

Schizofrenie

Farmacotherapie en achtergronden

Tweede Nederlandse editie © 2024 JK Beugelink
ISBN: 9789465123103
Uitgever: Brave New Books, Amsterdam |
www.bravenewbooks.nl

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

Jan Beugelink

Schizofrenie

Farmacotherapie en
achtergronden

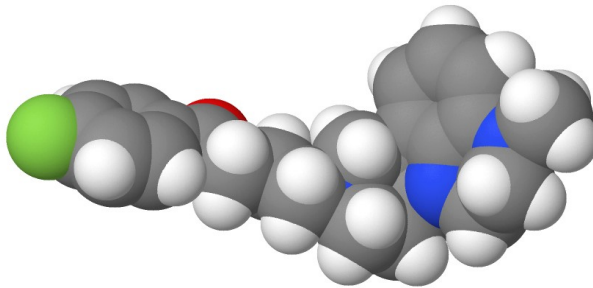
Tweede Nederlandse editie

Inhoud

| | |
|---|-----|
| Schizofrenie. Farmacotherapie en achtergronden | 7 |
| 1. Antipsychotica (vroeg ontwikkelingen) | 9 |
| 2. Antipsychotica (conventioneel, typisch) | 11 |
| 3. Antipsychotica (atypisch) | 31 |
| 4. Antipsychotica (toekomstperspectieven) | 61 |
| 5. Adjuvante therapieën | 81 |
| 6. Niet-farmacologische therapieën | 123 |
| 7. Symptomen van schizofrenie | 125 |
| 8. Achtergronden (schizofreniehypotesen) | 130 |
| 9. Achtergronden (etiologische factoren van schizofrenie) | 137 |
| 10. Referenties | 141 |
| 11. Verantwoording | 161 |
| 12. Over de auteur | 161 |

Schizofrenie.

Farmacotherapie en achtergronden



Het hierboven getoonde molecuul stelt een 3D-model voor van het molecuul lumateperon (een bekend nieuw antipsychoticum).

In beknopte bewoordingen wordt in dit boek inzicht verschaft in de geschiedenis van de antipsychotica, de belangrijkste therapie voor schizofrenie, de ziekte, die omstreden is door de met ziekte beladen naam.

Tegenwoordig wordt het ook wel psychosegevoeligheidssyndroom genoemd. Een andere naam verandert niets aan het lijden dat ermee gepaard gaat.

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

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

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

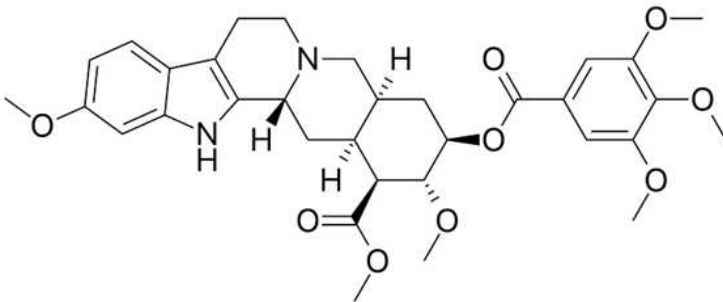
Dit boek wil daar een licht op werpen en verhelderend werken. Er zijn een aantal recente ontwikkelingen te noemen.

In dit boek worden in de eerste plaats de geschiedenis en ontwikkelingsprocessen van de antipsychotica (vroeg ontwikkelingen, conventionele antipsychotica, atypische antipsychotica en toekomstige ontwikkelingen) beschreven. Ten tweede wordt de ontwikkeling van adjuvante behandelingsopties beschreven. Ook worden niet-farmacologische behandelopties kort genoemd. Ten slotte worden de symptomen en achtergronden van schizofrenie beschreven. Dit boek geeft inzicht in de chemie en farmacologie van antipsychotica en ook in de achtergronden, oorzaken en behandeling van schizofrenie.

In deze Tweede Nederlandse editie zijn enkele nieuwe ontwikkelingen besproken en worden nieuwe aspecten benoemd.

1. Antipsychotica (vroegere ontwikkelingen)

De eerste stap naar antipsychotische farmacotherapie was rond 1950. Na de Tweede Wereldoorlog waren er veel bekende medicijnen ontwikkeld voor bekende ziekten. De ontwikkeling nam een enorme vlucht. Rond 1950 verschenen er tekenen dat misschien zelfs medicamenteuze therapieën voor psychische stoornissen (inclusief schizofrenie) een reële mogelijkheid zouden kunnen zijn.



Reserpine

Reserpine (Serpasil) is een Rauwolfia-alkaloïde, een stikstofbevattende stof van plantaardige oorsprong uit de Rauwolfia Serpentina die enige antipsychotische eigenschappen bezat, maar verre van veilig is (het kan ernstige depressies veroorzaken). Het werkt door

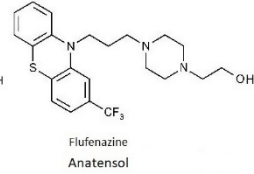
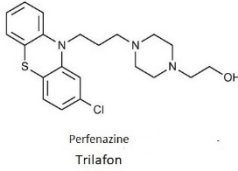
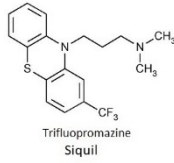
de depletie van neurotransmitters, dopamine, maar ook serotonine en noradrenaline via de Vesiculaire Monoamine Transporter 2 (VMAT2). In de periode voor de komst van de antipsychotica werd het soms gebruikt, maar met de komst van antipsychotica raakte het achterhaald (obsoleet).

Deze stof toonde echter aan dat het tot de mogelijkheden zou kunnen behoren dat een farmacologische behandeling van schizofrenie zou kunnen worden ontwikkeld. Voorheen was het nauwelijks behandelbaar met als gevolg overvolle psychiatrische instellingen met onmenselijke behandelingen en aandoeningen. Schizofrenie is een ernstige ziekte en treft maar liefst 1% van de totale bevolking. De rest van dit boek laat zien hoe in de loop van de tijd (vooral in de afgelopen decennia) steeds meer licht is gekomen in wat eeuwenlang een obscuur fenomeen was, maar tegenwoordig wordt gezien als een in veel gevallen behandelbaar syndroom.

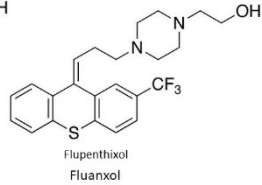
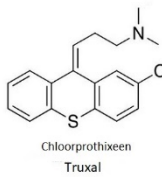
2. Antipsychotica (conventioneel, typisch)

Conventionele antipsychotica zijn de eerste generatie antipsychotica die vanaf de jaren 50 zijn geïntroduceerd. Ze zijn werkzaam tegen de positieve symptomen, waarbij het optreden van extrapiramidale bijwerkingen een ernstig probleem kan zijn. Ze worden de conventionele of typische antipsychotica of klassieke neuroleptica genoemd. Ze kunnen grofweg worden onderverdeeld in de fenothiazinen, de thioxanthenen, de butyrofenonen, de difenylbutylpiperidinen en de benzamiden. Deze conventionele middelen blokkeren de dopaminereceptoren in elk van de vier dopaminerge systemen in de hersenen [het mesocorticale systeem (dit veroorzaakt secundaire negatieve en neurocognitieve symptomen), het mesolimbische systeem (dit bestrijdt positieve symptomen), het nigrostriatale systeem (dit veroorzaakt psycholeptische en extrapiramidale effecten) en het tuberoinfundibulaire systeem (dit veroorzaakt hyperprolactinemie en seksuele bijwerkingen)]. Door de werking van het nigrostriatale dopaminesysteem is het risico op ernstige bijwerkingen zoals tardieve dyskinesie (een late ernstige bewegingsstoornis) en maligne neuroleptisch syndroom groter dan wanneer er een minder prominente werking is op het nigrostriatale systeem, zoals bij de latere atypische antipsychotica.

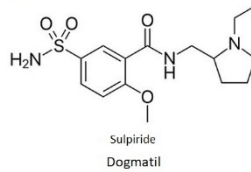
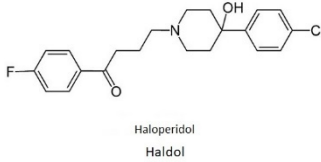
Chemische structuren van klassieke/typische antipsychotica:



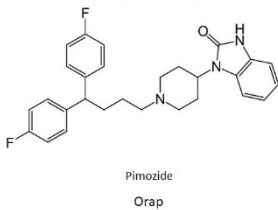
Fenothiazines



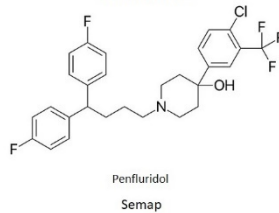
Thioxanthenen



Butyrofenon



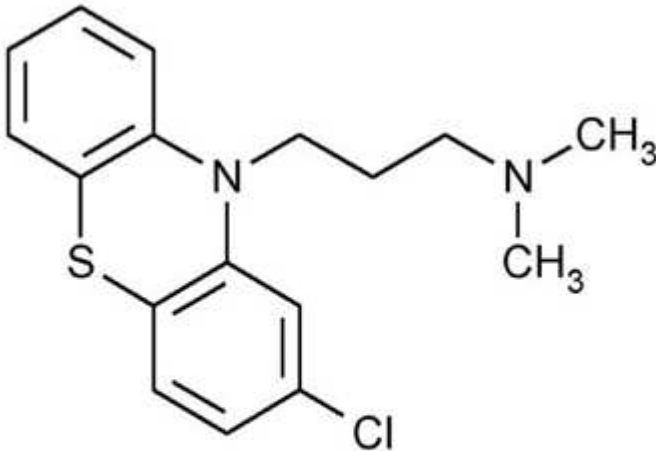
Benzamide



Difenylbutylpiperidines

Typische antipsychotica

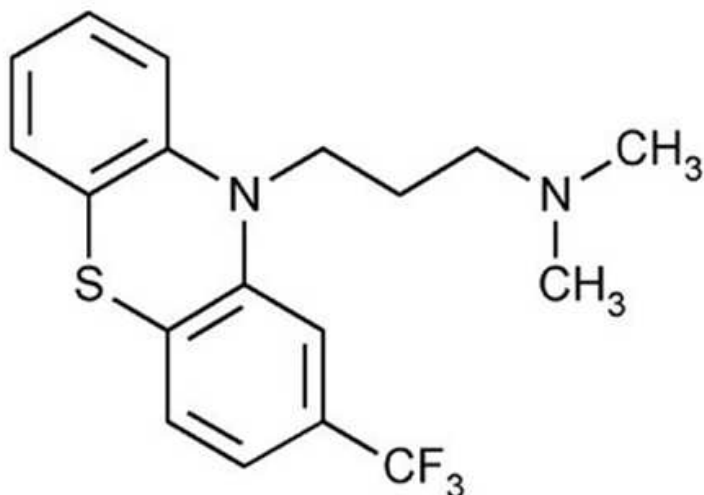
Fenothiazinen:



Chlorpromazine

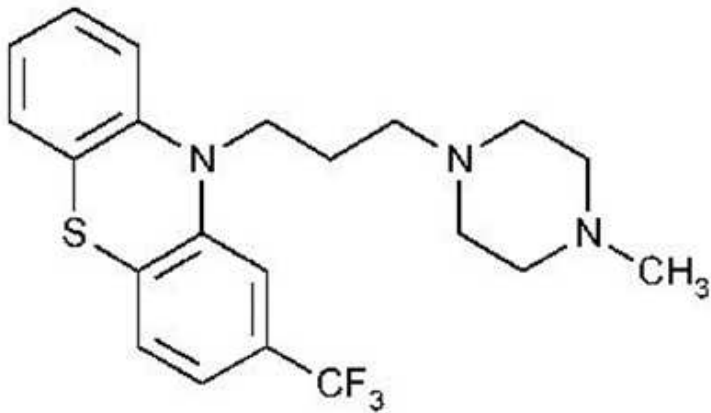
Chlorpromazine (Largactil, Thorazine) was het eerste fenothiazine-antipsychoticum, dat in 1952 een revolutie teweegbracht in de behandeling van schizofreniepatiënten. De stof vertoont structurele overeenkomsten met de neurotransmitter dopamine. Het werkt door de dopaminerge neurotransmissie postsynaptisch te blokkeren. De werking van chlorpromazine is bij toeval ontdekt (dit wordt serendipiteit genoemd). Enige tijd geleden is dit medicijn uit verschillende markten gehaald, omdat er tegenwoordig betere alternatieven zijn. Na verloop van

tijd waren verschillende bijwerkingen ontdekt. Na de introductie van dit medicijn liepen grote psychiatrische instellingen letterlijk leeg. Er was een omgekeerde trend ingezet. De meest opvallende en meest verontrustende symptomen van de ziekte, de positieve symptomen, konden nu worden aangepakt, zij het ten koste van nadelige effecten.



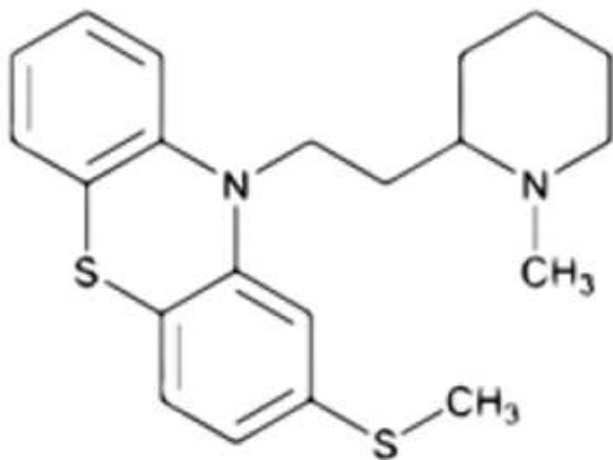
Trifluopromazine

Door liganden aan de structuur te veranderen, werden betere en krachtigere antipsychotica verkregen, zoals trifluopromazine (Siquil, Psyquil), waarbij het chlooratoom vervangen werd door een trifluoromethyl groep. Dit onderzoek naar het variëren van de structuur wordt structuur- activiteits- relatie (SAR) onderzoek genoemd.



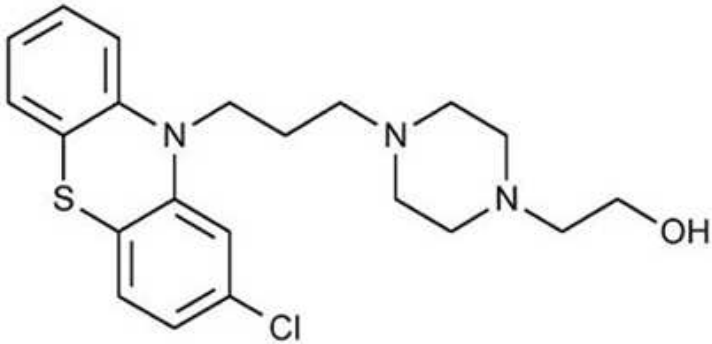
Trifluoperazine

De toepassing van een piperidine- of piperazinering in de zijketen leverde nog krachtigere antipsychotica op, zoals de piperazinering in trifluoperazine (Terfluzine).



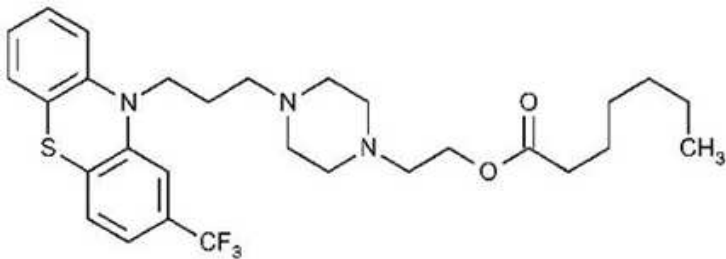
Thioridazine

Een voorbeeld van een alternatief ligand en een piperidinerings in de zijketen was thioridazine (Melleril, Mellari). Dit medicijn was vroeger heel bekend, maar is nu in veel landen niet meer verkrijgbaar.



Perphenazine

Door de piperazinerig in de zijketen te verlengen, werden nog krachtigere antipsychotica verkregen, zoals perphenazine (Trilafon).



Fluphenazine enanthate

Door een trifluormethyligand op de fenothiazine structuur werd het nog krachtigere perphenazine-analoog