

Antipsychotica voor vrouwen: overzicht van de literatuur en praktijkadviezen

J.N. de Boer, B.A. Brand, I.E.C. Sommer

Achtergrond	Lange tijd werd gedacht dat vrouwen met een schizofreniespectrumstoornis een gunstiger beloop hebben dan mannen met deze stoornis. Dit blijkt echter niet zo te zijn, hoewel zij de aandoening doorgaans pas later krijgen en minder vaak comorbide middelenmisbruik hebben. Richtlijnen voor het voorschrijven van antipsychotica zijn gebaseerd op onderzoek waar voornamelijk mannen aan mee deden, en daarmee doen we onze vrouwelijke patiënten ernstig tekort. Gender- en sekseverschillen leiden namelijk tot belangrijke verschillen in voorkeuren, in farmacokinetiek en -dynamiek.
Doel	Een overzicht geven van de literatuur over antipsychotica voor vrouwen met een schizofreniespectrumstoornis en bespreken van de consequenties voor de praktijk.
Methode	Een klinisch georiënteerde studie van de literatuur.
Resultaten	Vrouwen hebben bij dezelfde dosering antipsychotica (behalve bij lurasidon en quetiapine) hogere plasmaspiegels dan mannen. Ook is het effect van antipsychotica groter, omdat oestrogenen de dopaminegevoeligheid van het brein vergroten. Hierdoor worden deze middelen bij vrouwen consequent overgedoseerd en hebben vrouwen een hoger risico op bijwerkingen. Voor vrouwen in verschillende levensfasen gelden andere adviezen omdat oestrogenen een belangrijke bijdrage leveren aan de sekseverschillen die we zien bij de effectiviteit en verdraagbaarheid van antipsychotica.
Conclusie	Clinici moeten zich ervan bewust zijn dat voor vrouwen die antipsychotica gebruiken andere adviezen gelden dan voor mannen.

Lange tijd werd gedacht dat vrouwen een gunstiger beloop hadden van schizofreniespectrumstoornissen (SSD) dan mannen, maar dat idee is achterhaald. Vrouwen hebben gedurende hun leven evenveel heropnames,¹ het herstelpercentage voor vrouwen is vergelijkbaar met dat van mannen (12,9% voor vrouwen en 12,1% voor mannen)² en een recente cohortstudie toonde vergelijkbare functionele resultaten voor vrouwen en mannen 10 jaar na hun eerste psychose.³ Waar mannen ernstiger negatieve symptomen ervaren, hebben vrouwen vaker last van affectieve symptomen.¹ Hoewel agressie jegens anderen vaker voorkomt bij mannen, is autoagressie (zelfbeschadiging en zelfmoordpogingen) frequenter bij vrouwen.¹ Vrouwen hebben weliswaar een latere aanvangsleeftijd van psychotische klachten en bij hen is er minder vaak comorbide middelenmisbruik, wat in vroege stadia van de ziekte leidt tot beter functioneren,⁴ maar dit voordeel behouden ze niet; na de menopauze hebben juist mannen een gunstiger beloop.⁴ Ook is het diagnostisch delay langer bij vrouwen omdat de aandoening minder typische (negatieve) kenmerken heeft en daardoor lastiger te herkennen is.

Het idee dat vrouwen over het algemeen een beter beloop van SSD hebben dan mannen is dus niet correct; vrouwen hebben net zo goed behoefte aan effectieve en goed te verdragen behandeling. Onderzoek naar antipsychoticagebruik werd en wordt overwegend gedaan met mannelijke deelnemers, en in onze richtlijnen besteden we geen aandacht aan de vrouwelijke patiënt. Daarmee doen we onze vrouwelijke patiënten tekort. Psychosociale verschillen tussen mannen en vrouwen (d.w.z. genderverschillen), zoals dieet, roken en middelenmisbruik, kunnen de werkzaamheid en verdraagbaarheid van antipsychotica beïnvloeden.⁵ Bovendien bestaan er grote biologisch bepaalde verschillen (d.w.z. sekseverschillen) zoals lichaamssamenstelling, en hormonen die zowel de farmacokinetiek als de farmacodynamiek van een geneesmiddel beïnvloeden.⁵ Oestrogenen spelen hierin een belangrijke rol.^{5,6} Met dit artikel willen wij een overzicht geven van de huidige literatuur over antipsychoticagebruik voor vrouwen met SSD, en op basis daarvan adviezen geven gericht op de praktijk. Hierbij besteden we speciaal aandacht aan het beleid tijdens de verschillende levensfasen van de vrouw, zoals zwangerschap, borstvoeding en menopauze.

AUTEURS

Janna de Boer, arts in opleiding tot psychiater, Universitair Medisch Centrum Utrecht, en promovenda, Universitair Medisch Centrum Groningen.

Bodyl Brand, promovenda, Universitair Medisch Centrum Groningen.

Iris Sommer, hoogleraar Cognitieve aspecten van neurologische en psychiatrische aandoeningen en psychiater, Universitair Medisch Centrum Groningen.

Correspondentie

Janna de Boer (j.n.deboer-18@umcutrecht.nl).
Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 29-9-2022

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(2):87-94

METHODE

We voerden een narratieve klinisch georiënteerde literatuurstudie uit via PubMed. De literatuurstudie gebeurde aan de hand van diverse zoekstrings waarin combinaties en variaties werden gebruikt van de termen 'schizophrenia', 'antipsychotics', 'gender', 'sex' en 'hormone'. Op basis van hun inhoudelijke geschiktheid selecteerden de eerste en de tweede auteur de referenties. In overeenstemming met alle auteurs van het artikel kwam de uiteindelijke selectie tot stand. Ook controleerden we referenties van de geselecteerde artikelen op geschikte aanvullende literatuur.

RESULTATEN

Farmacokinetiek

De lichaamsbouw van mannen en vrouwen verschilt aanzienlijk: vrouwen hebben kleinere organen en hebben over het algemeen minder spierweefsel en meer vetweefsel, waardoor het distributievolume vooral voor lipofiele geneesmiddelen verandert.⁵ Onderzoek naar de bloedspiegels van antipsychotica laat zien dat er grote sekseverschillen zijn in de bloedspiegel van antipsychotica, na correctie voor de dosering.^{7,8} Onder 43.079 patiënten van alle leeftijden die olanzapine, risperidon of quetiapine gebruikten, bleek dat vrouwen over het algemeen 20-30% hogere dosisgecorrigeerde spiegels hadden dan mannen.⁷ Vergelijkbaar onderzoek liet zien dat de verschillen het grootst zijn voor olanzapine en clozapine (respectievelijk 59,0% en 40,4% hoger bij vrouwen), terwijl voor quetiapine de dosisgecorrigeerde concentraties juist 6,4% lager waren bij vrouwen.⁸ Een PET-studie liet zien dat vrouwen met 10 mg olanzapine eenzelfde receptorbezetting bereiken als mannen met 20 mg olanzapine.⁹ Aangezien vrouwen vaak worden behandeld met meerdere psychotrope medicijnen,¹ zijn interacties tussen geneesmiddelen vooral voor hen relevant. Zo zijn er klinisch relevante effecten op serumspiegels van verschillende antipsychotica gemeld voor fluoxetine, fluvoxamine en paroxetine.¹⁰

Absorptie en distributie

Bij orale toediening hangt de opname van een medicijn grotendeels af van de fysiologie van het maag-darmkanaal. De maag van vrouwen is gemiddeld minder zuur dan die van mannen, wat de opname van geneesmiddelen vergroot. Bovendien zorgen de vrouwelijke geslachtshormonen voor een tragere maaglediging en darmmotiliteit, waardoor geneesmiddelen bij vrouwen langer in het maag-darmkanaal blijven.⁵ Dit zorgt ervoor dat de absorptie van geneesmiddelen toeneemt, wat de biologische beschikbaarheid van orale antipsychotica aanzienlijk verhoogt.⁵ Na de menopauze neemt de darmmotiliteit toe tot een niveau dat vergelijkbaar is met dat van mannen van dezelfde leeftijd. Door deze en andere veranderingen hebben vrouwen na de menopauze vaak een hogere dosis nodig dan daarvoor.

De absorptie en distributie van antipsychotica worden beïnvloed door P-glycoproteïne, een transporteiwit dat voorkomt op het celmembraan van weefsels, waaronder de lever, darmen en bloed-hersenbarrière.¹¹ Aangezien P-glycoproteïneniveaus bij vrouwen slechts de helft zijn van die van mannen, wordt het medicijn bij hen minder vaak aan dit eiwit gebonden en kan het makkelijker de bloed-hersenbarrière passeren. De biologische beschikbaarheid bij vrouwen is dus hoger. Helaas zijn ook andere organen daardoor toegankelijker zijn voor het medicijn, wat zorgt voor meer bijwerkingen (**figuur 1**).¹² Daarnaast hebben vrouwen 10-15% meer bloedtoevoer naar de hersenen, waardoor de biologische beschikbaarheid in het doelorgaan groter is.¹¹

Sekseverschillen in de biologische beschikbaarheid van antipsychotica zijn naar verwachting meer uitgesproken voor geneesmiddelen die P-glycoproteïne sterker binden (bijv. risperidon en aripiprazol), terwijl ze minder uitgesproken zijn voor geneesmiddelen met een lage affiniteit voor P-glycoproteïne (bijv. clozapine en haloperidol) (**tabel 1**).¹¹

Depotmedicatie

Vrouwen hebben van nature meer onderhuids vet, wat de perfusie en opname van depotantipsychotica vertraagt.⁵

Tabel 1. Schematisch overzicht van de farmacokinetiek van veelgebruikte antipsychotica bij vrouwen

	Farmacokinetiek		Risico op bijwerkingen						Risico op overdosering bij vrouwen t.o.v. mannen
	Meta-bolisme	CYP-activiteit bij vrouwen versus mannen	P-gp-binding	QTc-verlenging	Prolactine-verhoging	EPS	Metabole disfunctie Gewichts-toename	Lipide/glucose-veranderingen	
Amisulpride	> 90% renale excretie		++/+++	+++	+++	+	+	++	++
Aripiprazol	CYP2D6, CYP3A4	(+), (++)	++	-	-	-/+	+	-	+
Chloorpromazine	CYP1A2^a, CYP2D6	(--), (+)	+	++	+	++	+++	+++	++
Clozapine	CYP1A2^a, CYP2C19^a, CYP3A4	(- -), (-), (++)	+	+	-	-	+++	+++	+++
Flupentixol	CYP2D6^a	(+)	?	+	-	+++	++	?	+
Haloperidol	CYP2D6^a, CYP3A4	(+), (++)	+	+	++	+++	+	-	+
Lurasidon	CYP3A4	(++)	?	-	+ / ++	++	+	-	+ / -
Olanzapine	CYP1A2^a	(- -)	++ / +++	++	+	-	+++	+++	+++
Paliperidon	CYP3A4, UGT1A1, 60% renale excretie	(++), (+)	++ / +++	+	+++	+	+	++	++
Quetiapine	CYP3A4, CYP2D6^a	(++), (+)	- / +	++	-	-	+++	++	-
Risperidon	CYP2D6^a, CYP3A4	(+), (++)	+++*	++	+++	++	++	+	++
Sulpiride	Volledig renale excretie		++ / +++	?	+++	++	++	?	++
Zuclopentixol	CYP2D6	(+)	?	?	?	+++	+	?	+

(++) : activiteit sterk hoger bij vrouwen; (+) : activiteit hoger bij vrouwen; alleen relevant tijdens de zwangerschap; (-) : activiteit lager bij vrouwen; (- -) : activiteit sterk lager bij vrouwen; a, geremd door orale oestrogene anticonceptiva; +++ : hoge incidentie/hoge ernst/sterk; ++ : matige incidentie/matige ernst/matig; + : lichtinval/lichte ernst/licht; - : laag/zeer laag/klein; ? : onbekend; *, belangrijkste metaboliet van risperidon 9-OH-risperidon; CYP: cytochrom P450; EPS: extrapiramidale symptomen; P-gp, P-glycoproteïne; UGT: UDP-glucuronosyltransferase. Wanneer enzymen vetgedrukt zijn aangegeven, zullen de plasmaconcentraties van geneesmiddelen aanzienlijk stijgen of dalen in combinatie met sterke tot matige inductoren of remmers. Voor de bronnen bij deze tabel: zie Brand e.a.¹⁰

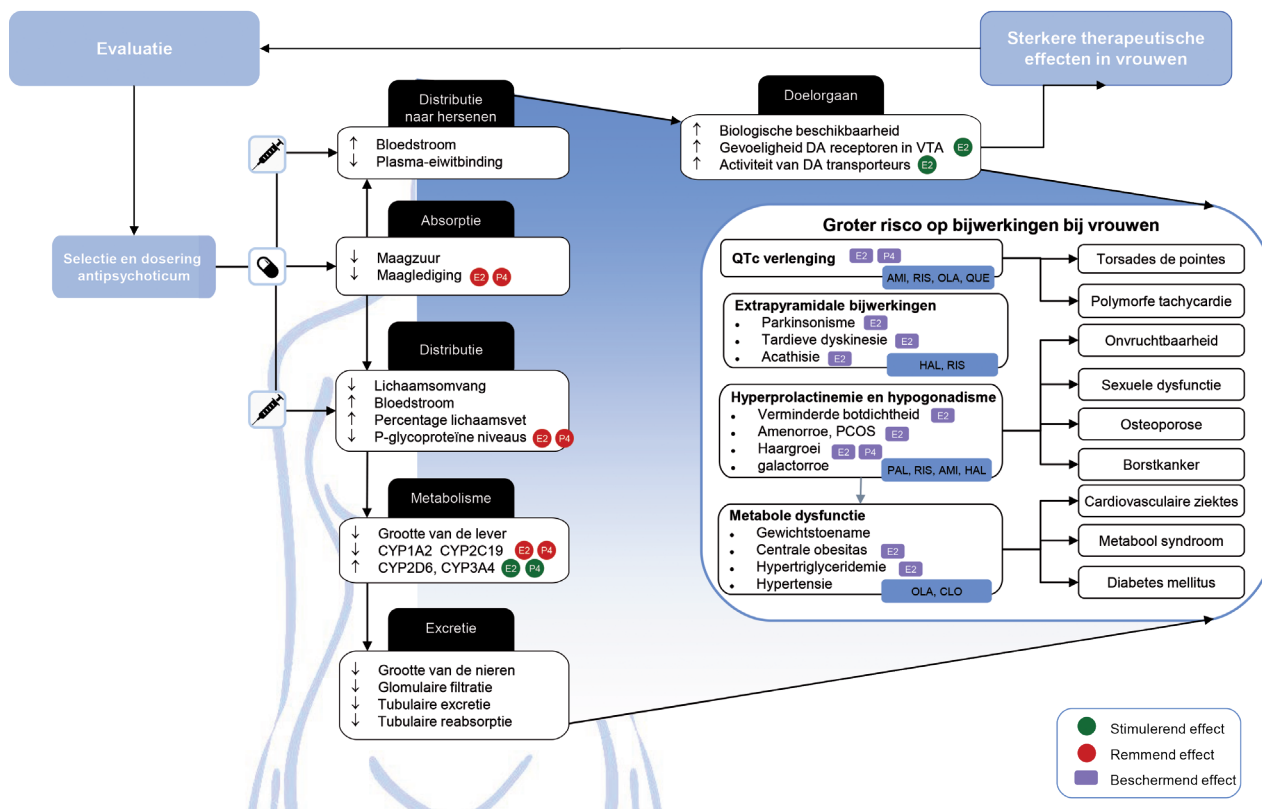
Daarnaast accumuleren depotantipsychotica in vetweefsel, wat hun halfwaardetijd verlengt. Vrouwen hebben daarom baat bij langere doseringsintervallen tussen de depots dan mannen. Bij te korte intervallen leidt dit tot hogere spiegels met meer kans op bijwerkingen.¹¹

Metabolisme

Verschillen in het CYP-metabolisme bij vrouwen worden gemedieerd door oestrogenen en progesteron.⁵ Oestrogenen en progesteron remmen namelijk CYP1A2 en CYP2C19, terwijl ze CYP2D6 en CYP3A4 stimuleren.⁵ De meeste antipsychotica worden gemetaboliseerd door CYP2D6, CYP1A2, CYP2C19 en / of CYP3A4 (tabel 1).¹² De CYP1A2-activiteit is lager bij vrouwen dan bij mannen,⁵ wat bij vrouwen die clozapine of olanzapine gebruiken, kan leiden tot 25-60% hogere spiegels dan bij mannen met dezelfde dosering.

De activiteit van CYP3A4-enzymen wordt gestimuleerd door oestrogenen en is ongeveer 20-30% hoger bij premenopauzale vrouwen dan bij mannen (tabel 1).¹² Deze verhoogde CYP3A4-activiteit heft de algemene hogere biologische beschikbaarheid bij vrouwen op. Het netto-effect van hogere CYP3A4-activiteit bij vrouwen is daardoor dat zij vergelijkbare plasmaspiegels als mannen behalen bij dezelfde dosering. Het CYP3A4-metabolisme lijkt specifiek relevant voor quetiapine en lurasidon, aangezien aripiprazol en haloperidol ook sterk worden gemetaboliseerd door CYP2D6 en dus mogelijk minder afhankelijk zijn van CYP3A4-activiteit (tabel 1). Voor quetiapine en lurasidon kunnen vrouwen en mannen dan ook dezelfde doseringen gebruiken. Aripiprazol, haloperidol en risperidon zijn enkele van de antipsychotica die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6 (tabel 1).¹² CYP2D6-activiteit

Figuur 1. Grafische weergave van relevante verschillen in farmacokinetiek en -dynamiek, therapeutische effecten en bijwerkingen van antipsychotica bij vrouwen ten opzichte van mannen



Vaker voorkomende bijwerkingen van bepaalde antipsychotica zijn weergegeven met daarbij de beschermende effecten van oestradiol (E2) en progesteron (P4). Tevens zijn stimulerende en remmende effecten van E2 en P4 op de farmacokinetiek en -dynamiek in beeld gebracht. CYP: cytochroom P450; AMI: amisulpride; CLO: clozapine; HAL: haloperidol; OLA: olanzapine; PAL: paliperidon; QUE: quetiapine; RIS, risperidon; E2: estradiol; P4: progesteron; DA: dopamine; VTA: ventrale tegmentale gebied.

is gemiddeld 20% lager bij vrouwen dan bij mannen. De klinische relevantie van deze sekseverschillen in CYP2D6-activiteit is waarschijnlijk klein, aangezien individuele verschillen grotendeels afhangen van sterk variabele genetische variaties in het CYP2D6-gen.¹² Er is relatief weinig onderzoek naar de activiteit van CYP2C19, dat met name van belang is bij het metabolisme van clozapine.¹² Ten slotte kan comedicatie met SSRI's een dosisverlaging noodzakelijk maken.¹⁰ Fluvoxamine heeft een remmend effect op alle CYP-enzymen, vooral op CYP1A2 en CYP2C19, terwijl paroxetine en fluoxetine beide krachtige remmers van het CYP2D6-metabolisme zijn.

Excretie

De drie belangrijkste processen die de renale klaring bepalen (te weten glomerulaire filtratiesnelheid (GFR), tubulaire absorptie en tubulaire excretie) zijn lager bij vrouwen dan bij mannen.⁵ Aangezien P-glycoproteïne hepatobiliaire en renale geneesmiddelexcretie vergemakkelijkt, leiden lagere P-glycoproteïneniveaus tot een vertraagde klaring bij vrouwen in vergelijking met mannen. Sekseverschillen in renale klaring zijn vooral relevant voor (ami)sulpride en paliperidon, aangezien

deze antipsychotica voornamelijk door de nieren worden geklaard, wat leidt tot hogere plasmaspiegels van deze geneesmiddelen bij vrouwen.¹³

Farmacodynamiek

Oestrogenen verhogen de gevoeligheid van het brein voor dopamine, doordat ze de dichtheid van dopaminereceptoren in corticale en striatale regio's^{5,6} en de gevoeligheid van de D₂-receptor in het ventrale tegmentum verhogen.⁶ PET-studies laten zien dat bij vrouwen de heropname van dopamine verhoogd is. Bovendien hebben ze meer dopaminereceptoren dan mannen. Hierdoor is met gelijke dosering de dopaminereceptorbezetting aanzienlijk hoger bij premenopauzale vrouwen dan bij mannen, zelfs als de plasmaconcentraties vergelijkbaar zijn. Als de oestrogeenspiegels dalen, neemt ook de gevoeligheid voor dopamine af, nog een reden waarom postmenopauzale vrouwen een hogere dosis antipsychotica nodig hebben om dezelfde werkzaamheid te behouden (zie tabel 2).

Effectiviteit

Er wordt weinig onderzoek gedaan naar de verschillen in de behandelrespons tussen mannen en vrouwen.

Tabel 2. Klinische adviezen per levensfase voor vrouwen

	Premenopauze	Tijdens de zwangerschap	Post partum/gedurende borstvoeding	Postmenopauzaal
1e keus	Aripiprazol, lurasidon	Quetiapine, haloperidol, olanzapine	Olanzapine	Aripiprazol, lurasidon
2e keus	Olanzapine, quetiapine, clozapine	Aripiprazol, lurasidon	Amisulpride, haloperidol (gedurende borstvoeding)	Olanzapine, quetiapine, clozapine
Vermijd	Prolactineverhogende antipsychotica	Polyfarmacie; risperidon, hoewel switchen niet wordt aangeraden	Clozapine (gedurende borstvoeding)	Sertindol, amisulpride, prolactineverhogende antipsychotica
Startdosering	Zou over het algemeen lager moeten zijn dan bij mannen, maar vergelijkbaar voor quetiapine en lurasidon	Minimale effectieve dosis	Zoals voor de zwangerschap	Dosis verhogen na de menopauze
Monitor Geslachtshormoon/ prolactinespiegels, vooral bij gebruik van prolactine- verhogende antipsychotica	Metabole complicaties	Zwangerschapsdiabetes, glucosetolerantie, cholesterol en triglyceriden	Neurologische ontwikkeling en motorische afwijkingen bij de baby	Metabole complicaties
	Plasmaspiegels, met name in het 3e trimester	Maternale symptomen van psychose	Geslachtshormoon/prolactinespiegels, vooral bij gebruik van prolactineverhogende antipsychotica.	
Bijzondere overwegingen				
Algemeen	Wees op uw hoede voor verschillende menstruatiefasen en bijbehorende fluctuaties in plasmaconcentraties.	Overstappen van het gebruikelijke recept wordt niet aanbevolen.	Doorgaan met antipsychotische behandeling post partum.	Overweeg augmentatie met selectieve oestrogeenreceptormodulator (SERM) raloxifeen.
	Oestrogene anticonceptiva verhogen de clozapinespiegels sterk: anticonceptiva met alleen progesteron of frequente controle van de plasmaspiegels worden aanbevolen	De mogelijke voordelen van antipsychotica kunnen opwegen tegen de mogelijke risico's van stopzetting.	Beperkte hoeveelheid bewijs over de effecten op de baby. Eventueel gebruik van antipsychotica tijdens borstvoeding dient in overleg met patiënt, partner of verzorger en kinderarts te worden overwogen.	
Dosering	Overweeg lichte verhogingen (bijv. 10%) van de dosering kort voor en tijdens de menstruatie bij vrouwen met regelmatige cycli. Deze dosisaanpassingen zijn afhankelijk van geneesmiddelspecifieke P-gp-affiniteit en metabolisme.	De plasmaspiegels kunnen in het 3de trimester aanzienlijk veranderen en de plasmaspiegels van via de nieren uitgescheiden geneesmiddelen nemen af.	Dosisverhogingen kunnen nodig zijn om post partum psychotische exacerbaties te voorkomen.	Dosisaanpassingen zijn afhankelijk van geneesmiddelspecifieke p-glycoproteïne-affiniteit en metabolisme. De doseringen zouden voor de meeste antipsychotica hoger moeten zijn in vergelijking met de premenopauzale periode, behalve misschien voor quetiapine en lurasidon, die zelfs verlaagd kunnen worden.
Bijwerkingen	Wees op uw hoede voor het risico op gewichtstoename en hyperprolactinemie.	Verhoogd risico op zwangerschapsdiabetes, behalve aripiprazol.	Beperkte hoeveelheid bewijs over de effecten van borstvoeding op de baby.	Wees op uw hoede voor een verhoogd risico op QTc-verlenging, motorische symptomen (parkinsonisme, acathisie en TD), HVZ en osteoporose.

Studies waarbij men wel rekening hield met sekse lieten zien dat vrouwen beter reageren op de meeste antipsychotica, behalve op amisulpride, risperidon en misschien clozapine, waarbij een gelijke effectiviteit werd gezien.¹⁴ Premenopauzale vrouwen hebben over het algemeen een betere behandelrespons dan postmenopauzale vrouwen,¹⁵ maar in studies hiernaar gecorrigeerde men niet voor de hogere plasmaspiegels die premenopauzale vrouwen doorgaans hebben.

Bijwerkingen

Waar hogere plasmaspiegels de biologische beschikbaarheid en werkzaamheid verhogen, verhogen ze ook het risico op bijwerkingen.⁷ Het vrouwelijk geslacht blijkt één van de twee belangrijkste risicofactoren voor ernstige bijwerkingen, samen met polyfarmacie, die ook vaker voorkomt bij vrouwen.¹⁶ Twee keer zoveel vrouwen als mannen melden ernstige bijwerkingen bij antipsychoticagebruik.¹⁶

QTc-verlenging

Veel antipsychotica verlengen het QTc-interval, wat kan leiden tot levensbedreigende cardiale ventriculaire aritmie zoals torsades de pointes (TdP).¹⁷ Het QTc-interval is doorgaans langer bij vrouwen dan bij mannen, waardoor vrouwen met SSD vaker last hebben van een medicatiegerelateerd verhoogd QTc-interval (7,3% vs. 3,2%).¹⁷ Vooral amisulpride, risperidon, olanzapine en quetiapine geven een sterk verhoogd risico op QTc-verlenging, zie **tabel 1**. Ouderen zijn kwetsbaarder voor het ontstaan van TdP, aangezien ze vaker aanvullende risicofactoren hebben (bijv. hartaandoeningen en elektrolytveranderingen). Artsen dienen daarom op hun hoede te zijn voor het verhoogde risico op QTc-verlenging bij (oudere) vrouwen, vooral bij vrouwen met een (familiaire) voorgeschiedenis van hartaandoeningen.

Extrapiramidale bijwerkingen

Met name typische antipsychotica, amisulpride, risperidon en paliperidon geven een hoog risico op het ontstaan van extrapiramidale symptomen (EPS), zie **tabel 1**.¹¹ Hoewel acute dystonie minder vaak voorkomt bij premenopauzale vrouwelijke patiënten, lopen vrouwen een groter risico op het ontstaan van parkinsonisme en acathisie dan mannen, wat waarschijnlijk toe te schrijven is aan de hogere dopaminereceptorbinding bij vrouwen.¹¹ Langdurige blootstelling aan antipsychotica kan tardieve dyskinesie (TD) veroorzaken, die ook vaker voorkomt bij vrouwen dan bij mannen, met name na de menopauze.

Endocriene bijwerkingen

Omdat dopamine de prolactineproductie in de hypofyse remt, veroorzaken antipsychotica vaak hyperprolactinemie.⁶ Dit geeft vervelende bijwerkingen, waaronder galactorroe, verstoring van de menstruatiecyclus en hirsutisme.⁶ Daarnaast remt prolactine de productie van geslachtshormonen, waardoor hoge prolactinespiegels

een oestrogeendeficiëntie kunnen veroorzaken, waar vrouwen met SSD sowieso al kwetsbaarder voor zijn.⁶ Een tekort aan oestrogenen kan leiden tot polycysteus-ovariumsyndroom (PCOS), onvruchtbaarheid, osteoporose, en seksuele disfunctie,⁶ bovendien verergert een laag oestrogeenniveau de symptomen van SSD. 48% van de vrouwen die antipsychotica gebruiken, meldt onregelmatigheden in hun menstruatiecyclus en een verminderde botmineraaldichtheid is aanwezig bij 32% van de vrouwen die langdurig (> 10 jaar) werden behandeld met prolactineverhogende antipsychotica.¹⁸ Vrouwen hebben van zichzelf al hogere prolactineniveaus dan mannen en zijn daarom dichterbij de drempel voor hyperprolactinemie. Prolactinesparende antipsychotica (zie **tabel 1**) verdienen daarom de voorkeur boven prolactineverhogende antipsychotica voor vrouwelijke patiënten.

Metabool syndroom en risico op hart- en vaatziekten

Vrouwen die antipsychotica gebruiken, hebben een verhoogd risico op het ontstaan van metabool syndroom (relatief risico 1,7 t.o.v. mannen) en lopen daarom een hoger risico op hart- en vaatziekten (HVZ).¹⁹ Met name abdominale adipositas komt tot twee keer zo vaak voor bij vrouwelijke versus mannelijke antipsychoticagebruikers, wat risicovol is aangezien juist middelomtrek een sterke voorspeller is voor diabetes mellitus.¹⁹ Medicijnen die een minimale gewichtstoename veroorzaken (bijv. aripiprazol), kunnen daarom de voorkeur hebben.

Aanvullende overwegingen per hormonale status/levensfase

Premenopauzale vrouwen

Een bijwerking van antipsychotica die specifiek relevant is voor jongere vrouwen is het risico op gewichtstoename, aangezien obesitas het zelfrespect bij vrouwen grotendeels vermindert. Daarnaast is hyperprolactinemie om eerder genoemde reden onwenselijk. Aripiprazol (lager gedoseerd dan voor mannen), lurasidon (zelfde dosis als mannen) of eventueel quetiapine (zelfde dosis als mannen), zijn in deze fase middelen van eerste keuze. Soms lukt het niet om hiermee psychose-vrij te worden en moeten andere middelen worden ingezet, bijvoorbeeld clozapine, waarvan de dosis aanzienlijk (40%) lager moet zijn dan voor mannen.⁸ Waar mogelijk, adviseren wij *therapeutic drug monitoring* (TDM). Vrouwen met regelmatige cycli die tijdens de menstruatiefase last hebben van psychotische exacerbaties kunnen in theorie baat hebben bij kleine dosisverhogingen kort voor en tijdens de menstruatie,¹¹ hoewel dit in de praktijk zelden wordt gedaan.

Hormonale anticonceptie

Anticonceptiva kunnen de kans op psychotische exacerbaties tijdens (pre)menstruele fasen van de cyclus te verkleinen bij vrouwen met SSD. Enerzijds kunnen

oestrogene anticonceptiva de voorkeur hebben boven anticonceptie met alleen progesteron, gezien het beschermende effect van oestrogenen op psychose.⁶ Anderzijds vergroot oestrogene anticonceptie het risico op HVZ,²⁰ waardoor anticonceptie met alleen progesteron de voorkeur kan hebben bij vrouwen die ook andere risico's hebben op HVZ, zoals leeftijd boven de 35 jaar, roken of hypertensie.²⁰ Oestrogene anticonceptiva remmen net als endogene oestrogenen CYP1A2- en CYP2C19-activiteit, wat leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van hun substraten. Hierdoor kunnen de plasmaconcentraties van bijvoorbeeld clozapine in de actieve hormoonfase twee- tot drievoudig stijgen in vergelijking met de hormoonvrije fase.²⁰ Voor vrouwen die met clozapine worden behandeld, dient men na de start van oestrogene anticonceptie de spiegel te controleren (zie **tabel 2**).

Zwangerschap

Vrouwen die antipsychotica gebruiken, lopen over het algemeen een hoger risico op nadelige gevolgen voor het kind, waaronder aangeboren misvormingen, vroeggeboorte en afwijkingen in de groei van de foetus, in vergelijking met zwangere vrouwen die deze middelen niet gebruiken.²¹ Deze groep zwangeren heeft echter ook vaker te kampen met slechte levensomstandigheden en ongezonde leefgewoonten (bijv. roken, drinken en slechte eetgewoonten) en metabool syndroom.²² Wanneer je voor die factoren corrigeert, is het gebruik van antipsychotica zelf niet significant geassocieerd met een verhoogd risico op doodgeboorte, te kleine of te grote kinderen, vroeggeboorte, of een spontane miskraam.^{21,22} De huidige kennis over de foetale risico's van individuele antipsychotica is beperkt en gebaseerd op niet-gerandomiseerde onderzoeken of casusrapporten, waardoor we geen harde conclusies kunnen trekken.^{21,22} Voor risperidon is een hoger risico op aangeboren afwijkingen gemeld (relatief risico 1,26).²² Daarentegen zijn quetiapine, haloperidol en olanzapine het vaakst onderzocht tijdens de zwangerschap, wat maakt dat ze vaker worden voorgeschreven.²² Aripiprazol en clozapine zijn minder vaak onderzocht, maar ze lijken ook veilig te zijn tijdens de zwangerschap.²¹

Fysiologische veranderingen tijdens de zwangerschap leiden tot veranderingen in de farmacokinetiek van antipsychotica. De eliminatie van geneesmiddelen neemt toe en daarnaast verandert het (CYP-)metabolisme. Vooral in het derde trimester kunnen de spiegels hierdoor sterk veranderen.²¹ Geadviseerd wordt om regelmatige bloedspiegels te bepalen om een minimale effectieve dosis te behouden.²¹

Borstvoeding

Hoewel borstvoeding belangrijke voordelen heeft voor de hechting en de immuniteit van het kind, raden de huidige richtlijnen af om antipsychotica voort te zetten tijdens het geven van borstvoeding. Alle antipsychotica worden in de moedermelk uitgescheiden, maar de hoe-

veelheid actieve ingrediënten die op de baby wordt overgedragen, is relatief laag. Voor amisulpride, clozapine en haloperidol zijn die waarden het hoogst.²¹ Op basis van de huidige literatuur lijkt olanzapine het veiligst en zijn er geen sterke aanwijzingen om borstvoeding te ontmoedigen voor vrouwen die antipsychotica gebruiken, tenzij ze clozapine, haloperidol of amisulpride gebruiken.²³ Echter, de veiligheid is ook nog niet voldoende aangetoond. De beslissing kan het best worden genomen in een gezamenlijk besluitvormingsproces waarbij ook de partner en de kinderarts betrokken zijn.

Postmenopauzaal

De meeste vrouwen hebben na de menopauze een hogere dosis antipsychotica nodig, wanneer de oestrogenspiegels dalen, de psychotische klachten vaak toenemen en menopauzeklachten zoals stemmingwisselingen en slaapproblemen op zichzelf het risico op een psychotische terugval kunnen vergroten.⁶ Echter, een hogere dosis antipsychotica kan ook voor meer bijwerkingen zorgen, waar vrouwen na de menopauze sowieso al kwetsbaarder voor zijn. Men kan de additie van oestrogeen of oestrogeenreceptormodulatoren (SERM's) zoals raloxifeen overwegen, aangezien die de psychotische symptomen vermindert en menopauzale klachten (bijv. stemmings- en slaapproblemen en osteoporose) verlicht.²⁴

Beperkingen

Een belangrijke beperking van een narratieve review is dat deze geen systematisch overzicht biedt van de literatuur, en ook dat de kwaliteitscontrole niet standaard wordt verricht. Gezien de grote heterogeniteit in onderwerpen en het type onderzoek (zowel RCT's als laboratoriumonderzoek) leent dit onderwerp zich helaas niet voor een systematische review. Ook is er nog onvoldoende onderzoek gedaan naar dosering en bloedspiegels bij vrouwen om voor elk antipsychoticum adviezen te geven over de aanbevolen dosis.

CONCLUSIE

Vrouwen hebben een hogere absorptie en distributie, een lager metabolisme en een lagere eliminatie dan mannen, wat resulteert in hogere plasmaspiegels en biologische beschikbaarheid van de meeste antipsychotica. Dit effect wordt grotendeels toegeschreven aan de vrouwelijke geslachtshormonen. Daarnaast zijn vrouwen gevoeliger voor het effect van antipsychotica dan mannen, omdat oestrogenen de dopaminegevoeligheid van het brein vergroten.

Dit geslachtsverschil is niet voor alle antipsychotica hetzelfde. Olanzapine, clozapine en amisulpride geven bij gelijke dosis bijna dubbel zo hoge bloedspiegels, terwijl quetiapine en lurasidon bij gelijke dosis ook tot ongeveer gelijke bloedspiegels leiden. **Tabel 1** geeft een goed overzicht van de verschillende invloeden voor de meest gebruikte antipsychotica.

Aangezien de huidige behandelrichtlijnen op mannen zijn gebaseerd, worden de meeste antipsychotica bij vrouwen consequent overgedoseerd en daardoor hebben ze een hoger risico op bijwerkingen.

Ook onafhankelijk van de dosering zijn vrouwen kwetsbaarder voor veel bijwerkingen, zoals gewichtstoename, EPS en hyperprolactinemie. Geneesmiddelen die de prolactinespiegel verhogen, verlagen de oestrogeenspiegels. Dit heeft een negatieve invloed op het klinische beloop van SSD bij vrouwen en geeft daarnaast veel ongewenste bijwerkingen. Het risico op overdosering neemt voor veel antipsychotica toe tijdens fasen waarin de geslachtshormonen hoog zijn, dat wil zeggen vooral in de latere stadia van de zwangerschap en tijdens de vruchtbare jaren, vooral tijdens de ovulatie. Omgekeerd kunnen vrouwen een dosisverhoging nodig hebben als hun hormoonspiegels lager zijn, met name na de bevalling, tijdens de menstruatie en tijdens en na de menopauze. Het voorschrijven van antipsychotica bij vrouwen verdient daarom onze aandacht.

LITERATUUR

- 1 Sommer IE, Tiihonen J, van Mourik A, e.a. The clinical course of schizophrenia in women and men—a nation-wide cohort study. *NPJ Schizophr* 2020; 6(1): 12.
- 2 Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N, e.a. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013; 39: 1296-306.
- 3 Ayesa-Arriola R, de la Foz VOG, Setién-Suero E, e.a. Understanding sex differences in long-term outcomes after a first episode of psychosis. *NPJ Schizophr* 2020; 6(1): 33.
- 4 Seeman M V. Does gender influence outcome in schizophrenia? *Psychiatr Q* 2019; 90: 173-84.
- 5 Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 1-14.
- 6 Brand BA, de Boer JN, Sommer IEC. Estrogens in schizophrenia: progress, current challenges and opportunities. *Curr Opin Psychiatry* 2021; 34: 228-37.
- 7 Castberg I, Westin AA, Skogvoll E, e.a. Effects of age and gender on the serum levels of clozapine, olanzapine, risperidone, and quetiapine. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 136: 455-64.
- 8 Jönsson AK, Spigset O, Reis M. A compilation of serum concentrations of 12 antipsychotic drugs in a therapeutic drug monitoring setting. *Ther Drug Monit* 2019; 41: 348-56.
- 9 Eugene AR, Masiak J. A pharmacodynamic modelling and simulation study identifying gender differences of daily olanzapine dose and dopamine D2-receptor occupancy. *Nord J Psychiatry*. 2017; 71: 417-24.
- 10 Spina E, Barbieri MA, Cicala G, e.a. Clinically relevant drug interactions between newer antidepressants and oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2020; 16: 31-44.
- 11 Brand B, Haveman Y, de Beer F, e.a. Antipsychotic drug use in schizophrenia spectrum disorders: towards specific treatment for women. *Psychol Med* 2021; 52(4): 1-15.
- 12 Hiemke C, Bergemann N, Clement H, e.a. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(01/02): 9-62.
- 13 Hoekstra S, Bartz-Johannessen C, Sinkeviciute I, e.a. Sex differences in antipsychotic efficacy and side effects in schizophrenia spectrum disorder: results from the BeSt InTro study. *NPJ Schizophr* 2021; 7(1): 1-7.
- 14 Usall J, Suarez D, Haro JM. Gender differences in response to antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007; 153: 225-31.
- 15 Seeman M V. Men and women respond differently to antipsychotic drugs. *Neuropharmacology*. 2020; 163: 107631.
- 16 Iversen TSJ, Steen NE, Dieset I, e.a. Side effect burden of antipsychotic drugs in real life – Impact of gender and polypharmacy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 82: 263-71.
- 17 Yang F De, Wang XQ, Liu XP, e.a. Sex difference in QTc prolongation in chronic institutionalized patients with schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 216(1): 9-16.
- 18 Meaney AM, Smith S, Howes OD, e.a. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 503-8.
- 19 McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, e.a. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005; 80: 19-32.
- 20 McCloskey LR, Wisner KL, Cattan MK, e.a. Contraception for women with psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 2021; 178: 247-55.
- 21 Dazzan P. Schizophrenia during pregnancy. *Curr Opin Psychiatry* 2021; 34: 238-44.
- 22 McAllister-Williams RH, Baldwin DS, e.a. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2017; 31: 519-52.
- 23 Pacchiarotti I, León-Caballero J, Murru A, e.a. Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: Focus on bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26: 1562-78.
- 24 de Boer J, Prikken M, Lei WU, e.a. The effect of raloxifene augmentation in men and women with a schizophrenia spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Schizophr* 2018; 4(1): 1.

SUMMARY

Antipsychotic drugs for women: a narrative review and clinical guidelines

J.N. de Boer, B.A. Brand, I.E.C. Sommer

- Background** It has long been thought that women with a schizophrenia spectrum disorder have a more favorable course than men. However, this is not the case, even though they become ill later in life and are less likely to have comorbid drug abuse. Guidelines for prescribing antipsychotics are based on research with mostly male participants, and by following these guidelines we are doing our female patients a disservice. Gender and sex differences lead to differences in preferences, pharmacokinetics and pharmacodynamics.
- Aim** Providing an overview of antipsychotics for women with a schizophrenia spectrum disorder and discuss the consequences for practice.
- Method** A clinically oriented study of the literature.
- Results** Women reach higher plasma levels than men when they receive the same dose of antipsychotic drugs (except for lurasidone and quetiapine). The effect of antipsychotics is also greater in women, because estrogens increase the brain's dopamine sensitivity. This leads to higher risks of side effects. Clinical guidelines differ for women at different stages of life because estrogens greatly contribute to the sex differences seen in the efficacy and tolerability of antipsychotics.
- Conclusion** Clinicians should be aware that women should be treated differently with antipsychotics than men.