

Depotantipsychotica anno 2011

H. KNEGTERING, H. OOLDERS, M.A. RUIJSINK, A.E.G.M. VAN DER MOOLEN

ACHTERGROND Bij mensen die lijden aan een psychotische stoornis is een beperkte therapietrouw bij het gebruik van antipsychotica, in combinatie met vaak een gering ziektebesef, een belangrijke oorzaak van terugkeer van psychotische symptomen.

DOEL Inventariseren welke bijdrage de langwerkende, veelal intramusculaire (depot) antipsychotica leveren om de kans op een recidiefpsychose te verminderen en suggesties doen hoe over te stappen van orale antipsychotica naar depotantipsychotica.

METHODE Wij vergeleken de thans beschikbare depotantipsychotica, waarbij (on)gewenste farmacologische effecten van een oraal middel versus depotpreparaten aan de orde komen. Ook inventariseerden wij de mogelijke rol van depotantipsychotica bij problemen met therapietrouw binnen de behandelpraktijk. Tot slot keken wij naar te verwachten farmacologische ontwikkelingen in de nabije toekomst op het gebied van de depotantipsychotica.

RESULTATEN Onze literatuurstudie liet zien dat er onvoldoende onderzoeken zijn die de keuze voor een oraal antipsychoticum versus een depotpreparaat in verschillende situaties goed kunnen onderbouwen. De keuze voor een depotantipsychoticum lost niet alle therapie-trouwproblemen op, maar maakt deze wel zichtbaar.

CONCLUSIE De keuze voor een specifieke toedieningsvorm zal gebaseerd moeten zijn op individuele omstandigheden van de patiënt, rekening houdend met ziektegeschiedenis, ziekte-inzicht, gevaarscriteria en voorkeuren van zowel hulpvrager als hulpverlener. De keuze om over te stappen op depotantipsychotica, ter preventie van problemen met therapietrouw, is vooral zinvol als deze binnen een breed psychosociaal behandelaanbod wordt geplaatst.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)2, 95-105]

TREFWOORDEN antipsychotica, intramusculair depot, schizofrenie

Onvoldoende therapietrouw bij gebruik van antipsychotica is een belangrijk obstakel voor het genereren van een optimale uitkomst bij de behandeling van mensen met psychosen (Kane 2006; Zygmunt e.a. 2002). 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 $\geq 74\%$ (Gilmer e.a. 2004; Lieberman 2006; Valenstein e.a. 2004, 2006). De consequenties op korte en lange termijn van

het onvoldoende gebruiken van antipsychotica zijn frequente en langere klinische opnames, verminderen van sociaal functioneren en een afnemend vermogen werk en relaties te behouden. Als een patiënt een psychotische terugval krijgt, wordt de kans op een complete remissie kleiner. Op deze manier kan een negatieve spiraal ontstaan, waardoor de sociale uitkomst en de kwaliteit van leven verslechteren (Turner & Stewart 2006).

Psycho-educatie, met name aan familie, tezamen met het advies het gebruik van antipsychotica te continueren, zijn de belangrijkste interventies om het duurzaam gebruik van antipsychotica te bevorderen en recidieffrequenties te verlagen (Lincoln e.a. 2007).

Gering ziektebesef, soms in combinatie met intellectuele beperkingen als ook het sociale isolement waarin veel patiënten verkeren, beïnvloedt de effectiviteit van psycho-educatie en daarmee de therapietrouw negatief. De ontwikkeling van depotantipsychotica moeten we in het licht van deze problematiek zien.

Hoewel de toepassing van intramusculaire depotantipsychotica een rationele optie lijkt om therapietrouw te bevorderen en daarmee de kans op terugkeer van psychotische verschijnselen te verminderen, is er weinig onderzoek dat dit ondersteunt (Adams e.a. 2001). Voor flufenazinedecanoaat is aangetoond dat de recidieffrequentie verlaagd wordt wanneer dit middel wordt gegeven in plaats van orale medicatie (Adams e.a. 2001). Het langdurig ononderbroken behandelen met depotantipsychotica helpt mogelijk het bevorderen van een betere therapeutische uitkomst (27% recidiefpsychose/jaar) als men dit vergelijkt met orale antipsychotica (42% recidief/jaar) (Adams e.a. 2001; Nasrallah 2007; Schooler 2003). Een gebrek aan kwalitatief goed onderzoek bemoeilijkt de interpretatie en het generaliseren van de beschikbare onderzoeken naar specifieke patiëntenpopulaties.

De rationale voor het voorschrijven van een oraal antipsychoticum dan wel een depotpreparaat ligt daarom in eerste instantie in de afwegingen van de behandelaar in samenspraak met een individuele patiënt, vooral als de patiënt met depotantipsychotica start na problemen met therapietrouw en frequente recidieven. Het is dan waarschijnlijk dat depotantipsychotica voordelen hebben (Davis 2010).

De vraag waarom een depotantipsychoticum in de praktijk al dan niet wordt toegepast, is niet eenvoudig te beantwoorden. Uit onderzoek blijkt dat onvoldoende informatie en kennis over depot-

antipsychotica, imago problemen, stigma en persoonlijke voorkeuren van zowel de patiënt als de zorgverleners een rol spelen bij het al dan niet voorstellen van behandeling met een depotantipsychoticum (Patel & David 2005; Patel e.a. 2003; 2009; 2010).

De pijlers voor een optimale behandeling met een minimale kans op een recidiefpsychose zijn een zorgvuldig begeleide antipsychotische behandeling gecombineerd met psycho-educatie en een goede organisatie van de zorg. (Patel e.a. 2008, 2009). Het gebruik van een intramusculair depotantipsychoticum garandeert de medicamenteuze behandeling en een geregeld contact met een of meerdere zorgverleners. Problemen met de therapietrouw van de hulpvrager worden door dit contact voor iedereen sneller zichtbaar.

Om tot een optimale begeleiding te komen is kennis over de (on)mogelijkheden van depotantipsychotica van groot belang (Gelach 1995). Dit geldt in zekere mate voor alle betrokkenen, maar vooral voor de zorgverleners.

DOEL EN METHODE

In deze bijdrage geven wij een korte beschouwing over de beschikbare langwerkende intramusculaire (depot)antipsychotica in Nederland. Daarbij richten wij ons vooral op de toediening en de farmacokinetische en -dynamische eigenschappen die de toepassing in de praktijk beïnvloeden.

De informatie is gebaseerd op een PubMed-zoekopdracht, waarin we zochten op de woorden 'antipsychotics', 'depot', 'longacting', 'pharmacokinetics' en 'pharmacodynamics'. Tevens werden op basis van de gevonden literatuur kruisreferenties bestudeerd. We bespreken de resultaten voor zover ze betrekking hebben op de in Nederland beschikbare antipsychotica anno 2011. Hierbij belichten we de klinisch relevante aspecten van de depotformulering.

BESCHIKBARE DEPOTANTIPSYCHOTICA

In 2011 is een beperkt aantal intramusculaire antipsychotica met vertraagde afgifte als depotpreparaat beschikbaar in Nederland. Het gaat hierbij om de eerste (klassieke) en de tweede generatie (atypische) antipsychotica.

Tot de eerste generatie antipsychotica behoren: broomperidoldecanoaat, haloperidoldecanoaat, flufenazinedecanoaat, flupentixoldecanoaat, zuclopentixolacetaat, zuclopentixoldecanoaat en fluspirileen.

Tot de tweede generatie antipsychotica horen: risperidon *long acting injectable* (LAI), paliperidonpalmitaat en olanzapinepamoaat.

Alle genoemde decanoaten bevatten een actief farmacon veresterd met decanoïnezuur ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$) en zijn vervolgens opgelost in een plantaardige olie. Deze decanoaten komen na intramusculaire injectie langzaam vrij in het bloed, om daar door esterasen (deels in de spier, maar waarschijnlijk voornamelijk in het plasma) via hydrolyse te worden losgemaakt van het farmacon. Eenmaal vrijgemaakt, wordt het farmacon biologisch actief (Dreyfuss e.a. 1971, 1976a,b).

De maximale bloedspiegel wordt na 1-7 dagen bereikt. De halfwaardetijd van de decanoaten varieert, maar ze worden over het algemeen een keer per 2-4 weken gegeven. Een depot met decanoaat laat vaak na enkele uren tot circa twee dagen een piekconcentratie in het plasma zien (Jann e.a. 1985). Dit wordt enerzijds verklaard uit een vrije fractie van het antipsychoticum bij de toediening (een klein percentage van de stof is namelijk niet veresterd), maar anderzijds is het mechanisme niet goed te verklaren en wordt er gespeculeerd over lokale weefselreacties of destructie (Jann e.a. 1985).

Over het algemeen is de relatie tussen dosering en plasmaspiegels bij depotantipsychotica beduidend sterker dan bij orale medicatie (Ereshesky e.a. 1984). In studies met risperidon en olanzapine blijkt bij depotgebruik eveneens een relatie te bestaan tussen plasmaspiegels van het medicament en de bezetting van de dopamine-

receptor (Mamo e.a. 2008; Remington e.a. 2006).

In tabel 1 vatten we de belangrijkste farmacokinetische eigenschappen van depotantipsychotica samen. Hierbij moeten we aantekenen dat zeker van de oudere antipsychotica de farmacokinetiek vaak slechts beperkt onderzocht is en er grote individuele verschillen tussen patiënten kunnen bestaan, bijvoorbeeld variaties in de toediening, voortkomend uit de medische handeling.

Zuclopentixolacetaat Dit is een met een acetaat veresterd farmacon. De maximale bloedspiegel wordt bereikt na 24-48 uur. De eliminatietijd is circa 32 uur.

Fluspirileen Dit is een weinig in water oplosbare stof. Het is beschikbaar als een suspensie van micro kristallijnen deeltjes. Deze deeltjes lossen langzaam op in de spier en komen vervolgens in het bloed, waarbij de maximale bloedspiegel na een dag wordt bereikt. Fluspirileen dankt de lange werkingsduur aan het langzaam oplossen, daarna wordt het snel geëlimineerd door metabolisering. Fluspirileen wordt meestal eenmaal per week gegeven. De snelheidsbepalende stap bij het biologisch actief worden van fluspirileen is het vrijkomen van het antipsychoticum uit de spier.

Risperidon Dit middel kan niet worden veresterd en het wordt daarom opgesloten in zogenaamde microsferen van PLGA (dit zijn kleine bolletjes *polylactic-co-glycolic acid*, een copolymeer van melkzuur en glycolzuur), hetgeen risperidon LAI oplevert (Rainer 2008). De microscopisch kleine bolletjes lossen langzaam op vanuit de injectieplaats, waarbij risperidon vrijkomt. Dit vangt gemiddeld 3 weken na toediening aan. Risperidon LAI geeft daarmee pas 3 weken na de injectie een betekenisvolle bloedspiegel, die daarna zo'n 2-3 weken op therapeutische niveau blijft (Rainer 2008). Net als bij de decanoaten kan kort na het toedienen van risperidon LAI (binnen een dag) een kleine piek in de bloedspiegel optreden – die patiënten soms opmerken door meer effecten – al

TABEL 1 Eigenschappen van depotantipsychotica verkrijgbaar in Nederland anno 2011*

	T_{max}	$T_{1/2}$ na herhaalde toediening**	Therapeutische spiegels***
Broomperidondecanoaat	> 6 dagen	25 dagen	0,2-3 ng/ml
Flufenazinedecanoaat	> 1 dag	7-14 dagen	0,2-3 ng/ml
Flupentixoldecanoaat	5-7 dagen	17 dagen	1-15 (18) µg/l
Fluspirileen	1 dag	enkele weken	geen referentiewaarden gevonden
Haloperidoldecanoaat	5-7 dagen	21 dagen	5-15 (18) µg/l
Olanzapinepamoaat	3 dagen	30 dagen****	20-80 µg/l
Paliperidonpalmitaat	13 dagen	25-49 dagen****	zie 9-hydroxyrisperidon
Penfluridol (oraal)	4-8 uur	4-7 dagen	geen referentiewaarden gevonden
Risperidon LAI	vanaf 3 (-7) weken		risperidon 4-30 µg/l 9-hydroxyrisperidon 12-60 µg/l therapeutisch: risperidon + 9-hydroxyrisperidon 15-60 µg/l
Zuclopentixolacetaat	24-48 uur	32 uur	dalspiegels 2-10 (15) µg/l
Zuclopentixoldecanoaat	4-7 dagen	19 dagen	dalspiegels 2-10 (15) µg/l

*Bronnen: Farmacotherapeutisch Kompas 2009, Jann e.a. 1985, Rainer 2008, IB-teksten, FDA-registratiegegevens van paliperidon juli 2009.

** $T_{1/2}$ aangegeven na herhaald toedienen; $T_{1/2}$ kan bij eerste toediening veel korter zijn en ook kan deze sterk individueel variëren.

***Therapeutische spiegels zoals gehanteerd in het UMC Groningen en door Jann e.a. (1985). De vermelde bloedspiegels hebben een beperkte betekenis: lagere doseringen zullen bij sommigen effectief blijken; bij anderen kunnen incidenteel hogere bloedspiegelwaardes nodig zijn en verdragen worden. Het klinische beeld inclusief de (on)gewenste effecten bepaalt voornamelijk de dosering.

**** $T_{1/2}$ na eenmalige toediening.

dan niet ongewenst. Er wordt gespeculeerd dat deze korte toename van risperidon in de plasmaconcentratie te maken zou hebben met vrij risperidon, niet gevangen in de PLGA. Na ongeveer twee dagen is dit piekje in de plasmaconcentratie weg.

Olanzapine Dit antipsychoticum is sinds 2009 in depotvorm beschikbaar als pamoaat (Lauriello e.a. 2008). Van olanzapine is een zout gevormd met pamoaat (*pamoic acid*). Het wordt (aangevuld door twee hulpstoffen) als een geel poeder aangeleverd, met daarnaast een flesje oplosmiddel. Het pamoaat wordt door menging met het oplosmiddel een injecteerbare suspensie.

Evenals bij decanoaten en risperidon LAI kan bij een kleine groep mensen kort na toediening van het olanzapine LAI een sterke verhoging van de plasmaspiegels boven therapeutische waardes optreden.

RELATIE ORALE DOSIS EN DEPOTDOSERING

Er wordt geadviseerd om bij een eerste behandeling met orale medicatie te starten. Zo kan men een inschatting maken over de gewenste dosis, de effectiviteit en de tolerantie van een antipsychoticum. De verschillen in effectiviteit treden op in de eerste maand van behandeling met een antipsychoticum, ook treedt 50% van gewichtstoename op in de eerste maanden van behandeling. Daardoor kan men op grond van de ervaringen met orale medicatie goed de keuze bepalen voor een depotantipsychoticum (Davis 2010).

Andere belangrijke redenen om met orale medicatie te beginnen zijn het mogelijk optreden van het maligne neurolepticumsyndroom aan het begin van de behandeling of het optreden van allergische reacties op het medicament. In geval een depotantipsychoticum is toegediend, zal het veel langer duren alvorens de medicatie uit het lichaam is verdwenen. Dit laatste heeft in sporadische gevallen tot een levensgevaarlijke situatie

TABEL 2 Omrekeningswaarden voor orale dosering naar depotdosis van in Nederland beschikbare antipsychotische middelen (anno 2011)*

Antipsychoticum	Oraal (startdosis)	Depot	Termijn	Omrekenfactor oraal → depot
Haloperidol	2-10	50-100	4 weken	10 x
Aripiprazol	10-30	nog niet beschikbaar		
Broomperidol	2-10**	25-150	4 weken	15 x
Flufenazine (decanaaat)	2-10**	25-150	4 weken	10 x
Flupentixol	2-20	20-100	2-4 weken	6 x (bij 4 weken termijn) of 4 x (bij 2 weken termijn)
Fluspirileen	n.v.t.	2-4	1 week	n.v.t.
Olanzapine	10-25	150-405	2-4 weken	orale dosis x termijn in dagen
Paliperidon	2-12	25-150	4 weken	12 x
Penfluridol	10-60	geen injectievorm	1 week	
Risperidon	1,5	25-50	2 weken	6,25 x
Zuclopentixol	20-40	200-600	2-4 weken	8 x

*Gebaseerd op gegevens van het Farmacotherapeutisch Kompas (2009) en aangevuld met FDA-registratiegegevens van olanzapine LAI en paliperidon LAI. Op basis van effectiviteit en ongewenste effecten kunnen individueel (veel) hogere of lagere dosering nodig zijn dan aangegeven wordt in de tabel.

**Uit de handel.

geleid (Jann e.a. 1985). In tabel 2 staan omreken-schema's om van een orale dosis naar een depotdosering te gaan.

STARTEN MET EEN DEPOTANTIPSYCHOTICUM

Er zijn grofweg drie manieren om te wisselen van een oraal antipsychoticum naar een depotpreparaat. Allereerst is het mogelijk om te werken met een oplaaddosis. De gekozen dosis, die uiteindelijk per vier weken gegeven gaat worden, zou bijvoorbeeld na twee weken herhaald kunnen worden. Hiermee bereikt de patiënt bij de vierde week de plasmaspiegel ter hoogte van de *steady state*. Een tweede mogelijkheid is een aanvulling met orale medicatie van hetzelfde middel op het depot. Ten slotte is het direct instellen op een depotantipsychoticum zonder begeleidende orale medicatie een optie. Dit laatste wordt echter niet aanbevolen, omdat nog niet is gebleken hoe een patiënt het gekozen middel verdraagt en er is geen indicatie voor de beste dosering.

Uit onderzoek blijkt dat er minder terugval is in de vroege instelperiode als men werkt met een oplaaddosis (Altamura e.a. 2003). In het algemeen zal pas na 3-5 giften een echte *steady state* worden bereikt. Tot die tijd zeker – en vaak ook nog

daarna – is een nauwkeurige monitoring vanuit de hulpverlening nodig. Met een zorgvuldige monitoring op effectiviteit en ongewenste effecten van de medicatie kan men de dosering bijtijds aanpassen.

SPECIFIEKE ONGEWENSTE EFFECTEN VAN DEPOTFORMULERING

Alle depotantipsychotica zijn onderzocht voor injectie in het bovenste buitenste kwadrant van de *M. gluteus maximus*. Afhankelijk van de spiermassa van de patiënt en de plaats en techniek van de intramusculaire injectietechniek kunnen lokale infiltraten, pijn, jeuk van de huid en sporadisch infecties optreden (Nasrallah 2007). Er wordt geadviseerd om per injectie van bilspier te wisselen. Bij risperidon LAI (en paliperidon, zie verderop) is ook injectie in de *M. deltoideus* onderzocht en worden naalden meegeleverd die speciaal geschikt zijn voor injectie in de schouder (gelijkwaardige, maar kortere naalden, < 50 mm).

Tussen twee opeenvolgende injecties treden vaak fluctuaties op in effectiviteit, maar meer nog in tolerantie van het antipsychoticum. Niet zelden is er de eerste dagen na de injectie met een decanaaat sprake van meer sedatie en soms enig parkinsonisme, waarbij er relatief hoge bloedspie-

gels zijn. Tegen het einde van het dosisinterval zijn de ongewenste effecten sterk afgenomen. Echter, bij sommigen treden dan weer psychotische verschijnselen op. Een optimale dosering kan worden bereikt door samen met de patiënt systematisch de optimale effectiviteit en tolerantie na te gaan. Vervolgens kan men dan de dosering en het dosisinterval hiermee in overeenstemming brengen. Naast het eerder genoemde punt dat een steady state pas wordt bereikt na 3-5 injecties met een antipsychoticum is tevens de T_{max} vaak lager en de halfwaardetijd korter na een eerste injectie vergeleken met vervolginjecties (Jann e.a. 1985). Dit betekent dat vaak pas na vele maanden gebruik van een depotantipsychoticum definitief kan worden vastgesteld wat de optimale dosering is voor een bepaalde patiënt. Sporten (verhoogde spieractiviteit van de geïnjecteerde spier) of masseren van de injectieplaats geeft meestal geen veranderde farmacokinetiek (Soni e.a. 1988).

Postinjectiesyndroom Evenals decanoaten en risperidon LAI kan olanzapine LAI bij een kleine groep patiënten kort (meestal binnen 3 uur) na toediening een verhoging van de plasma-spiegels boven therapeutische waarden geven (Citrome 2009; Jann e.a. 1985). Er zijn bij olanzapine LAI ernstige sedatieverschijnselen tot comateuze reacties opgetreden. Deze reactie heeft de naam postinjectiesyndroom gekregen. Dit syndroom treedt op bij zo'n 0,07% van de injecties. Het kenmerkt zich door het optreden van sedatie (licht tot coma, duur tot 12 uur), delirium, extrapiramidale verschijnselen, dysartrie, ataxie, agressie, duizeligheid, zwakte, hypertensie of convulsies. De symptomen beginnen vaak licht, om vervolgens progressief toe te nemen. Het syndroom kan lijken op alcoholintoxicatie. Indien deze complicatie zich voordoet, is dit effect bij 80% van de patiënten binnen een uur na de injectie te verwachten. Bij minder dan 5% (van de 0,07% van de injecties) duurde het langer dan drie uur voordat de reactie optrad. Bij 20% van de patiënten die deze reactie kregen, verdiepte de sedatie zich tot een (sub)comateuze situatie die symptomatische

behandeling nodig maakte. Er werd geen relatie gevonden met injectietechniek of patiënteigenschappen.

Voor een kliniek met zo'n 60 patiënten betekent dit dat bij een injectie per twee weken, gedurende een jaar dit syndroom een keer te verwachten is. Tot op heden zijn geen fatale reacties bekend, maar wel worden speciale aanbevelingen gegeven rond klinische observatie van mensen die olanzapine LAI krijgen.

De precieze oorzaak van het optreden van het postinjectiesyndroom bij olanzapine LAI is niet bekend. Men veronderstelt een rol voor te vroeg vrijkomen van olanzapine uit de spier doordat het zout makkelijker oplost als dit in contact komt met plasma, waarbij hoge bloedspiegels van olanzapine optreden die vooral de sederende eigenschappen van olanzapine laten zien. De injectietechniek zou niet gerelateerd zijn aan het optreden van het postinjectiesyndroom. Het inbrengen van het medicament vlakbij een beschadigd bloedvat zou een rol kunnen spelen (Kane e.a. 2010).

Het risico op het postinjectiesyndroom heeft ertoe geleid dat patiënten na toediening van olanzapine LAI 3 uur ter observatie in de kliniek dienen te blijven en niet zelfstandig naar huis mogen en geen gemotoriseerd voertuig mogen besturen of machines mogen bedienen op de dag van injectie.

BLOEDSPIEGELS BEPALEN?

Het monitoren van bloedspiegels werd de afgelopen tientallen jaren vaak toegepast. Het werd gezien als een betrouwbare manier om de medicatietrouw te bepalen. Een andere reden om bloedspiegels te bepalen was het vermoeden van een afwijkend metabolisme, bij onbevredigende reactie, al of niet bevestigd te zien (Tuniger & Levander 1996). Onderzoek naar de zin van spiegelbepalingen is vooral verricht bij de behandeling van een acute psychose (Baldessarini 1988; Van Putten 1992).

Tuniger en Levander (1996) onderzochten plasmaspiegels van depotantipsychotica over een

periode van drie jaar. Zij stelden een aanzienlijke spreiding vast – meer dan verwacht – in plasma-spiegels binnen hetzelfde individu. Echter, deze had geen klinische gevolgen. Overigens bleek de variatie bij rokers groter dan bij niet-rokers.

Het monitoren van plasmaspiegels lost niet het probleem van de zoektocht naar de optimale dosis op, als het gaat om de effectiviteit en de ongewenste effecten, vooral omdat er grote individuele verschillen bestaan in optimale bloedspiegels. Het klinische oordeel, waarbij de behandelaar samen met de patiënt gewenste en ongewenst effecten in relatie tot dosering en dosisinterval evalueert, is van groot belang. Een goed besef hebben van de halfwaardetijd van het middel en het moment van de maximale bloedspiegel (T_{max}), hetgeen vaak samenvalt met de meeste ongewenste effecten (slaperigheid, inactiviteit en bewegingsstoornissen) speelt daarbij een belangrijke rol.

Opvallende symptoomfluctuatie kan wijzen op grote fluctuaties in de bloedspiegels, waarbij soms een lagere dosis samen met een korter interval tussen de injecties zinvol is. Dit zal leiden tot minder bloedspiegelfluctuaties. Omgekeerd kan bij iemand met een stabiel beloop of te veel ongewenste effecten over langere tijd, onderzocht worden of een lagere dosis en/of een langer dosisinterval mogelijk is. Soms kan het bepalen van bloedspiegels hierbij wel zinvol zijn bijvoorbeeld bij de te verwachten T_{max} en vlak voor de toediening van de volgende dosis, ter ondersteuning. Echter, in het algemeen is het goed observeren van klinische effecten belangrijker dan bloedspiegelbepalingen bij het geven van een goede klinische begeleiding.

NIEUWE ONTWIKKELINGEN

Van paliperidon, de 9-hydroxymetabooliet van risperidon, is een palmitaatester beschikbaar. Uit de afgesloten studies blijkt dat paliperidonpalmitaat een effectief antipsychoticum is, waarbij effectiviteit en tolerantie vergelijkbaar zijn met die van orale paliperidon en risperidon LAI (Bishara & Taylor 2008). In 2009 werd paliperidonpalmitaat goedgekeurd door de Amerikaanse Food

and Drugs Administration (FDA). Het middel is getest voor toediening in de M. gluteus en M. deltoideus (voor achtergrondgegevens zie tabel 1 en 2). Verwacht wordt dat paliperidonpalmitaat in de loop van 2011 in Nederland en België beschikbaar komt.

Paliperidon kan na een oplaadschema, in maandelijks intervallen worden gegeven. Vergelijken met risperidon LAI zal paliperidon uren na de injectie biologisch beschikbaar zijn. Bij paliperidon zijn geen interacties met geneesmiddelen via het cytochroomstelsel te verwachten. De effectiviteit en de ongewenste effecten lijken veel op die van risperidon (Gopal e.a. 2010).

Van aripiprazol is een langwerkende formulering (zowel als pamoaat als in microsferen) in ontwikkeling. Met de pamoaatversie zijn de fase I- en fase II-onderzoeken grotendeels afgerond. Een fase III-studie is zomer 2009 gestart (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00731549>).

Een heel andere benadering is de poging een depotantipsychoticum (bijvoorbeeld risperidon) te ontwikkelen die als staafjes onder de huid kunnen worden aangebracht. Bij deze methode wordt gezocht naar een methode om het medicament één tot drie maanden werkzaam te laten zijn (Rabin e.a. 2008). Deze ontwikkeling is in een dier-experimenteel stadium.

In een nog priller stadium is het onderzoek naar biologisch afbreekbare nanodeeltjes waarin het farmacon, zoals risperidon, is opgesloten (Muthu & Singh 2008). Wat dit voor de toekomst oplevert, is nog niet goed in te schatten. Mogelijk dat voor olanzapine op termijn ook een op PGLA-microsferen gebaseerd depot verder ontwikkeld wordt (Nahata & Saini 2008).

DEPOTANTIPSYCHOTICA EN ZORGORGANISATIE

Het verstrekken van depotantipsychotica betekent dat de opslag en de registratie van het voorgeschreven middel goed geregeld moeten zijn, via de apotheek, huisarts dan wel (poli)kliniek of dagcentrum. Personeel moet naast de alge-

mene verpleegkundige vaardigheden bekwaam zijn in de specifieke verpleegtechnische handelingen, zoals het uitrekenen van doseringen, het toedienen van intramusculaire injecties, het hygiënisch werken en het evalueren van de behandel-effecten die gerelateerd zijn aan dosis en dosisinterval. Voorts dient de hulpverlener zich comfortabel te voelen bij het toedienen van intramusculaire injecties.

Naast de opslag van het depot en de instructie van het personeel rond de bereidingswijze van een preparaat dient bij olanzapine LAI ook nog toezicht te worden geregeld gedurende de eerste 3 uur na toediening. Zoals gezegd, wegens het risico van het postinjectiesyndroom. Het spreekt daarom voor zich dat voldoende scholing van het personeel vereist is om adequaat te kunnen handelen. Met de patiënt dient men goed af te stemmen dat hij/zij onder begeleiding naar huis gaat en dat autorijden dan wel bedienen van machines de eerste 24 uur na de toegediende medicatie krachtig ontraden wordt.

Het verstrekken van risperidon LAI betekent dat medicatie in een op koelkwaliteit gecontroleerde ruimte moet worden bewaard. Personeel dient goed geïnstrueerd te zijn over de bereidingswijze van risperidon LAI.

Door het structureel koppelen van toediening van het depot aan individuele begeleidingscontacten, dagbehandeling of een contactpolikliniek kan een efficiënte organisatie van de depotverstrekking en follow-up ervan samenvallen met andere behandoelen zoals monitoren van behandel-effecten, psycho-educatie en lotgenotencontacten. De uiteindelijke keuze van de organisatie van het toedienen van een depot zal ook afhangen van de voorkeur van de patiënt, de reisafstand voor een patiënt en kenmerken van de instelling die de medicatie regelt.

DISCUSSIE

Of men orale antipsychotica of depotantipsychotica toedient, is een genuanceerde keuze die gebaseerd is op de individuele situatie van zowel

hulpvrager als hulpverlener. Om de optimale behandelstrategie in de klinische praktijk te kunnen bepalen is meer kwalitatief onderzoek nodig. Deze beperking ontslaat de hedendaagse clinicus echter niet van zijn verantwoordelijkheid om in individuele gevallen een proactieve keuze te maken voor een oraal antipsychoticum of een depotpreparaat. In theorie kunnen depotantipsychotica de therapietrouw bevorderen en de kans op terugval reduceren (Patel e.a. 2009; 2010). Het overstappen op depotmedicatie na eerst oraal zorgvuldig ingesteld te zijn geniet de voorkeur (Davis 2010). Toch lijken er weerstanden te zijn om patiënten in te stellen op depotmedicatie. Onderzoek toont aan dat deze weerstand meer aan de kant van de arts/psychiater zit dan bij de patiënt zelf, waardoor dit middel vaak niet als een vanzelfsprekend alternatief wordt aangeboden bij het afwegen van de behandelalternatieven (Patel 2003).

Onvoldoende gebruik van antipsychotische medicatie is een belangrijke reden voor terugval. Het aanbieden van depotantipsychotica binnen een overlegmodel met de patiënt en de medische deskundige en eventueel belangrijke betrokkenen (*shared decision making*) kan een belangrijke meerwaarde hebben bij de vaak onderschatte problemen met therapietrouw bij medicatiegebruik (Hamann e.a. 2009). Aspecten die een rol spelen bij de keuze voor een depotantipsychoticum zijn onder meer de voorkeur van de patiënt, een geringere kans om door een depot het antipsychoticum te vergeten, de organisatie, kennis en kunde rond de regelmatige depotgift, de evaluatie van het medicatiegebruik en het signaleren i.c. bespreekbaar maken van problemen rond het medicatiegebruik. Daarnaast dient er aandacht te zijn voor het initiëren van aanvullende zorgarrangementen voor de patiënt, zodat het gebruik van depotmedicatie optimaal ondersteund wordt.

Bij mensen met een verminderd ziektebesef kunnen bij een (recidiverende) psychose risico's voor zichzelf of anderen ontstaan. In dergelijke situaties kan het kiezen voor een depotantipsychoticum grote voordelen opleveren. De hoop is

dan dat door het langere tijd wegblijven van symptomen, ondersteund door het optimaal inzetten van niet-farmacologische interventies, de patiënt op een hoger niveau kan functioneren.

Het verstrekken van een depot gebeurt altijd door een professional. Het monitoren van het gebruik en het signaleren van symptomen en ongewenste effecten vallen samen met het contact tussen patiënt en hulpverlener. Decompen- satie kan zo in een vroeg stadium worden gesignaleerd. Voor alle langwerkende middelen geldt dat wan- neer de medicamenteuze behandeling moet wor- den onderbroken, het langer duurt (weken tot maanden) voordat alle farmacologische effecten verdwenen zijn. Daarnaast vormen pijn, infecties en infiltraten van de injectieplaats een gering, maar soms oncomfortabel aspect bij intramuscu- laire medicatie.

Depotantipsychotica kunnen psychologische nadelen hebben. Ze worden vaker als repressief ervaren, hetgeen niet altijd strookt met een con- cordante zorgvisie. Tevens vergt voorschrijven ervan extra aandacht van de professionals, wat betreft voorlichting en bejegening.

Hoewel de ontwikkeling van depotmedicatie met de komst van de tweede generatie antipsycho- tica is achtergebleven, is er een grotere farmacolo- gische diversiteit op de markt ontstaan. Deze diversiteit maakt het mogelijk om in samenspraak met de patiënt meer maatwerk te leveren. Bij de keuze voor een specifiek depotantipsychoticum spelen de effectiviteit en het bijwerkingenprofiel (metabool syndroom, overgewicht, extrapirami- dale effecten, seksuele functiestoornissen, het postinjectiesyndroom bij olanzapine) een belang- rijke rol. Het belang van een goede voorlichting over de voor- en nadelen van een intramusculair antipsychoticum moet hierbij benadrukt worden. Aandacht voor voorlichting en het plaatsen van de behandeling met een (depot)antipsychoticum binnen een breed psychosociaal behandelaanbod is van groot belang om doelen zoals therapie- trouw, minder recidiefpsychosen, een beter psy- chosociaal functioneren en uiteindelijk een opti- male kwaliteit van leven na te streven. Pas dan past

een keuze voor orale antipsychotica of voor intra- musculaire depotantipsychotica goed in een con- cordante zorgvisie waarbij behandelaar en patiënt tot een zorgvuldig overwogen keuze kunnen komen.

LITERATUUR

- Adams CE, Fenton MK, Quraishi S, e.a. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 290-9.
- Altamura AC, Sassella F, Santini A, e.a. Intramuscular preparations of antipsychotics. Use and relevance in clinical practice. *Drugs* 2003; 63: 493-512.
- Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psy- choses. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 79-91.
- Bishara D, Taylor D. Upcoming agents for the treatment of schizo- phrenia: mechanism of action, efficacy and tolerability. *Drugs* 2008; 68: 2269-92.
- Citrome L. Olanzapine pamoate: a stick in time? A review of the efficacy and safety of a new depot formulation of a second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 140-50.
- Davis JM. The use of depot medications in the treatment of schizo- phrenia. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 125-6.
- Dreyfuss J, Ross JJ, Scheiber EC. Excretion and biotransformation of the enathate ester of fluphenazine-14C by the dog. *J Pharm Sci* 1971; 60: 829-33.
- Dreyfuss J, Ross JJ, Shaw JM, e.a. Release and elimination of 14C-flu- phenazine enethate and decanoate esters administered in sesame oil to dogs. *J Pharm Sci* 1976b; 65: 502-7.
- Dreyfuss J, Shaw JM, Ross RR. Fluphenazine enanthate and fluphen- azine decanoate: intramuscular injections and esterification as requirements for slow release characteristics in dogs. *J Pharm Sci* 1976a; 65: 1301-15.
- Ereshesky L, Saklad SR, Jann MW, e.a. Future of depot neuroleptic therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches. *J Clin Psychiatry* 1984; 45(5 Pt 2): 50-9
- Gelach J. Depotneuroleptics in relapse prevention: advantages and dis- advantages. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 9 (Suppl 5): 17-20.
- Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, e.a. Adherence to treatment with an- tipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161; 692-9.

- Gopal S, Gasmann-Mayer C, Palumbo J, e.a. Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 377-87.
- Hamann J, Mendel R, Cohen R, e.a. Psychiatrists' use of shared decision making in the treatment of schizophrenia: patient characteristics and decision topics. *Psychiatr Serv* 2009; 60: 1107-12.
- Jann MW, Ereshefsky L, Saklad SR. Clinical pharmacokinetics of the depot antipsychotics. *Clin Pharmacokinetics* 1985; 10: 315-33.
- Kane JM. Review of treatments that can ameliorate nonadherence in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (Suppl 5): 9-14.
- Kane JM, Detke HC, Naber D, e.a. Olanzapine long-acting injection: a 24 week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 181-9.
- Lauriello J, Lambert T, Andersen S, Lin D, Taylor CC, McDonnell D. An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study of olanzapine long-acting injection in acutely ill patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 790-9.
- Lieberman JA. (2006). Comparative effectiveness of antipsychotic drugs: a commentary on Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1) and Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE). *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1069-72.
- Lincoln TM, Wilhelm K, Nestoriuc Y. Effectiveness of psycho education for relapse, symptoms, knowledge, adherence and functioning in psychotic disorders: a meta-analysis. *Schizophr* 2007; 96: 232-45.
- Mamo D, Kapur S, Keshavan M, e.a. D2 receptor occupancy of olanzapine pamoate depot using positron emission tomography: an open-label study in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 2008; 33: 298-304.
- Muthu MS, Singh S. Studies of biodegradable polymeric nanoparticles of risperidone: in vitro and in vivo evaluation. *Nanomed* 2008; 3: 305-19.
- Nahata T, Saini TR. Optimization of formulation variables for the development of long acting microsphere based depot injection of olanzapine. *J Microencapsul* 2008; 25: 426-33.
- Nasrallah HA. The case for long-acting antipsychotic agents in the post-CATIE era. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 260-7.
- Patel MX, Nikolaou V, David AS. Psychiatrists' attitudes to maintenance medication for patients with schizophrenia. *Psychol Med* 2003; 33: 83-9.
- Patel MX, David AS. Why aren't depot antipsychotics prescribed more often and what can be done about it? *Advances in Psychiatric Treatment* 2005; 11: 203-13.
- Patel MX, Zoysa N, Bernadt M, e.a. A cross-sectional study of patients' perspectives on adherence to antipsychotic medication: depot versus oral. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1548-56.
- Patel MX, de Zoysa N, Bernadt M, e.a. Depot and oral antipsychotics: patient preferences and attitudes are not the same thing. *J Psychopharmacology* 2009; 23: 789-96.
- Patel MX, de Zoysa N, Bernadt M, e.a. Are depot antipsychotics more coercive than tablets? The patients perspective. *J Psychopharmacol* 2010; 24:1483-9.
- Putten T Van, Marder SR, Mintz J, Poland RE. Haloperidol plasma levels and clinical response: a therapeutic window relationship. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 500-5.
- Rabin C, Liang Y, Ehrlichman RS. In vitro and in vivo demonstration of risperidone implants in mice. *Schizophr Res* 2008; 98: 66-78.
- Rainer MK. Risperidone long-acting injection: a review of its long term safety and efficacy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2008; 4: 919-27.
- Remington G, Mamo D, Labelle A, e.a. A PET study evaluating dopamine D2 receptor occupancy for long-acting injectable risperidone. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 396-401.
- Schooler NR. Relapse and rehospitalization, a comparing oral and depot antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 16): 14-7.
- Soni SD, Wiles D, Schiff AA, e.a. Plasma levels of fluphenazine decanoate. Effects of site of injection, massage and muscle activity. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 382-4.
- Tuniger E, Levander S. Large variations of plasma levels during maintenance treatment with depot neuroleptics. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 618-21.
- Turner MS, Stewart DW. Review of the evidence for the long-term efficacy of atypical antipsychotic agents in the treatment of patients with schizophrenia and related psychoses. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 20-37.
- Valenstein M, Copeland LA, McCarthy JF, e.a. Poor antipsychotic adherence among patients with schizophrenia: medication and patient factors. *Schizophr Bull* 2004; 30: 255-64.
- Valenstein M, Ganoczy D, McCarthy JF, e.a. Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: a retrospective review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1542-50.
- Zygmunt A, Olfson M, Boyer EA, Mechanic D. Interventions to improve medication adherence in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1653-64.

AUTEURS

H. KNEGTERING is als psychiater en waarnemend opleider verbonden aan Lentis, Groningen, en tevens aan het Rob Giel onderzoekscentrum en het neuroimagingcenter van het Universitair Medisch Centrum Groningen.

H. OOLDERS is psychiater, Parnassia, Den Haag.

M.A. RUIJSINK is psychiater, Lentis, Groningen.

A.E.G.M. VAN DER MOOLEN is socioloog, TREF R&A Groningen.

Correspondentieadres: dr. H. Knegtering, Lentis, Hereweg 80, 9700 AA Groningen.

E-mail: h.knegtering@lentis.nl.

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 27-9-2010.

SUMMARY

Depot antipsychotics in the year 2011 – H. Knegtering, H. Oolders, M.A. Ruijsink, A.E.G.M. van der Moolen –

BACKGROUND People suffering from a psychotic disorder show limited compliance with the prescribed regimen of antipsychotics. Insufficient compliance and insufficient insight into their illness are important contributing factors predicting recurrence of psychotic symptoms.

AIM To discuss what contribution long-acting, mainly intramuscular (depot) antipsychotics can make in reducing the chance of a psychotic relapse. Also, we suggest procedures for switching from oral to depot antipsychotics.

METHOD The currently available depot antipsychotics in the Netherlands are compared with each other, desired and undesired treatment effects are discussed. Also, the possible role of depot antipsychotics in limiting compliance problems is discussed. Expected developments in depot antipsychotics in the near future are presented.

RESULTS A review of the literature shows that there are insufficient studies supporting an evidence-based choice for oral versus depot antipsychotics in different clinical situations. A choice for depot antipsychotics does not solve all compliance problems, but it does make them manifest.

CONCLUSION The choice for oral or depot administration of an antipsychotic will have to be based on the patient's particular circumstances, including the medical history and insight in his/her illness, risks to patients and others and the personal preferences of both patient and clinician. The choice for switching to depot antipsychotics in order to reduce compliance problems needs to be part of an overall treatment plan that includes psychosocial support.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)2, 95-105]

KEY WORDS antipsychotics, depot, intramuscular, schizophrenia