

# Naar veiliger antipsychoticagebruik bij jongeren: bloedspiegelbepalingen met vingerprik<sup>1</sup>

S.M. Kloosterboer, B.C.P Koch, M.H.J. Hillegers, T. van Gelder, B. Dierckx

- Achtergrond** Antipsychotica hebben ernstige bijwerkingen bij kinderen en adolescenten, waaronder gewichtstoename. Mogelijk bestaat er een relatie tussen bloedspiegels en bijwerkingen.
- Doel** Onderzoeken of bloedspiegelbepalingen van antipsychotica de veiligheid en effectiviteit in deze doelgroep kunnen vergroten door 1. het testen van betrouwbaarheid van bloedspiegelbepalingen van antipsychotica met een vingerprik; 2. bepalen van de haalbaarheid hiervan bij kinderen en adolescenten met een autismespectrumstoornis (ASS) en gedragsproblemen; 3. het onderzoeken van de relatie tussen bloedspiegels van antipsychotica, bijwerkingen en effectiviteit in deze doelgroep.
- Methode** We ontwikkelden een dried blood spot(DBS)-vingerprikmethode om antipsychoticaspiegels te bepalen en testten deze op betrouwbaarheid en praktische uitvoerbaarheid. 89 kinderen en adolescenten met ASS en gedragsproblemen die risperidon, aripiprazol of pipamperon gebruikten, werden geïncludeerd in de prospectieve, multicenter, observatieve SPACe-studie. Tijdens een 6 maanden durende follow-up maten we bloedspiegels, effectiviteit en bijwerkingen.
- Resultaten** De DBS-methode leverde een grotere variatie op in gemeten bloedspiegels dan de venapunctie, maar bleek desondanks een haalbare methode voor kinderen en adolescenten met ASS en gedragsproblemen. Hogere dalspiegels van risperidon leidden tot meer gewichtstoename en gingen samen met meer effectiviteit. We definieerden een venster van concentraties waarbinnen optimale effectiviteit en minimale bijwerkingen optreden.
- Conclusie** Antipsychoticaspiegels bij kinderen en adolescenten met ASS en gedragsproblemen kunnen bepaald worden met een vingerprik en blijken een relatie te hebben met bijwerkingen en effectiviteit. Hierdoor kunnen we met deze bloedspiegelbepalingen in de toekomst mogelijk jongeren die risico lopen op bijwerkingen identificeren, en daarmee behandeluitkomsten verbeteren.

Vele gecontroleerde klinische studies hebben laten zien dat antipsychotica effectief zijn in de behandeling van psychoses, tics, manie en ernstige gedragsproblemen in het kader van een autismespectrumstoornis (ASS) bij kinderen en adolescenten (Lee e.a. 2018). Dit heeft ervoor gezorgd dat het gebruik enorm is toegenomen: in 2009 gebruikte bijna 1 op de 100 kinderen en adolescenten (tezamen: jongeren) in Nederland op enig moment een antipsychoticum (Kloosterboer e.a. 2018). Risperidon is het meest gebruikte antipsychoticum onder jongeren wereldwijd, ook in Nederland en België. Helaas blijken antipsychotica ook ernstige bijwerkingen te hebben, die vaak meer voorkomen bij jongeren dan

bij volwassenen. De belangrijkste hiervan zijn metabole bijwerkingen, waaronder significante gewichtstoename. Jongeren komen vaak meerdere kilo's aan in de eerste weken van gebruik: 1 op de 7 jongeren komt zelfs meer dan 7% aan in de eerste 6-8 weken (De Hert e.a. 2011). Na jarenlang risperidongebruik voldoet 35% van de kinderen en adolescenten aan minstens één criterium van het metabool syndroom (Calarge e.a. 2009). Ook geldt er een driemaal zo hoog risico op het ontstaan van diabetes mellitus, zelfs in het eerste jaar van antipsychoticagebruik (Bobo e.a. 2013). Met name olanzapine en clozapine veroorzaken veel gewichtstoename bij jongeren, gevolgd door risperidon, pipamperon en aripiprazol.

## AUTEURS

**Sanne Kloosterboer**, aios psychiatrie, klinisch farmacoloog, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie/psychologie, Erasmus MC Sophia Kinderziekenhuis.

**Birgit Koch**, hoogleraar Klinische farmacometrie, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog, afd. apotheek, Erasmus MC.

**Manon Hillegers**, afdelingshoofd, hoogleraar Kinder- en jeugdpsychiatrie, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie/psychologie, Erasmus MC Sophia Kinderziekenhuis.

**Teun van Gelder**, hoogleraar Drug Discovery & Development, internist-nefroloog, klinisch farmacoloog, afd. Klinische Farmacie & Toxicologie, LUMC, Leiden.

**Bram Dierckx**, kinder- en jeugdpsychiater, klinisch farmacoloog, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie/psychologie, Erasmus MC Sophia Kinderziekenhuis.

## Correspondentie

Dr. S.M. Kloosterboer (s.kloosterboer@erasmusmc.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-6-2022.

## Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2022;64(10):684-691

prazol (De Hert e.a. 2011). Naast metabole bijwerkingen komen ook extrapiramidale bijwerkingen, prolactineverhogingen en sedatie frequent voor.

Er is een opvallend grote heterogeniteit in het optreden van bijwerkingen bij kinderen en adolescenten, ook al gebruiken zij hetzelfde antipsychoticum. Zo komen sommige kinderen binnen enkele weken meerdere kilo's in gewicht aan, waar anderen nagenoeg niet aankomen. Voorspellen welke jongeren risico lopen op het ontstaan van metabole bijwerkingen is momenteel lastig, maar vormt een belangrijke stap in het vergroten van de veiligheid van deze middelen. Een vroege herkenning kan er immers voor zorgen dat preventie en vroege interventies kunnen plaatsvinden, zoals beweegprogramma's of diëtistische begeleiding.

## Therapeutic drug monitoring

*Therapeutic drug monitoring* (TDM) kan voor meerdere psychofarmaca al de risico's op bijwerkingen verminderen en de effectiviteit vergroten. TDM is het bepalen van bloedspiegels van geneesmiddelen om vast te stellen of deze in het bereik zitten dat geassocieerd is met een optimale effectiviteit en zo weinig mogelijk bijwerkingen. Voor lithium, TCA's en clozapine zijn verbeterde behandeluitkomsten door de bloedspiegelbepalingen reeds bewezen, wat maakt dat TDM routinematig wordt ingezet voor deze geneesmiddelen. Een belangrijke reden voor de toegevoegde waarde van TDM is dat de relatie tussen spiegel en effect vaak beter is dan de relatie tussen dosering en effect.

Voor antipsychotica anders dan clozapine wordt TDM momenteel niet routinematig toegepast. Wel zijn er aanwijzingen dat er ook voor andere antipsychotica een relatie tussen doseringen, effectiviteit en bijwerkingen bestaat (Yoshida & Takeuchi 2021). Dit geldt met name voor gewichtstoename, extrapiramidale verschijnselen en hyperprolactinemie. De literatuur is echter

niet eenduidig, waarbij o.a. voor risperidon niet altijd een relatie wordt gevonden (Simon e.a. 2009; Spertus e.a. 2018; Yoshida & Takeuchi 2021). De relatie tussen bloedspiegels en bijwerkingen is nauwelijks onderzocht. Mogelijk bestaat er een relatie tussen spiegels van clozapine en olanzapine en metabole bijwerkingen, maar onderzoek voor risperidon, aripiprazol en pipamperon ontbreekt (Simon e.a. 2009).

Bij kinderen zijn deze studies nog zeldzamer, hoewel juist bij hen onderzoek naar de relatie tussen antipsychoticaspiegels en effecten belangrijk is. De farmacokinetiek, -dynamiek, doseringen en indicaties verschillen namelijk wezenlijk van die van volwassenen. Ook variëren antipsychoticaspiegels in de kindertijd en puberteit aanzienlijk (Pozzi e.a. 2016), als gevolg van de snel veranderende lichaamssamenstelling en orgaanrijping. Aangezien er wel aanwijzingen zijn dat hogere doseringen van risperidon leiden tot meer gewichtstoename en extrapiramidale bijwerkingen (Hoekstra e.a. 2010; Laita e.a. 2007), bestaat het vermoeden dat ook hogere spiegels leiden tot meer van deze bijwerkingen. Gedegen onderzoek hiernaar was echter nog niet uitgevoerd. Het bepalen van bloedspiegels van antipsychotica bij kinderen en adolescenten binnen de kinder- en jeugdpsychiatrie is echter uitdagend, aangezien gedragsproblemen, geassocieerd met ASS, een belangrijke indicatie zijn voor gebruik. Bij jongeren met ASS speelt vaak prikangst. Om te onderzoeken of we met bloedspiegelbepalingen bijwerkingen van antipsychotica bij jongeren kunnen verminderen, is het van belang om minimaal invasieve methodes te ontwikkelen om deze bloedspiegels te bepalen.

Een belangrijke innovatie hierbij is de *dried blood spot* (DBS)-methode, waarmee een bloedspiegel bepaald kan worden met één enkele druppel bloed (Li & Tse 2010). Deze wordt verkregen met een vingerprik die de patiënt zelf of een naaste kan uitvoeren in de thuis-

situatie. De druppel bloed wordt opgevangen op een kaartje en vervolgens per post opgestuurd naar het laboratorium. Hierdoor kan men een bloedspiegelbepaling als een stuk minder spannend en ingrijpend ervaren en zal deze dus in de praktijk ook beter uitvoerbaar zijn.

## DOEL

Het doel van het proefschrift 'Wat zegt een druppel bloed? Op weg naar geïndividualiseerde behandeling met antipsychotica bij kinderen en adolescenten' was om te onderzoeken of bijwerkingen van antipsychotica bij kinderen en adolescenten verminderd zouden kunnen worden door bloedspiegelbepalingen van deze geneesmiddelen. In dit artikel gaan we in op de belangrijkste onderzoeksvragen uit het proefschrift:

1. Is de vingerprikmethode, oftewel de DBS-methode, betrouwbaar om bloedspiegels van antipsychotica te bepalen?
2. Is de DBS-methode haalbaar bij kinderen en adolescenten met ASS?
3. Wat is de relatie tussen bloedspiegels, bijwerkingen en effectiviteit van risperidon en pipamperon bij kinderen en adolescenten met ASS? (SPACE-studie).

## PATIËNTEN EN METHODEN

### Vingerprikmethode

Een DBS-methode om de concentraties van risperidon, aripiprazol, pipamperon en hun actieve metabolieten te bepalen in het bloed werd ontwikkeld in ons laboratorium. Deze methode voldeed aan alle criteria van de Food and Drug Administration (FDA) en het European Medicines Agency (EMA) (Tron e.a. 2017). Er werd een klinische validatiestudie uitgevoerd om de betrouwbaarheid in een klinische setting te testen. Patiënten die risperidon, aripiprazol of pipamperon gebruikten en ouder waren dan 18 jaar werden geïncludeerd in het Erasmus MC en Middin. Bij deze patiënten werden tegelijkertijd een venapunctie en een vingerprik middels DBS afgenomen, waarna de gemeten geneesmiddelconcentraties werden vergeleken. DBS-concentraties (volbloed) werden omgezet naar plasmaconcentraties middels verschillende gangbare omzettingsformules gebaseerd op hematocriet en regressieanalyse (Capiou e.a. 2019). Bland-altman-analyses en deming-regressie-analyses werden gebruikt om de klinische validiteit van de DBS-methode te testen. Op basis van internationale richtlijnen voor validatie van laboratoriumbepalingen mocht het verschil tussen de metingen niet meer dan 20% zijn van het gemiddelde van de twee metingen (Capiou e.a. 2019). Alle patiënten en/of hun wettelijk vertegenwoordigers gaven informed consent. De studie werd goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie van het Erasmus MC (MEC 2016-123).

Ten slotte testten we de praktische uitvoerbaarheid van de DBS-methode bij kinderen en adolescenten met een ASS en comorbide gedragsproblemen in de SPACE-studie (zie hierna). Ieder kind kreeg tijdens de studie 2-3 vingerprikken op 2 verschillende dagen. De pijnscores van de vingerprikken werden gerapporteerd door de jongeren, hun ouders, en de afnemers van de vingerprik middels de *Numeric Rating Scale* (NRS), de gezichtjeschaal, of de *Checklist Pain Behavior* (CPG), afhankelijk van de leeftijd en het IQ van het kind. De gezichtjeschaal en CPG werden omgezet in een NRS-pijnscore. De gemiddelde pijnscores werden berekend en vergeleken met de mann-whitney-U-test en Fishers exacte test. De invloed van leeftijd, geslacht, type uitvoerder op de pijnscores werd geanalyseerd met een mixed-modelanalyse in SPSS.

### SPACE-studie

Voor de beantwoording van de tweede onderzoeksvraag werd de, observationele prospectieve multicenter-cohortstudie SPACE opgezet in 7 centra in Nederland, gefinancierd met subsidie van ZonMw-GGG (nummer 836041011). De deelnemende centra waren: Erasmus MC, Curium-LUMC, GGZ Delfland, GGZ Breburg, Youz, Yulius en de Kroon kinderpsychiatrie. Kinderen en adolescenten van 6-18 jaar oud die risperidon, aripiprazol of pipamperon gebruikten, en bij wie een ASS en comorbide gedragsproblemen gediagnosticeerd waren, werden gedurende een half jaar gevolgd.

Exclusiecriteria waren diabetes type I of II, een aandoening die geassocieerd is met veranderingen in gewicht of eetlust (bijvoorbeeld het prader-willisyndroom), gebruik van een ander antipsychoticum in de laatste 6 maanden, en een bekend verlengde-QT-intervalsyndroom. De doseringen van de antipsychotica werden door de behandelend arts voorgeschreven conform geldende richtlijnen.

In de studieperiode werden de volgende bijwerkingen gemonitord: gewichtstoename, metabole afwijkingen (glucose, HbA<sub>1c</sub>, vetzuren en cholesterol), prolactineverhoging, sedatie, QTc-intervalverlenging en extrapiramidale bijwerkingen (met de *Abnormal Involuntary Movement Scale*). Gewichtstoename, gestandaardiseerd voor leeftijd en geslacht als BMI-z-score, was de primaire uitkomstmaat. Een BMI-z-score van  $\geq 1$  is gedefinieerd als overgewicht, een BMI-z-score van  $\geq 2$  als obesitas volgens de richtlijnen van de WHO.

Effectiviteit werd gemonitord met de *Abberant Behavior Checklist, irritability scale* (ABC-I), ingevuld door ouders, en de *Clinical Global Impression Scale* (CGI), ingevuld door de behandelend arts. De metingen vonden plaats vóór de start, na 1 maand, 3 maanden en 6 maanden. Bij 3 en 6 maanden vonden ook drie bloedspiegelbepalingen plaats op 3 willekeurige tijdstippen. Voor risperidon en aripiprazol werd ook de actieve metaboliet bepaald. Alle patiënten en/of hun wettelijk vertegenwoordigers gaven informed consent voor deelname aan de studie. De studie werd goedgekeurd door de medisch-ethische

toetsingscommissie van het Erasmus MC (MEC 2016-124). De studie liep van 2016 tot en met 2019 en in totaal werden 89 kinderen geïncludeerd.

De analyses vonden allereerst plaats met populatiefarmacokinetische modellen, gebruikmakend van *non-linear-mixed effects modeling*, in het softwareprogramma NONMEM. Hiermee konden we voor iedere patiënt een dal- en een piekspiegel en *area-under-the-curve* (AUC) berekenen. Vervolgens correleerden we voor risperidon deze farmacokinetische parameters aan de BMI-z-score en overige uitkomstmaten voor bijwerkingen en effectiviteit middels mixed-effectmodellen (gebruikmakend van R). Hierbij werden relevante covariaten getest, zoals gebruikersduur, leeftijd, geslacht en comedicaatie. Een p-waarde van < 0,05 gold als significant.

Voor pipamperon vergeleken we dalspiegels tussen jongeren met en zonder effectiviteit en bijwerkingen en toetsten deze op significantie middels de mann-whitney-U-test. Voor deze analyses gebruikten we een aanvullende dataset van Duitse jongeren, waarbij pipamperonspiegels waren bepaald als onderdeel van reguliere zorg. Deze dataset is elders beschreven (Kloosterboer e.a. 2020a).

## RESULTATEN

### Vingerprikmethode

In de laboratoriumvalidatie bleek de DBS-methode te voldoen aan alle criteria voor een betrouwbare laboratoriumbepaling. In de klinische validatiestudie werden 35 volwassen patiënten met risperidongebruik, 21 met aripiprazolgebruik en 21 met pipamperongebruik geïncludeerd. Het bleek dat de variatie gemeten in antipsychoticaconcentraties groter was met de DBS-methode dan die gemeten met de venapunctie. Het verschil tussen de omgezette DBS-concentraties en plasmaconcentraties ten opzichte van de daadwerkelijk gemiddelde plasmaconcentratie, was voor risperidon, aripiprazol, pipamperon en de actieve metabolieten > 20% van het gemiddelde van de metingen.

Voor de haalbaarheidsstudie includeerden we in totaal 81 jongeren. Van hen weigerden 7 (9%) jongeren alle vingerprikken, en 11 één of meer vingerprikken (11%) vanwege angst. Jongeren die vingerprikken weigerden, waren significant jonger dan kinderen die wel alle vingerprikken ondergingen (mediane leeftijd 9,3 versus 10,8 jaar oud;  $p = 0,043$ ). Er waren geen significante verschillen in geslacht of IQ.

In totaal werden 253 DBS-vingerprikken uitgevoerd bij 70 kinderen, van 247 DBS-vingerprikken waren een of meer pijnscores beschikbaar. De mediane NRS-pijnscore (interkwartielbereik) gegeven door jongeren was 2 (3), door ouders 3 (2,5) en door de onderzoeker 2 (2). Mixed-modelanalyse liet zien dat de leeftijd en het geslacht van de jongere, en het type uitvoerder van de vingerprik, geen significante invloed had op de door de jongere ervaren pijn.

### Risperidon

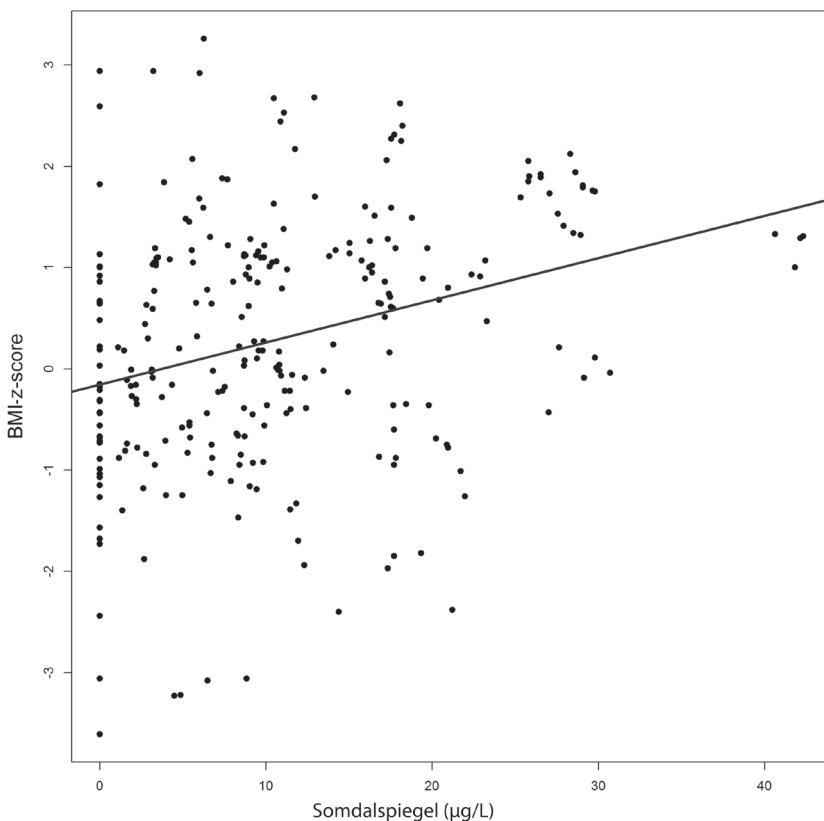
In totaal includeerden we 42 jongeren die risperidon gebruikten in de SPACe-studie. Het merendeel had het mannelijk geslacht (76%, de mediane leeftijd was 9,7 jaar, en de mediane BMI-z-score bij de start was -0,32). De mediane follow-upduur was 5,7 maanden. Er werden 205 risperidon- en 205 9-hydroxyrisperidonbloedspiegels gebruikt voor de analyses. In totaal werden 270 BMI-z-scores verzameld.

Tijdens follow-up nam de BMI-z-score gemiddeld een half punt toe (van gemiddeld -0,28 bij start naar 0,26 aan het einde van de follow-up;  $p < 0,001$ ). Zowel de dalspiegel, piekspiegel als AUC van risperidon en 9-hydroxyrisperidon voorspelde gewichtstoename significant ( $p < 0,001$ ), maar de dalspiegel van de som van risperidon en 9-hydroxyrisperidon samen was het meest voorspellend. De gebruiksduur en ADHD-comedicaatie bleken significante covariaten. De relatie tussen de somdalspiegel en BMI-z-scores is te zien in **figuur 1**. De somdalspiegel voorspelde ook sedatie, prolactineverhoging en effectiviteit op basis van de ABC-I op een significant niveau. We vonden geen associatie tussen de somdalspiegel en extrapiramidale bijwerkingen,

**Tabel 1. Relatie tussen dalspiegel risperidon plus 9-hydroxyrisperidon, BMI-z-score en effectiviteit**

Variabele	N (obs)		Standaard error	p
<b>Primaire uitkomstmaat</b>				
<b>BMI-z-score</b>	42 (270)			
Somdalspiegel		0,042	0,005	< 0,001
Gebruikersduur		-0,009	0,002	< 0,001
ADHD-comedicaatie		-0,340	0,116	0,004
<b>Secundaire uitkomsten – effectiviteit</b>				
<b>CGI – respons</b>	29 (107)			
Somdalspiegel		0,300	0,158	0,057
Gebruikersduur		0,445	0,183	0,015
<b>ABC – irritability</b>	42 (121)			
Somdalspiegel		-0,281	0,093	0,003
Leeftijd bij start risperidon		-1,390	0,398	0,001

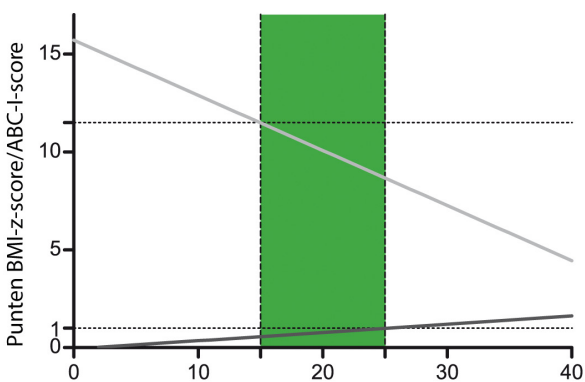
**Figuur 1. Dalspiegel risperidon plus 9-hydroxyrisperidon (somal) en BMI-z-score**



triglyceriden, cholesterol, glucose, HbA<sub>1c</sub> en QTc-tijd, en effectiviteit gemeten met de CGI. De belangrijkste resultaten zijn te vinden in **tabel 1**.

Op basis van de gevonden relatie tussen somdalspiegel, gewichtstoename en effectiviteit kunnen theoretische referentiewaarden worden berekend met optimale effectiviteit, maar minimale gewichtstoename. Dit is

**Figuur 2. Voorbeeld van theoretische referentiewaarden**



De relatie tussen BMI-z-scores, ABC-I-scores en de dalspiegel van risperidon plus 9-hydroxyrisperidon (somal) voor een kind van 10 jaar oud met 3 maanden risperidonbehandeling en zonder ADHD-comedicatie. Het grijze vlak geeft een indicatie van de theoretische referentiewaarden (15-25 µg/l), voor een BMI-z-score < 1 en een ABC-I-score < 11.

gevisualiseerd in **figuur 2**. Hier ziet u de theoretische referentiewaarden voor een kind van 10 jaar oud dat sinds 3 maanden risperidon gebruikt, zonder ADHD-comedicatie.

### Pipamperon

De farmacokinetiek van pipamperon bij jongeren bleek vergelijkbaar met die bij volwassenen. Voor 29 jongeren waren zowel CGI-scores als pipamperondalspiegels beschikbaar. De mediane (25ste-75ste percentiel) pipamperondalspiegel was hoger bij jongeren met effectiviteit (98,0 µg/l (56,0-180,5); n = 24) dan bij jongeren zonder effectiviteit (58,0 µg/l (14,91-105,5); n = 5), maar het verschil was niet statistisch significant (p = 0,14). Op basis van simulaties bleek 0,6 mg/kg in 2 doses per dag optimaal om concentraties te bereiken die geassocieerd zijn met de meeste effectiviteit. Dit is inmiddels ook aangepast in het kinderformularium.

De resultaten van aripiprazol worden momenteel geanalyseerd en die kunnen we derhalve nog niet presenteren.

## DISCUSSIE

### Belangrijkste bevindingen

Allereerst vonden we dat de DBS-vingerprikmethode een grotere variabiliteit geeft in gemeten antipsychotica-concentraties in het bloed dan de venapunctie, maar



dat DBS wel een geschikte methode bleek om meerdere spiegels bij jongeren met een ASS en ernstige gedragsproblemen te meten op een minimaal invasieve manier. Daarnaast toonden we aan dat hogere dalspiegels van risperidon en de actieve metaboliet meer risico geven op gewichtstoename bij jongeren met een ASS en ernstige gedragsproblemen. Ook hogere pipamperonspiegels waren geassocieerd met meer effectiviteit, hoewel niet statistisch significant. Ten slotte bleek pipamperon het beste tweemaal daags, rekening houdend met lichaamsgewicht, gedoseerd te kunnen worden in deze doelgroep, wat leidde tot het eerste evidence-based doseeradvies voor deze populatie.

### Vingerprikmethode

De DBS-methode die wij ontwikkeld hebben om antipsychoticaspiegels in het bloed te meten hebben we op twee manier gevalideerd, conform geldende internationale richtlijnen (Capiou e.a. 2019). Allereerst vond een laboratoriumvalidatie plaats, waarbij we onderzochten of de HPLC-MS-methode voldoet aan de criteria van de FDA voor een betrouwbare analysemethode. Daarnaast verrichtten we een klinische validatiestudie. Bij de laboratoriumvalidatie werd bloed buiten het lichaam gemengd met een bekende hoeveelheid antipsychoticum, die vervolgens op een DBS-kaartje werd gedruppeld. Hierbij bleek de DBS-HPLC-MS-methode ruimschoots voldoende lineair, accuraat en precies om antipsychoticaspiegels te bepalen, en de DBS-methode voldeed aan de FDA-criteria voor een betrouwbare analysemethode.

Aanvullend vond een klinische validatiestudie plaats, zoals ook in richtlijnen aanbevolen, om te onderzoeken hoe betrouwbaar de DBS-methode is bij gebruik bij patiënten in de dagelijkse praktijk. De DBS-methode bleek hierbij meer variatie te laten zien dan gewent vergeleken met een venapunctie (> 20%). Verklaringen kunnen zijn dat er een reële invloed is van interstitieel vocht, contaminatie met huidflora of hemolyse.

Bij de interpretatie van bloedspiegels gemeten met DBS moet dus met een grotere variatie rekening gehouden worden. Hiertegenover staat echter een veel gebruiksvriendelijkere methode, waarbij de vingerprik minder invasief is en in eigen woonomgeving kan worden afgenomen. Ook kinderen met ernstige gedragsproblemen en ASS ondergingen deze vingerprikken relatief gemakkelijk. Onze indruk is dat de DBS-methode heeft bijgedragen aan een succesvolle inclusie voor de SPACe-studie, waarbij bijna 90 kinderen met ASS en ernstige gedragsproblemen bereid waren herhaaldelijk geprikt te worden.

Voor onderzoeksdoeleinden kan de DBS uitkomst bieden, temeer omdat men voor de grotere variabiliteit kan corrigeren in statistische analyses. Ook voor de klinische praktijk zou men de DBS al kunnen toepassen, om bijvoorbeeld therapietrouw aan te tonen. Het gaat dan om het wel of niet aanwezig zijn van antipsychotica in het bloed, en niet zozeer om de hoogte van de spiegel.

Overigens zou de betrouwbaarheid van de DBS-methode wellicht verbeterd kunnen worden door het gebruik van een volumetrische meting, waarbij een vast volume bloed wordt gebruikt. Het nadeel hiervan is wel dat dit een stuk minder gebruiksvriendelijk is.

### Klinische overwegingen

In onze studies vonden we een duidelijke relatie tussen antipsychoticaconcentraties, bijwerkingen en effectiviteit bij jongeren. Voor risperidon lijkt een optimaal therapeutisch venster van concentraties te bestaan, waarbinnen er geen zorgelijke gewichtstoename, maar wel voldoende effectiviteit optreedt. Dit betekent dat bloedspiegelbepalingen (TDM), bijvoorbeeld in een vroeg stadium van de behandeling, zouden kunnen helpen om te bepalen of de gegeven dosering de juiste is voor de betreffende jongere. Door de dosering te titreren naar optimale concentraties, zou men behandeluitkomsten kunnen verbeteren en bijwerkingen verminderen. Op deze manier kan men *personalized medicine* realiseren, een belangrijk speerpunt van Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie.

Echter, op basis van onze resultaten zijn we nog niet zover dat TDM routinematig kan worden ingezet voor jongeren die antipsychotica gebruiken. Een belangrijke reden hiervoor is dat nog niet is aangetoond of klinische uitkomstmaten inderdaad verbeteren door het doen van TDM in deze doelgroep. Hiervoor is een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) noodzakelijk, waarbij men vergelijkt of jongeren die wel TDM krijgen, inderdaad minder gewichtstoename hebben dan jongeren die geen TDM krijgen. Een dergelijke internationale multicenter-RCT gaat binnenkort van start binnen ons SPACe-onderzoeksconsortium (SPACe-STAR, gesubsidieerd door ZonMw, stichting de Merel en de Erasmus MC foundation). De resultaten van deze RCT zullen duidelijkheid geven over de waarde van TDM voor de klinische praktijk.

Tot die tijd kunnen spiegelbepalingen van antipsychotica bij jongeren alsnog geïndiceerd zijn voor individuele gevallen. Voorbeelden hiervan zijn onverwachte bijwerkingen bij lage doseringen, geen effectiviteit ondanks hoge doseringen, mogelijke therapieontrouw of vermoeden van interacties met andere geneesmiddelen. Een spiegelbepaling kan in deze gevallen duidelijkheid geven over een mogelijk te hoge of te lage blootstelling van het antipsychoticum bij de betreffende patiënt. Op basis van de farmacokinetische onderzoeken die deel waren van dit proefschrift, is duidelijk geworden wat verwachte antipsychoticaconcentraties zijn op basis van de ingenomen doseringen Kloosterboer e.a. 2020b). Hiermee kunnen de gemeten bloedspiegels worden vergeleken. Belangrijk is om gebruik te maken van verwachte bloedspiegels bij kinderen, in plaats van referentiewaarden voor volwassenen, aangezien de farmacokinetiek en -dynamiek in de kindertijd en adolescentie beduidend anders zijn dan in de volwassenheid. Ook verschillen doseringen en indicaties.

Er zijn nauwelijks studies naar de relatie tussen farmacokinetiek en -dynamiek van psychofarmaca bij kinderen en adolescenten (Kloosterboer e.a. 2020b). Een belangrijke reden is dat men veelal algemene ethische bewaren heeft tegen het doen van dergelijk onderzoek bij minderjarigen, vanwege een relatief hoge belasting met regelmatige bloedafnames en effectmetingen. Het resultaat is dat doseeradviezen voor jongeren veelal gebaseerd zijn op studies bij volwassenen, wat risico's van over- of onderdosering met zich meebrengt.

### Aanbevelingen voor onderzoek

Op basis van het SPACe-onderzoek kunnen we de volgende aanbevelingen doen om dergelijk onderzoek bij jongeren in de toekomst te bespoedigen.

*Het gebruik van een populatiebenadering.* Hierbij worden beschikbare farmacokinetische gegevens van verschillende patiënten gezamenlijk geanalyseerd (populatie-farmacokinetische modellering). Dit betekent dat men in plaats van één farmacokinetische analyse per patiënt op basis van een groot aantal observaties, een gezamenlijke analyse doet op basis van minder observaties per patiënt, waarbij men rekening houdt met de individuele patiëntkenmerken. Dit betekent dat er per jongere veel minder meetmomenten noodzakelijk zijn en de belasting relatief laag is.

*Gebruik van de DBS-vingerprikmethode om geneesmiddel-concentraties in het bloed te meten.* Onze ervaring is dat door het uitvoeren van de bloedspiegelbepalingen met de vingerprik, jongeren sneller bereid waren om deel te nemen aan wetenschappelijk onderzoek. Middels populatie-farmacokinetische modellering kan men voor een grote variatie in bloedspiegels corrigeren, waardoor de wetenschappelijke resultaten niet nadelig beïnvloed hoeven te worden.

*Flexibel uitvoeren van studieprocedures waarbij de patiënt centraal staat.* Mede door het gebruik van de vingerprikmethode konden we veel onderzoeksmetingen in de thuissituatie uitvoeren. Dit zorgde voor een vertrouwde setting voor zowel jongeren als hun ouders, en leidde tot een grotere bereidwilligheid voor deelname.

### Beperkingen

Ondanks de grote hoeveelheid data die verzameld kon worden, moet bij de interpretatie van de resultaten van de SPACe-studie ook rekening gehouden worden met de beperkingen. Allereerst hebben we gebruikgemaakt van een observationele studie-opzet. Dit kan ertoe hebben geleid dat patiënten met een respons op placebobehandeling en patiënten met bijwerkingen relatieve lagere doseringen kregen. Dit kan hebben geleid tot een over- of onderschatting van de spiegel-effectrelatie. Daarnaast hebben we bij analyses naar de relatie tussen spiegels en effect gebruikgemaakt van gesimuleerde spiegels op basis van populatiemodellering. Dit is gedaan zodat van iedere patiënt een dalspiegel, piekspiegel en AUC beschikbaar waren en de belasting voor

de jongeren zo klein mogelijk bleef. Echter, dit leidde wel tot enige onzekerheid.

Als laatste is het goed om te bedenken dat de onderzoeksresultaten bij voorkeur moeten worden gerepliceerd in een andere populatie, gezien de relatief kleine patiëntaantallen. Momenteel toetsen we onze bevindingen aan een andere dataset uit Würzburg.

### Klinische aanbevelingen

Op basis van de bevindingen in het proefschrift doen we de volgende aanbevelingen voor de praktijk.

*De DBS-vingerprikmethode om bloedspiegels te bepalen.* Bloedspiegels van antipsychotica kan men met een vingerprik bepalen bij jongeren, al moet men wel rekening houden met een grotere variatie in de gemeten spiegels dan bij de venapunctie. In de klinische praktijk kan men deze methode bijvoorbeeld gebruiken om therapietrouw te bepalen.

*Therapeutic drug monitoring van antipsychotica bij jongeren.* Onze studies lieten een relatie zien tussen bloedspiegels, bijwerkingen en effectiviteit van risperidon en pipamperon bij jongeren. Hoewel de toegevoegde waarde van routinematige TDM in de klinische praktijk nog moet worden aangetoond in het momenteel lopende vervolgonderzoek SPACe-STAR, betekent dit wel dat bij onverwachte bijwerkingen of uitblijvende effectiviteit, een bepaling van de antipsychoticaspiegel aanwijzingen kan geven over een mogelijke over- of onderdosering.

*Geoptimaliseerde doseringen van pipamperon voor jongeren.* Ons onderzoek naar de farmacokinetiek en -dynamiek van pipamperon bij jongeren laat zien dat men pipamperon het beste tweemaal daags kan doseren, waarbij men rekening moet houden met het lichaamsgewicht. Hiermee hebben wij het eerste evidence-based doseeradvies gegenereerd voor pipamperon voor deze doelgroep, wat van groot belang is aangezien dit middel bijna 20% van alle antipsychoticavoorschriften aan jongeren in Nederland beslaat.

## CONCLUSIES

Antipsychotica hebben een belangrijke plaats in de behandeling van ernstige psychiatrische problemen bij kinderen en adolescenten, maar hebben in deze leeftijdsgroep ook ernstige bijwerkingen. Dit proefschrift heeft aangetoond dat er een relatie bestaat tussen bloedspiegels, bijwerkingen en effectiviteit van antipsychotica bij jongeren. Hogere dalspiegels van risperidon en de actieve metaboliet zijn geassocieerd met meer gewichtstoename bij kinderen en adolescenten met ASS en ernstige gedragsproblemen. Daarnaast blijkt de DBS-vingerprikmethode een geschikte manier om met slechts één simpele vingerprik antipsychoticaspiegels bij jongeren te bepalen, al geeft deze methode wel een grotere variatie in gemeten spiegels dan de venapunctie. Met bloedspiegelbepalingen

met een vingerprik kunnen we in de toekomst mogelijk kinderen en adolescenten die een hoog risico lopen op gewichtstoename tijdig identificeren, waardoor we deze bijwerkingen kunnen voorkómen.

## NOOT

<sup>1</sup>Dit artikel is gebaseerd op het proefschrift van de eerste auteur 'What's in a drop of blood? Towards individualized treatment with antipsychotic drugs in children and adolescents' (<https://repub.eur.nl/pub/134931>).

## LITERATUUR

- Bobo WV, Cooper WO, Stein CM, e.a. Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 1067-75.
- Calarge CA, Acion L, Kuperman S, e.a. Weight gain and metabolic abnormalities during extended risperidone treatment in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19: 101-9.
- Capiou S, Veenhof H, Koster RA, e.a. Official International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Guideline: development and validation of dried blood spot-based methods for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2019; 41: 409-30.
- Hert M De, Dobbelaere M, Sheridan EM, e.a. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 2011; 26: 144-58.
- Hoekstra PJ, Troost PW, Lahuis BE, e.a. Risperidone-induced weight gain in referred children with autism spectrum disorders is associated with a common polymorphism in the 5-hydroxytryptamine 2c receptor gene. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20: 473-7.
- Kloosterboer SM, Koch BCP, de Winter BCM e.a. TDM van antipsychotica in de kinder- en jeugdpsychiatrie - de nieuwste inzichten. *Psyfar* 2020b; december: 46-50.
- Kloosterboer SM, Egberts KM, de Winter BCM, e.a. Pipamperone population pharmacokinetics related to effectiveness and side effects in children and adolescents. *Clin Pharmacokinet* 2020a; 59: 1393-405.
- Kloosterboer SM, Schuiling-Veninga CCM, Bos JHJ, e.a. Antipsychotics in Dutch youth: Prevalence, dosages, and duration of use from 2005 to 2015. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2018; 28: 173-9.
- Laita P, Cifuentes A, Doll A, e.a. Antipsychotic-related abnormal involuntary movements and metabolic and endocrine side effects in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17: 487-502.
- Lee ES, Vidal C, Findling RL. A focused review on the treatment of pediatric patients with atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2018; 28: 582-605.
- Li W, Tse FL. Dried blood spot sampling in combination with LC-MS/MS for quantitative analysis of small molecules. *Biomed Chromatogr* 2010; 24: 49-65.
- Pozzi M, Cattaneo D, Baldelli S, e.a. Therapeutic drug monitoring of second-generation antipsychotics in pediatric patients: An observational study in real-life settings. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72: 285-93.
- Tron C, Kloosterboer SM, van der Nagel BCH, e.a. Dried blood spots combined with ultra-high-performance liquid chromatography-mass spectrometry for the quantification of the antipsychotics risperidone, aripiprazole, pipamperone, and their major metabolites. *Ther Drug Monit* 2017; 39: 429-40.