeemethodes te blijven gebruiken als kwaliteitscriterium voor bereiding en vrijgifte van het product. Bij de productontwikkeling wordt echter de relevante uiteenvaltijd *in vivo* bepaald.

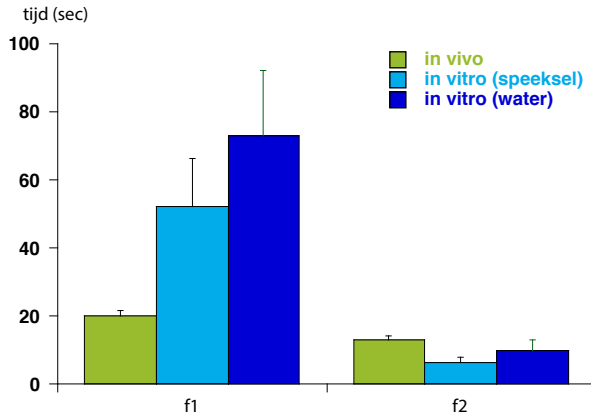
In tabel 2 zijn de resultaten weergegeven van een uiteenvaltest *in vivo* in patiënten met schizofrenie na inname van risperidon ODT op verschillende dagen (Chue *et al*, 2004). De test was gebaseerd op een evaluatie iedere 5 seconden waarbij de onderzoeker de mond van de patiënt inspecteert. Bij de eerste evaluatie, dus binnen 5 seconden, is de tablet zover uiteengevallen dat hij niet meer uit de mond kan worden verwijderd. De complete disintegratie werd vastgesteld na gemiddeld 25 sec.

behandeldag	tijd tot initiële desintegratie (sec)		tijd tot volledige desintegratie (sec)	
	gemiddelde (sd)	reeks	gemiddelde (sd)	reeks
1	5.5 (1.6)	5-10	39.6 (34.1)	12-118
3	5.0 (0.0)	5-5	26.7 (7.9)	15-41
5	5.0 (0.0)	5-5	26.9 (6.5)	19-39
7	5.0 (0.0)	5-5	24.5 (6.6)	19-41

Tabel 2. Initiële en complete uiteenvaltijd van risperidon ODT in vivo (n=10) bij patiënten met schizofrenie (naar Chue et al, 2004).

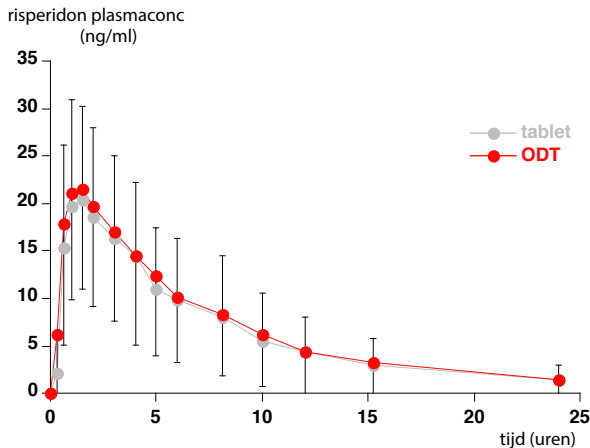
Een voorbeeld van de eerder genoemde matige correlatie tussen de desintegratietest volgens de farmacopee en de werkelijkheid in de mond is weergegeven in figuur 3. Formulering 1 bevat als vullers mannitol en microkristallijne cellulose in de verhouding 85/15 en formulering 2 in de verhouding 70/30 (Soulaïrol *et al*, 2017). De relatie tussen de metingen *in vivo* en *in vitro* van de twee formuleringen is slecht, is niet voorspelbaar en de test wordt ook niet veel beter wanneer er in plaats van water, kunstspeeksel als desintegratiemedium wordt gebruikt. De samenstelling van het kunstmatige speeksel is NaCl (40 mmol/l), KH_2PO_4 (12 mmol/l), CaCl_2 (1.5 mmol/l) met NaOH om de pH op 6.2 te stellen.

Het direct uiteenvallen van de tabletten in de mond kan ook gevolgen hebben voor de systemische beschikbaarheid van het geformuleerde farmacon. Wanneer de stof namelijk vanuit het mondslijmvlies wordt opgenomen, wordt het first-pass effect in de darm en met name in de lever vermeden en kunnen snelgeklearde biologische actieve stoffen een hogere biologische beschikbaarheid hebben (De Boer *et al*, 1984). De opname in de mond is echter intrinsiek gering door het kleine oppervlak en eigenlijk alleen relevant voor hoogpotente lipofiele verbindingen zoals nitroglycerine, testosteron en fentanyl (van Rooij *et al*, 2012). Daar is geen sprake van bij de genoemde antipsychotica olanzapine en risperidon en het antidepressivum mirtazapine. Deze orodisperstabletten zijn bioequivalent met de normale tablet zoals ook duidelijk is te zien in figuur 4 (Huang *et al*, 2012), waar het plasmaconcentratie-tijdprofiel voor de risperidontablet ('tablet') in een groep vrijwilligers is vergeleken met de risperidon in een ODT.



Figuur 3. In vivo en in vitro uiteentvaltijd in (kunstmatig) speeksel en in water van twee verschillende samenstellingen orodisperstabletten (Soulairol et al, 2017).

Ook bij de productontwikkeling is deze strategie gevolgd en is alleen een compleet nieuw chemisch farmaceutisch ontwikkeldossier ingediend, en door middel van een bioequivalentiestudie verwezen naar de klinische en preklinische data van de tabletproducten van het oorspronkelijke product.



Figuur 4. Plasmaconcentratie-tijdcurve van risperidon na inname van risperidon in een tablet en als orodisperstablet (naar Huang et al, 2012).

Is de orodisperstechnologie ook geschikt voor op maat gemaakte bereidingen in de apotheek?

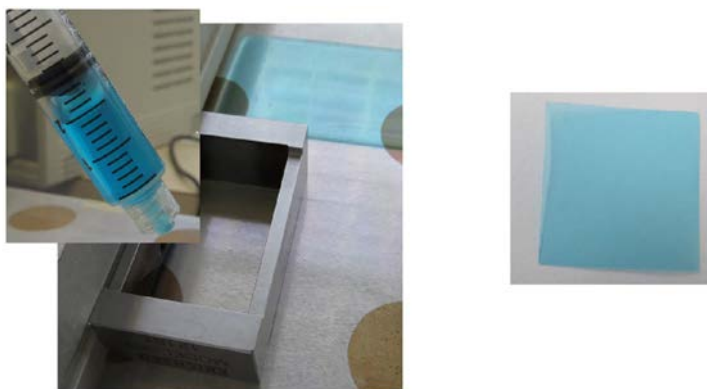
Naast de orodisperstabelt zijn er recent ook orodispersfilms (ODF) met geneesmiddelen ontwikkeld (Hoffmann *et al*, 2011). Ook voor kinderen wordt deze toedieningsvorm als zeer geschikt gekwalificeerd (Visser *et al*, 2017). In Duitsland zijn voor zowel risperidon als voor olanzapine al dergelijke films (zogenoemde *schmelzfilme*) geregistreerd.

De gebruikelijke bereidingsmethode voor ODFs is de *solvent casting methode*.

Wateroplosbare polymeren, weekmakers en overige hulpstoffen worden opgelost in water. Het geneesmiddel of in sommige gevallen ook de combinatie met biologisch actieve stoffen wordt opgelost of gesuspenderd in water of een combinatie van water en co-solventia. De gecombineerde oplossing wordt in een mal gegoten die de vloeistof met een bepaalde snelheid en hoogte verdeelt over een onderlaag. Na drogen wordt de film op maat geknipt of geponst. Omdat deze methode eenvoudig is, geen gebruik maakt van bijzondere apparatuur of buitengewone materialen is in onderzoek of het bereiden van ODTs ook in (ziekenhuis)apotheken zou kunnen plaatsvinden als apotheekbereiding op maat (Visser *et al*, 2015; proefschrift JC Visser, 2017).

Tweede-generatie antipsychotica beschikbaar als depotinjectiepreparaten

Voor het gebruik van de depotinjectiepreparaten met de tweede-generatie antipsychotica worden twee totaal verschillende technieken toegepast (Meyer, 2013; tabel 3). Bij risperidon wordt de biologisch actieve stof verwerkt als controlled release en opgesloten in injecteerbare microsferen, gemaakt van een biologisch afbreekbaar polymeer van melk- en glycolzuur.



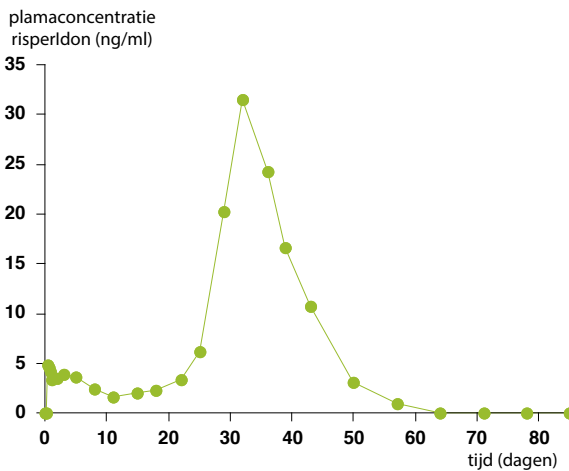
Figuur 5. Bereiding van een orodispergeerbare film met behulp van de solvent casting methode (Visser *et al*, 2015).

product	doseringsregime	bijzonderheden
aripiprazollauroxil	1x per maand	bij de start 2 weken overlap met oraal aripiprazol
olanzapinepamoaat	1x per maand	na injectie 3 uur monitoren op onverwachte reacties
paliperidonpalmitaat	1x per maand	geen
paliperidonpalmitaat	1x per 3 maanden	gebruik bij patiënten die reeds op het 1x per maand product staan
risperidon microsferen	1x per 2 weken	bij de start 3 weken overlap met oraal risperidon

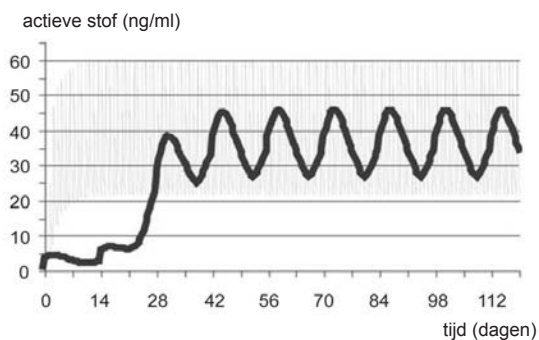
Tabel 3. Tweede-generatie depotpreparaten met antipsychotica.

De actieve stof komt langzaam in de tijd vrij door een combinatie van diffusie en het geleidelijk hydrolyseren van de esterbanden van het polymeer. Dit proces is goed te voorspellen in een eenvoudig *in-vitro* model omdat hier slechts de temperatuur en de pH de afgifte bepalen. Bij de andere producten wordt eigenlijk een prodrug gemaakt door de actieve stof te veresteren met een lipofiele staart om zo een langzaam oplosbaar preparaat te verkrijgen. Omdat hier ook de esterase-activiteit *in vivo* een belangrijke rol speelt, is er meer *in vivo* versus *in vitro* correlatieonderzoek dan voor de microsfeer- en polymeervariant nodig om het product te ontwikkelen.

De afgifte van de risperidon vanuit de microsferen *in vivo* na intramusculaire toediening is niet volgens een nulde-orde afgifte (Mannaert *et al*, 2005). In het begin is een geringe afgifte van niet volledig geëncapsuleerd materiaal (de zogenoemde *burst* afgifte) en de echte afgifte komt pas na circa 3 weken op gang, zie figuur 6, als het polymeer al enigszins gehydrolyseerd is tot lager molecuair polymelkzuur en glycolzuur.



Figuur 6. Plasmaconcentratie-tijdcurve van risperidon na intramusculaire injectie van microsferen (naar Mannaert *et al*, 2005).

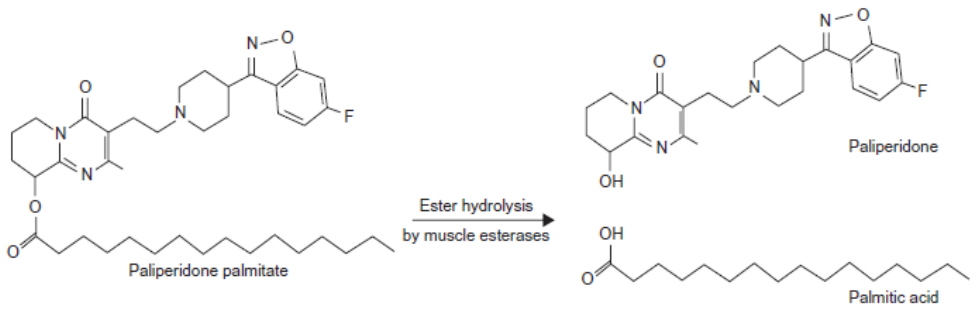


Figuur 7. Gemiddelde plasmaspiegels na gesimuleerde dagelijkse orale toediening van 4 mg risperidon (dunne lijn) en tweewekelijkse injectie van 50 mg microsferen (dikke lijn) (Chue, 2007).

Dat is ook de reden waarom eerst nog gewoon 3 weken oraal risperidon moet worden gegeven na de eerste depotinjectie. In figuur 7 is gesimuleerd hoe het steady-state plasmaconcentratieprofiel eruit ziet na de continue 2-wekelijkse depotinjecties (dikke lijn) en is ook de vergelijking weergegeven met de meer fluctuerende spiegels na gesimuleerde dagelijkse orale toediening (dunne lijn) (Chue, 2007).

Een goed en elegant voorbeeld van de prodrugaanpak (Bishara, 2010) is weergegeven in figuur 8 waar de structuur van de palmitinezuurester van paliperidon is getekend en de afsplitsingsproducten door de esterase-activiteit in de spier na intramusculaire injectie. Het betreffende product is een suspensie van de zeer slecht wateroplosbare palmitinezuurester in een waterige injectievloeistof.

Van dit product zijn inmiddels twee versies verkrijgbaar, een product dat 1 keer per maand kan worden toegediend en een product dat 1 keer per 3 maanden kan worden gegeven. In tabel 4 zijn de fysisch-chemische en farmaceutische factoren beschreven die een invloed hebben op de afgiftesnelheid en daarmee op de bloedspiegels van dergelijke parenterale depotpreparaten. De overgang van het paliperidonpalmitaat 1-maands product naar het 3-maands product kon worden gerealiseerd door de suspensieconcentratie en de deeltjesgrootte(-verdeling) van de zeer slecht wateroplosbare ester aan te passen. En vervolgens kon met uitgebreide farmacokinetische studies in proefdieren en bij de mens het uiteindelijke product worden ontwikkeld.



Figuur 8. De prodrug paliperidonpalmitaat.

oplosbaarheid, type ester en of type zout
oplosmiddel
geneesmiddelconcentratie
injectievolume
deeltjesgrootte
deeltjesgrootteverdeling
geometrie van het depot na injectie, ook bepaald door injectievolume
viscositeit
plaats van injectie
intrinsieke farmacokinetische parameters van de stof, halfwaardetijd, klaring, verdelingsvolume en metabolisme

Tabel 4. Factoren die de afgiftesnelheid en bloedspiegels bepalen van parenterale depotpreparaten op basis van de prodrugaanpak.

Conclusies

In de psychiatrie worden alle mogelijke toedieningsvormen gebruikt. De apotheker met zijn kennis van toedieningsvormen moet in staat zijn om de behandelend arts en de patiënt goed te adviseren welk product en wanneer het beste past bij de behoefte van de patiënt. Soms zal een geavanceerd depotinjectiepreparaat met een werkzaamheid van 1 of 3 maanden de beste keuze zijn. Ook dan is advies van groot belang, want moet er eerst nog oraal worden bijgedoseerd na injectie of kan de intramusculaire injectie alleen direct al volstaan? De orodisperstablet is aan een opmars bezig en kan zeker in dit indicatiegebied nuttig zijn. Met de orodisperstechnologie kan in sommige gevallen, afhankelijk van de inhoudsstof, een hogere biologische beschikbaarheid worden verkregen na het direct uiteenvallen van de tablet in de mond, instantane opname van de stof via het mondslijmvlies en het vermijden van een first-pass effect. Ook zou in sommige gevallen een sneller effect kunnen worden bewerkstelligd, maar vanzelfsprekend alleen maar wanneer een zeer significant deel van de totale dosis

in de mond wordt opgenomen. Deze theoretische bespiegelingen komen echter in de huidige praktijk nog weinig voor. Veelal zal zowel de farmacokinetiek (PK) als de farmacodynamiek (PD) gelijk zijn na gebruik van een orodispersproduct als met een conventionele tablet doordat de opname gewoon verderop in het maagdarmkanaal zal plaatsvinden na het inslikken van de gedispergeerde massa, zodra de toedieningsvorm in de mond uiteen is gevallen. De vakman kan aan de hand van de literatuur en de beschikbare PK-gegevens vaststellen tot welke categorie het betreffende product behoort en gepaste actie ondernemen, zoals het verlagen van de dosis bij het vermijden van het first-pass effect. Betekent dit dan dat de orodisperstechnologie beperkte waarde heeft? Zeker niet! Ook zonder PK/PD-veranderingen heeft deze technologische innovatie geleid tot additionele producten met een duidelijke verbetering bij slikken, het vergroten van de therapietrouw en verminderde tijdsinspanning bij de verpleging. Met het extra arsenaal aan toedieningsvormen kan ook bewust de patiënt worden betrokken bij de optimale keuze van de toedieningsvorm, wat ook direct weer de therapietrouw verhoogt. En tot slot kan de orodispersfilmtechnologie mogelijk straks ook in de apotheek flexibel en op maat worden ingezet.

Referenties

- Alexander A, Tripathi DK, Giri TK, Khan JSuryawanshi V, Patel RJ.** Technologies influencing rapidly disintegrating drug delivery systems: a review. *Int J Pharm Prof Res* 2014; 5: 1039-1053.
- Bishara D.** Once-monthly paliperidone injection for the treatment of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 561-572.
- Bitter I, Treuer T, Dilbaz N, Oyffe I, Ciorabai EM, Gonzalez SL, Ruschel S, Salburg J, Dyachkova Y.** Patients preference for olanzepine orodispersible tablet compared with conventional oral tablet in a multinational, randomized, crossover study. *World J Biol Psych* 2010; 11: 894-903.
- Chue P.** Long-acting risperidone injection: efficacy, safety, and cost-effectiveness of the first long-acting atypical antipsychotic. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007; 3: 13-39.
- Chue P, Welch R, Binder C.** Acceptability and disintegration rates of orally disintegrating risperidone tablets in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 701-703.
- De Boer AG, De Leede LGJ, Breimer DD.** Drug absorption by sublingual and rectal routes. *Br J Anaesth* 1984; 56: 69-82.

Dobetti L. Fast-melt tablets: developments and technologies. *Pharm Technol Drug Del* 2001; 44-50.

Farmacotherapeutisch kompas. zorginstituut Nederland. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/> geraadpleegd juni 2017.

Fu Y, Yang S, Jeong SH, Kimura S, Park K. Orally fast disintegrating tablets : developments, technologies, taste-masking and clinical studies. *Crit Rev in Ther Drug Carr Syst* 2004; 21: 433-475.

Hoffmann EM, Breitenbach A, Breitzkreuz J. Advances in orodispersible films for drug delivery. *Expert Opin Drug Del* 2011; 8: 299-316.

Huang M, Shen-Tu J, Hu X, Chen J, Liu J, Wu L. Comparative fasting bioavailability of dispersible and conventional tablets of risperidone: a single-dose randomized-sequence, open-label, two-period crossover study in healthy male Chinese volunteers. *Clin Ther* 2012; 34: 1432-1439.

Lim HK, Kim JJ, Pae CU, Lee CU, Lee C, Pail IH. Comparison of risperidone orodispersible tablet and intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychotic agitation: a randomized open, prospective study. *Neuropsychobiol* 2010; 62: 81-86.

Mannaert E, Vermeulen A, Remmerie B, Bouhours P, Levron JC. Pharmacokinetic profile of long-acting risperidone at steady-state: comparison with oral administration. *L'Encephale* 2005; 31: 609-615.

Meyer JM. Understanding depot antipsychotics: an illustrated guide to kinetics. *CNS Spectrums* 2013; 18: 58-68.

Montgomery W, Treuer T, Karagianis J, Ascher-Svanum H, Harrison G. Orally disintegrating olanzepine review: effectiveness, patient preference, adherence and other properties. *Pat Pref Adh* 2012; 6: 109-125.

Parkash V, Maan S, Deepika, Yadav SK, Hemlata, Joggal V. Fast disintegrating tablets: opportunity in drug delivery systems. *J of Adv Pharm Technol Res* 2011; 2: 223-235.

Prajapati BP en Ratnakar N. A review on recent patents on fast dissolving drug delivery systems. *Int J Pharm Technol Res* 2009; 1: 790-798.

Soulaïrol I, Chaheen M, Tarlier N, Aubert A, Bataille B, Sharkawi T. Evaluation of disintegrants functionality for oro-dispersible mini tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 2017; DOI: 0.1080/03639045.2017.1339081 (e-pub ahead of print).

Van Rooij K, Bloemers J, de Leede LGJ, Goldstein I, Lentjes E, Koppeschaar H, Olivier B, Tuiten A. Pharmacokinetics of three doses of sublingual testosterone in healthy premenopausal women. *Psychoneuroendocr* 2012; 37: 773-781.

Velmurugan S en Sundar V. Oral disintegrating tablets: an overview. *Int J Chem Pharm Sci* 2010; 12: 1-12.

Visser JC. Orodispersible films as pharmacy preparations. Thesis Groningen University 2017; ISBN 978-90-367-9906-5.

Visser JC, Woerdenbag HJ, Crediet S, Gerrits E, Lesschen MA, Hinrichs WLJ, Breikreuz J, Frijlink HW. Orodispersible films in individualized pharmacotherapy: the development of a formulation for pharmacy preparations. *Int J Pharm.* 2015; 478: 155-163.

Visser JC, Woerdenbag HJ, Hanff LM, Frijlink HW. Personalized medicine in paediatrics: the clinical potential of orodispersible films. *AAPS Pharm Sci Tech* 2017; 18: 267-274.

DRS C GROENENDIJK



Clasineke Groenendijk studeerde farmacie aan de Rijksuniversiteit Utrecht. Zij behaalde in 1990 haar doctoraal en in 1992 heeft zij de postdoctorale opleiding tot apotheker afgerond. In de eerste jaren na het behalen van dit diploma heeft zij gewerkt in openbare apotheken in Amsterdam en Maarssen, waarna zij in 1994 weer in Utrecht terecht gekomen is. Vanaf 2000 is zij eigenaar van de oudste nog bestaande apotheek van Utrecht, apotheek Boswijk. Gezien de locatie van deze apotheek, vlak bij het Willem Arntszhuis, heden Altrecht, heeft zij zich noodgedwongen gespecialiseerd in medicatie bij psychische stoornissen in de eerste lijn. De trend dat meer mensen weer in de eerste lijn worden behandeld is in haar apotheek duidelijk zichtbaar.

DRS CGM BALLIEUX



Chrysos Ballieux heeft farmacie gestudeerd aan de Universiteit Utrecht, waar hij in 2005 zijn diploma basis-apotheker behaalde. Sindsdien was hij werkzaam bij apotheek de Waag te Breda tot begin 2010. Zijn registratiefase heeft hij hier eind 2007 afgesloten. Vanaf 2010 is hij beherend apotheker en mede-eigenaar van apotheek Pluymaekers te Utrecht. Vanaf medio 2011 tot dit voorjaar is hij secretaris geweest van de Apothekers Vereniging Midden Nederland.

WAT KAN DE OPENBAAR APOTHEKER DOEN VOOR DE PATIËNT MET EEN PSYCHISCHE AANDOENING?

C Groenendijk en CGM Ballieux

Inleiding

De openbare apotheker is de spin in het web van de eerstelijns- en transmurale zorg. Van vele andere zorgverleners komen de recepten samen bij de apotheek in de wijk. Door die positie kan een apotheker/apotheek de patiëntgerichte zorg verlenen, ook op het gebied van psychische aandoeningen. Vaak is de apotheek het eerste 'loket', waarbij problemen als interacties, bijwerkingen, maar ook symptoombestrijding en verminderde werkzaamheid aan het licht komen. Iedere apotheker zal hier, tot op zekere hoogte, op zijn eigen manier mee omgaan. Natuurlijk zullen altijd alle interacties en contra-indicaties adequaat worden geregistreerd en afgehandeld, maar er zijn meer mogelijkheden om het voor de patiënt makkelijker te maken. Een psychische aandoening heeft over het algemeen een behoorlijke impact op het dagelijks leven en enige zorgvuldigheid en laagdrempeligheid is hierin noodzakelijk en wenselijk. Hieronder volgt een aantal voorbeelden zoals je je als zorgverlener in de keten op zou kunnen stellen, ten dienste van de patiënt.

Ken je patiënt

De meeste apothekers zullen hun patiëntenpopulatie heel goed globaal kunnen omschrijven in termen van demografie en gebruikspatronen. Men weet heel goed of men relatief veel of weinig psychofarmaca aflevert en welke artsen/instellingen dit voorschrijven. Die contacten liggen dan dus voor de hand. Maar wat te doen met de spreekwoordelijke blinde vlekken binnen het verzorgingsgebied van de apotheek? Sommige van deze blinde vlekken zal men zich niet eens realiseren. Tips die kunnen helpen om dit soort blinde vlekken in kaart te brengen zijn de volgende:

1. vraag bij de gemeente bestemmingsplannen op en inventariseer of er nieuwbouw- of renovatiewijken in het verzorgingsgebied van de apotheek zijn. Al naar gelang de uitkomsten hiervan kan je redelijk goed herleiden wat voor een soort bewoners er zal komen te wonen;
 2. bij alle gemeentes zijn zogeheten wijkscans beschikbaar. Vraag deze eens op voor je eigen postcodegebieden. Hieruit wordt al snel duidelijk waar er zorgbehoefte is in de wijk of waar die zal ontstaan. Hier kun je op inspelen.
- Ook je eigen apotheekstelsel geeft een heleboel informatie als je er eens iets anders naar kijkt.

Wat valt je op als je recepten nakijkt? Waar moet door personeel relatief vaak aandacht aan worden besteed of komen ze je bij jou als apotheker met vragen?

Voor mij waren dat de lithiumrecepten en hun patiënten die er uit sprongen. Daarvoor hebben we als apotheekteam een verbetertraject opgezet, waarover later meer. Uit een wijkscan kwam het volgende project naar boven.

Depressieve jongvolwassenen

Uit een dergelijke wijkscan in samenwerking met GEZondUtrechtOost bleek dat de Uithof een blinde vlek is, waar circa 3000 studenten nu niet meer alleen studeren, maar ook wonen. In deze wijk is geen huisarts of apotheek gevestigd. Bij een behoeftebepaling bleek dat de gemiddelde bewoner van de Uithof 21 jaar oud is en relatief veel bewoners nog een huisarts en apotheek hebben in de woonplaats van de ouders. Ook werden er meer dan gemiddeld klachten in het depressieve spectrum gemeld, waarbij als oorzaken door de student zelf worden aangegeven:

1. eenzaamheid;
2. studiedruk en prestatiebeurs, negatief studieadvies;
3. problemen in de relationele sfeer behorend bij jong volwassenen.

Vanuit deze bevindingen zijn wij verder gegaan met het ontwikkelen en implementeren van een ketenzorgprogramma depressie, wat bij insluiting vooral probeert de jongvolwassenen te bereiken. Het gebruik van voor zorgverleners nog wat minder gebruikelijke middelen was voor ons een vereiste, aangezien deze doelgroep anders opereert dan de gemiddelde doelgroep. Er is een hoog gebruik van *social media* en het voor klachten naar een huisarts gaan is niet heel gebruikelijk. Dus hoe bereik je deze doelgroep?

Naast de wetenschappelijke inhoud van het zorgprogramma, wat natuurlijk de basis is, is er veel aandacht besteed aan logistieke vraagstukken, zoals: hoe verwijzen we door? Welke informatie is voor de volgende zorgverlener van belang? Hoe gaan we 'dubbel' werk vermijden in het belang van de patiënt? Hoe maken we het voor alle disciplines zo gemakkelijk mogelijk om met het zorgprogramma te werken?

Al deze vragen hebben geleid tot de ontwikkeling van de materialen in figuur 1 en tabel 1. De vragen over hoe wij de zorgprofessional kunnen faciliteren in het laagdrempelig gebruik maken van het programma, hebben geleid tot de ontwikkeling of beter gezegd tot de keuze voor de vragenlijst in figuur 2 als triagetool voor de huisarts om snel en gevalideerd de ernst en de duur van de klachten te kunnen categoriseren. Na afname van de test komt er een score uit. Bij die score hoort een advies over verwijzing.

Programmagramma Depressie Utrecht Oost

Je bent al een tijdje somber. Ook geniet je niet meer zo van dingen die je voorheen wel leuk vond om te doen. Misschien ben je op zoek naar een psycholoog die je daarbij kan helpen? Met je huisarts heb je besproken dat er mogelijk sprake is van een depressie. Via deze folder informeren wij je over het ketenzorgprogramma voor mensen die last hebben van een depressieve stemming, en in Utrecht Oost wonen.

Meerdere zorgprofessionals

Het ketenprogramma is ontwikkeld om mensen met een depressie optimaal te kunnen helpen. Een belangrijk voordeel van het programma is dat jouw huisarts meerdere zorgprofessionals kan inschakelen, waardoor jij de behandeling krijgt die het beste bij je past.

Het ketenprogramma is effectief!

Bij het ketenprogramma zijn verschillende professionals betrokken, zoals de huisarts en praktijkondersteuner, GZ-psycholoog, psychotherapeut en fysiotherapeut. Ook de apotheker is een belangrijke schakel en voorziet je van raad en daad wanneer je, naast bijvoorbeeld gesprekken met een psycholoog of psychotherapeut en fysiotherapie, ook medicatie nodig hebt. Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat een multidisciplinaire aanpak, waarbij ook de fysiotherapeut en apotheker zijn betrokken, effectiever is dan alleen gesprekken met praktijkondersteuner, GZ-psycholoog of psychotherapeut.

Wat houdt de multidisciplinaire aanpak in?

Een voorbeeld daarvan is dat de huisarts je adviseert om naast de gesprekken met de praktijkondersteuner of psycholoog een afspraak te maken met fysiotherapeut in Utrecht Oost om bewegen een onderdeel van het herstel te maken. Uit onderzoek is namelijk gebleken dat bewegingstherapie, naast gesprekken, een positieve invloed heeft op het terugdringen van depressieve klachten. Door beide behandelingen tegelijk of achtereenvolgens aan te bieden is de verwachting dat de depressieve klachten eerder zullen verdwijnen. Van je huisarts krijgt je een verwijzing voor een GZ-psycholoog of psychotherapeut en fysiotherapeut.

- Praktijkondersteuner GGZ
- Basis GGZ psycholoog
- Specialistische GGZ
- Fysiotherapie

Je kunt zelf contact opnemen met psycholoog en fysiotherapiepraktijk naar keuze. De onderstaande praktijken zijn aangesloten bij het ketenzorgprogramma depressie Utrecht Oost.

Tabel 1. Flier ontwikkeld door GEZondUtrecht Oost om patiënten te informeren over het ketenzorgprogramma depressie.

Test hoe somber u bent

Vink in onderstaande lijst voor elke vraag één van de mogelijke antwoorden aan.

Hoe vaak hebt u in de afgelopen 2 weken last gehad van één of meer van de volgende problemen?

	Helemaal niet	Verscheidene dagen	Meer dan de helft van de dagen	Bijna elke dag
Weinig interesse of plezier in activiteiten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zich neerslachtig, depressief of hopeloos voelen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Moelijk inslapen, moeilijk doorslapen of te veel slapen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zich moe voelen of gebrek aan energie hebben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Weinig eetlust of overmatig eten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Een slecht gevoel hebben over uzelf — of het gevoel hebben dat u een mislukking bent of het gevoel dat u zichzelf of uw familie teleurgesteld hebt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Problemen om u te concentreren, bijvoorbeeld om de krant te lezen of om tv te kijken	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zo traag bewegen of zo langzaam spreken dat andere mensen dit opgemerkt kunnen hebben? Of het tegenovergestelde, zo zenuwachtig of rusteloos zijn dat u veel meer beweegt dan gebruikelijk	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
De gedachte dat u beter dood zou kunnen zijn of de gedachte uzelf op een bepaalde manier pijn te doen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Figuur 1. Vragenlijst om de ernst van depressie als patiënt zelf te kunnen scoren (bron: www.benjesomber.nl).

De mogelijkheden kunnen zijn poh-ggz, basis Gggz of specialistische ggz, al naar gelang de ernst en de duur van de klachten en het wel of niet aanwezig zijn van bijvoorbeeld angstklachten en/of persoonlijkheidsstoornissen. Bij doorverwijzing naar een volgende zorgverlener in de keten, wordt het resultaat van de dep-screen (figuur 2) meegezonden. Ook naar de fysiotherapeut. Hierdoor hoeft de triage niet voor een groot deel opnieuw te worden gedaan. Voor de patiënt is hiervan het voordeel dat zijn verhaal niet meer dan 1x hoeft te worden verteld, meer wordt toch vaak als vervelend ervaren.

Dit ketenzorgprogramma is inmiddels 2 jaar geleden geïmplementeerd. De website www.benjesomber.nl wordt zeer regelmatig bezocht en ook de flyers vinden gretig aftrek. Maar hoe past de openbare apotheker in dit geheel, behalve meedenken over de methodes en middelen?

Vragenlijst DEPSCREEN

Selecteer de cranje vialken om nee (= 0) of ja (= 1) te scoren. De score wordt automatisch opgeteld. Lees onderaan het verwijlsadvies.

Stap 1: Bepaal de aard van de klachten

A. Is in de afgelopen twee weken één van de twee onderstaande symptomen aanwezig?

1. Sombere stemming gedurende het grootste deel van de dag, bijna dagelijks nee
 2. Duidelijke vermindering van interesse of plezier in (bijna) alle activiteiten nee
- ##### B. Welke van de volgende symptomen zijn in de afgelopen twee weken aanwezig?
3. Duidelijke gewichtsvermindering of gewichtstoename nee
 4. Slapeloosheid of overmatig slapen nee
 5. Psychomotorische agitatie of remming; gevoel van rustloosheid, gejaagdheid of juist traagheid nee
 6. Moeheid of verlies van energie nee
 7. Gevoelens van waardeeloosheid of onterechte schuldgevoelens nee
 8. Verminderd vermogen tot concentratie of besluiteloosheid nee
 9. Tengterkende gedachten aan de dood, suïcidiegerichten, suïcidieplannen of suïcidepoging nee

Totaal:

Er is geen sprake van een depressie
Ga naar stap 2

Stap 2: Bepaal of er sprake is van een andere stoornis

Is er bij patiënt in het verleden of nu sprake van een van de volgende stoornissen of klachten?

- C. Psychotische kenmerken nu of in het verleden
- D. Hypomane of manische episode (of gemengd) nu of in het verleden
- E. Begrijpende dementie
- F. Schizofrenie nu of in het verleden
- G. Concomitante angststoornissen, zoals posttraumatisch stress stoornis, sociale angststoornis, obsessieve-compulsieve stoornis of paniekstoornis
- H. Drugs- of alcoholverslaving

nee

Ga naar stap 3

Stap 3: Bepaal het risico

- I. Vervuuring van zichzelf of anderen in zijn of haar omgeving
- J. Aggressiviteit, huiselijk geweld
- K. Kinder mishandeling
- L. Automutilatie
- M. Suïcidale gedachten, intenties of plannen

nee

Zie uitkomst

Uitkomst

Score: 0 - Er is geen sprake van een depressie

Co-morbiditeit: nee

Risico: nee

Verwijlsadvies: **POHGGZ**

Aantal symptomen

Inden <3 symptomen →

Inden 3-5 symptomen →

Inden 6-7 symptomen →

Inden >7 symptomen →

Subklinische depressie

Lichte depressie

Matige depressie

Eerstige depressie

Figuur 2. 'Depscreen' (depression screentest) met vragen en score-uitleg om de mate van depressie te bepalen.



Figuur 3. Sticker te gebruiken op materialen in OTC-assortiment, zoals St Janskruid.

In de apotheek worden ook veelvuldig zelfzorgmiddelen aangeschaft. Er zijn vrij verkrijgbare producten die kunnen duiden op stress of depressie. Denk hierbij aan melatonine (bij slaapproblemen), St Janskruid en Extr Valeriaan. Hiervoor is een sticker ontwikkeld die op de verpakkingen in de apotheek wordt geplakt (zie figuur 3). Deze verwijzen heel simpel naar www.benjesomber.nl. Waarom dan de keus voor alleen een sticker? Voor een apotheekteam is van belang dat het moet aansluiten bij hun werkzaamheden. Stickers plakken doen we de hele dag, incl al op zelfzorgartikelen. Het is dus geen afwijking van de normale werkzaamheden om dit te introduceren. Het betekent voor het apotheekteam weinig extra werk deze stickers te plakken en het is voor klanten niet confronterend. Het nodigt wel uit tot het zelf opzoeken van informatie of stellen van vragen.

Zorg voor de oudere lithiumpatiënt

Een andere groep patiënten met een psychische aandoening waarvoor de openbare apotheker van toegevoegde waarde zou kunnen zijn, zit juist aan de andere kant van het leeftijdsspectrum en betreft de depressieve senioren. Deze groep is op te splitsen in enerzijds senioren, waarbij de depressiviteit een gevolg is van hun huidige leven, waarbij bijvoorbeeld eenzaamheid en sociale isolatie en/of verlies van dierbaren een rol speelt. Anderzijds is er een relatief grote groep senioren die al een 'heel leven lang' klachten van dergelijke aard ondervindt. Deze groep is in het verleden vaak met lithiumpreparaten gestart en staat er over het algemeen nog steeds op.

Per apotheek zal het aantal gebruikers van lithium variëren. SFK-cijfers laten zien dat het gebruik van lithium bij senioren in de grootstedelijke gebieden hoger is dan op het platteland. De oorzaak is niet geheel duidelijk.

De meeste senioren zijn bijzonder tevreden over het effect van de therapie en willen niet afbouwen, omdat ze daarmee in het verleden wisselende ervaringen hebben gehad. In de huidige wetenschappelijke standaarden heeft lithium alleen een plaats als alle andere nieuwere middelen geen effect hebben of om andere redenen geen optie zijn.

Wat kunnen wij als apothekers nu betekenen voor deze groep? Iedere apotheker heeft op de opleiding geleerd dat lithium een stof is met een smalle therapeutische breedte en grote verschillen in interindividuele werkzaamheid. Tevens zijn er vooral farmacodynamische interacties. Bij ouderen speelt dan ook nog mee dat de klaring afneemt bij hogere leeftijd en dat er meer cardiovasculaire risicofactoren zijn. Bij deze groep patiënten spelen vooral interacties met thiazidediuretica en ACE-remmers. Deze geneesmiddelgroepen spelen natuurlijk in de therapie bij cardiovasculair lijden een grote rol en hebben doordat zij juist tot doel hebben de vocht- en electrolytenbalans te wijzigen een grote rol in het ontstaan van een lithiumintoxicatie. Ook de meest voorkomende interactie met lithium en antibiotica is er een van farmacodynamische aard. Bij een infectie wijzigen namelijk ook de vocht- en zoutbalans onder invloed van koorts, maar ook diarree en verminderde inname van eten en vocht spelen hier een rol.

Het is bij uitstek de taak van de apotheker om op deze interacties alert te zijn en in te grijpen. Juist in deze gevallen heeft een apotheker een meerwaarde.

Bij een verminderde nierfunctie komen er meer bijwerkingen voor. Het advies voor dosisaanpassing is als volgt: bij eGFR tussen 30-50 ml/min dient de dosering naar beneden te worden aangepast. Hoeveel, zal afhangen van de gewenste plasmaspiegel. Psychiaters zullen hier normaliter van op de hoogte zijn. Aangezien afnemende nierfunctie in deze groep patiënten duidelijk meer voorkomt, is het advies om minstens twee keer per jaar de eGFR te bepalen, en wel direct de dalspiegel te bepalen. Bij eGFR < 30 ml/min wordt vervanging van lithium geadviseerd. Of dit altijd mogelijk is, zou in goed overleg tussen patiënt en psychiater met advies van de apotheker dienen te gebeuren. Als er voor wordt gekozen om lithium te continueren, zal de nierfunctie vaker moeten worden bepaald. Eigenlijk vier keer per jaar, incl de dalspiegel.

In Utrecht zijn voor deze kwetsbare groep afspraken gemaakt hoe wij, als apothekers hiermee om gaan.

Stap 1: het laatste medicatievoorschrift, wat de interactie veroorzaakt, wordt niet per definitie afgeleverd. Contact opnemen met de laatste voorschrijver is aan de orde. Vaak is dit de huisarts, waarbij jammer genoeg de meeste huisartsen geen tot weinig ervaring hebben met lithium. In dit kader zien we regelmatig een voorschrift van NSAID's, hetgeen door paracetamol dient te worden vervangen. De interactie met lithium en NSAID's is niet helemaal duidelijk verklaarbaar en onze medicatiebewaking is vooral gebaseerd op een aantal case-reports waarbij er tot wel 400% stijging is waargenomen. In dit geval lijkt het vooral te zijn: beter voorkomen dan genezen!

Stap 2: indien het laatste voorschrift niet kan worden gewijzigd, omdat er geen alternatieven zijn, wordt er contact opgenomen met de voorschrijvend psychiater. De behandelaar zou op de hoogte moeten zijn van de therapeutische spiegel van de patiënt en kan beslissen waar en wanneer er dient te worden geprikt, en of een dosisaanpassing van de lithium (vaak naar beneden) noodzakelijk is. Idealiter zou een apotheker moeten zijn gerechtigd om dit soort laboratoriumaanvragen te doen, maar helaas is dat met de huidige wet- en regelgeving nog toekomstmuziek.

De patiënt heeft in dit traject natuurlijk ook zelf een verantwoordelijkheid. De meeste ouderen gebruiken langdurig lithium. Dat maakt ze ervaringsdeskundigen die over het algemeen goed weten waar ze op moeten letten. Ze zijn veelal door hun behandelend psychiater langdurig voorgelicht over symptomen die ze zelf kunnen herkennen en die zouden kunnen wijzen op een intoxicatie. Hiervoor zijn de zogenaamde koelkastregels opgesteld (zie kader rechts).

Het is letterlijk de bedoeling dat dit A4-tje op de koelkast wordt geplakt, zodat het dagelijks meerdere malen in het zicht is. Dus niet, opdat de patiënt de lithium in de koelkast bewaart, maar omdat de koelkastdeur de deur is die dagelijks het meest door een gemiddeld mens wordt geopend en de patiënt dus meerdere malen per dag wordt geconfronteerd met 'iets' dat daar op hangt. Hierdoor treedt er goede bewustwording op.

Op verzoek van patiënt kunnen ook apothekers deze regels verstrekken. De taak van de apothekers richting patiënt ligt vooral op het vlak van voorlichting en advies. Bij gebruik van antibiotica dient er nadrukkelijk op te worden gewezen, waarop moet worden gelet. Desnoods kan aan de koelkastregels worden gerefereerd. Ook mensen in de omgeving van de patiënt dienen alert te zijn op de symptomen van een lithiumintoxicatie.

Hoe staat het ervoor in de 2^e lijn?

Ook in het HARM 3-rapport neemt lithium een prominente plaats in. In het Diakonessenziekenhuis Utrecht worden per jaar 25 patiënten met een lithiumintoxicatie opgenomen op een totaal van 20.00 opnames. Dat lijkt weinig, maar gezien het aantal lithiumgebruikers in het werkgebied van het Diakonessenziekenhuis is het een relatief hoog percentage.

Hoofdgeregels bij lithiumgebruik

1. neem de u voorgeschreven lithiumtabletten iedere dag in op vaste tijden;
2. een vergeten dosis mag u niet inhalen;
3. neem nooit minder (maar zeker nooit meer) dan de voorgeschreven dosis in;
4. bloedafname voor de bepaling van de lithiumconcentratie in het bloed moet in principe 12 uur na de laatste inname plaatsvinden;
5. geef altijd aan andere u behandelende artsen door dat u lithium gebruikt. Laat aan hen ook uw informatiemateriaal zien, bijvoorbeeld deze kaart of uw voorlichtingsboekje (ook in het buitenland!);
6. wanneer u van hen extra medicatie (bijvoorbeeld plaspillen) voorgeschreven krijgt, geef dit dan door aan uw behandelaar. Wanneer u pijnstillers nodig hebt, gebruik dan bij voorkeur paracetamol;
7. breng onbegrepen lichamelijke klachten niet alleen onder de aandacht van uw huisarts, maar ook van uw behandelaar;
8. lithiumgebruik bij zwangerschap is gevaarlijk;
9. zorg voor voldoende zout en vochtinname bij warmte, ziekte, hevig transpireren en langdurige inspanning. Overleg over een dieet met uw behandelaar;
10. lees met enige regelmaat het informatieboekje door en met name de hieronder genoemde verschijnselen van een (mogelijke) lithiumvergiftiging.

Voorheen nietbestaande, en snel erger wordende sufheid, sloomheid, lusteloosheid, spierzwakte, zwaar gevoel in armen en benen, een onzekere 'dronkenmans'-loop of 'dronkenmans'-spraak, sterk beven van handen en/of kaak, braken, diarree en spiertrekkingen.

Stop in een dergelijk geval de lithium-inname en neem zo spoedig mogelijk contact op met uw behandelaar of (waarnemend) huisarts, die bij bovenstaande klachten meestal een spoed-lithiumbepaling in het bloed zal laten doen.

En dan zijn er ook nog de intoxicaties die in het ziekenhuis zelf ontstaan. Een hoog percentage van de lithiumintoxicaties die in ziekenhuizen ontstaan, zijn een gevolg van de veranderende vocht- en electrolytenbalans na een ziekenhuisopname. Als er bij opname geen rekening wordt gehouden met het lithiumgebruik, om welke reden dan ook, zal er vrijwel altijd een piekspiegel ontstaan na bijvoorbeeld een operatie, omdat lithium uit het weefsel wordt vrijgezet. Als die piekspiegel hoog genoeg is, ontstaat

een intoxicatie. Ziekenhuizen zouden hier veel attenter mee om moeten gaan. Het Diaconessenhuis heeft inmiddels een consulterend psychiater ingeschakeld om de behandeling van lithiumpatiënten beter te begeleiden en een intoxicatie te voorkomen.

Take home messages

Een goede communicatie tussen patiënt, huisarts, psychiater en apotheker zijn letterlijk van levensbelang voor deze groep patiënten.

Voor apothekers is de belangrijkste boodschap: pak je verantwoordelijkheid.

Apothekers hebben de kennis en kunde om richting arts en patiënt toegevoegde waarde te hebben. Apothekers hebben niet alleen toegevoegde waarde in begeleiding van medicijngebruik, maar ook in de afhandeling van interacties en het voorkómen of omgaan met bijwerkingen. Met de twee voorbeelden uit deze bijdrage wordt duidelijk dat er met relatief weinig middelen veel winst is te behalen, als alle partners in de keten goed met elkaar samenwerken.

Tot slot

De ontwikkelingen op het gebied van de farmacogenetica lijken in de praktijk toch weerbarstig. Van de groep SSRI-gebruikers zou, volgens de cijfers van KNMP/SFK een redelijk percentage, 6-7%, bijvoorbeeld een low metabolizer van paroxetine en venlafaxine moeten zijn (via CYP2D6). In mijn praktijk heb ik slechts één keer een patiënt gehad die zich meldde met een farmacogenetisch profiel. En dit was niet in verband met antidepressiva.

Bij mijn weten hebben psychiaters helaas nog niet in de gaten dat bij therapieresistente patiënten misschien een farmacogenetische verklaring is voor die therapieresistentie, *in casu* rapid metabolizer, en wordt een bepaling niet aangevraagd. Een gemiste kans. Een schone taak voor de apotheker om artsen op de mogelijkheden attent te maken.

Referentie

Ketenzorgprogramma depressie. GezondUtrechtOost, Dr G Lammers-van der Pompe, drs C Groenendijk *et al.*

