

Gewichtstoename door antipsychotica



Dan Cohen, psychiater Heerhugowaard (GGZ-NHN), bestuurslid CPW



Gew

Bessie Turf

FRANK RICHARDS

OP DE WIP



ptica

Dan Cohen, p

CPW



Tegenstrijdige belangen

| Mogelijk relevante relaties met bedrijven | |
|--|--------|
| • Sponsoring of onderzoeksgeld | • Geen |
| • Honorarium of andere (financiële) vergoeding | • Geen |
| • Aandeelhouder | • Geen |
| • Andere relatie, namelijk ... | • Geen |



Keuze van antipsychoticum

Evenwicht tussen werking en bijwerkingen

Effectiviteit: beoogde werking tegen de klachten

Niet beoogde effecten: bijwerkingen



Gewicht: eenheid en categorieën



Eenheid: body mass index (BMI): $\text{gewicht}/\text{lengte}^2$

Categorieën van gewicht op basis van BMI:

- Normaal: 19-25
- Overgewicht: 25-30
- Obesitas: 30-40
- Morbide obesitas: > 40

Wat bepaalt de gewichtstoename?



Kenmerken van de patient

Kenmerken van het antipsychoticum

Kenmerken van de patient de diagnose



Psychiatrische diagnose:

- Schizofrenie
- bipolair
- andere psychiatrische diagnoses

Patientkenmerken:



Vraag

Bestaat er een verband tussen psychiatrische diagnose en gewichtstoename?

Antwoord.

Nee: er werd geen verband gevonden tussen psychiatrische diagnose en gewichtstoename.

Patient-, behandelkenmerken: Behandeling met AP



Gebruikt de patient reeds een antipsychoticum?

- Nee: antipsychoticum-naief
- Ja: bestaand antipsychoticum gebruik

De antipsychotica naieve patient



- Gewichtstoename vindt plaats bij alle AP.
- Dus ook gewichtstoename bij ‘metabool gunstige’ middelen zoals aripiprazol en haloperidol.
- Er is meer gewichtstoename bij langer durend gebruik.

De antipsychotica naieve patient



Gunstige uitzondering: paliperidon.

- Gewichtstoename in de eerste 6 weken
- Geen (verdere) gewichtstoename bij langer durend gebruik.

Ongunstige uitzondering: bij

- Jongere patienten
- Lage BMI

is er een **grotere** kans op sterke gewichtstoename

De antipsychotica naieve patient



Ongunstige uitzondering: **grotere** kans op sterke gewichtstoename bij:

- Jongere patienten
- Patienten met een lage BMI

Gewichtstoename: bestaand gebruik antipsychoticum



Geen gewichtstoename of gewichtsdaling na omzetting naar

- Amisulpride
- Aripiprazol
- Ziprasidon

Twijfelgeval

- Lurasidon: aanwijzingen voor minder gewichtstoename; meer onderzoek is nodig.

Overzicht gewichtstoename per AP



Gewichtstoename door antipsychotica (Wu 2022).

| Middel | Kenmerken van de onderzoeken | | | | Resultaten | |
|--------------|------------------------------|------------|-------------|------------------|--------------------------|-----------------------|
| | Aantal studies | Aantal ptt | Duur (week) | Dagdosering (mg) | Gewichtsverandering (kg) | Dosis-respons relatie |
| Amisulpride | 1 | 241 | 4 | 100-1200 | -0,14 | Vlakke curve |
| Lurasidon | 9 | 3.124 | 6 | 20-160 | 0,51 | Plateau op 60 mg |
| Cariprazine | 4 | 1.874 | 6 | 1,5-9 | 0,62 | Plateau op 4 mg |
| Haloperidol | 12 | 2.044 | 4-8 | 4-20 | 0,73 | Plateau op 8 mg |
| Aripiprazol | 10 | 2.694 | 4-12 | 2-30 | 0,97 | Lineair |
| Brexpiprazol | 4 | 2.069 | 6 | 0,25-5 | 1,06 | Plateau op 2 mg |
| Quetiapine | 7 | 2.336 | 6-8 | 75-1200 | 1,48 | Klokvormig* |
| Risperidon | 17 | 5.244 | 4-12 | 2-16 | 1,82 | Plateau op 5 mg |
| Paliperidon | 10 | 3.577 | 6-13 | 1,5-15 | 1,95 | Lineair |
| Olanzapine | 16 | 3.575 | 4-8 | 1-40 | 3,62 | Lineair |
| Clozapine | 1 | 43 | 16 | 100-600 | 3,75 | Lineair |

Behandeling van gewichtstoename: niet-medicamenteuze therapie



Meta-analyse

- 41 gerandomiseerde onderzoeken
- 4.267 patiënten

Uitkomst

- Gemiddelde gewichtsafname: 0,67 kg

Behandeling van gewichtstoename metformine bij olanzapine?



| | Bij instelling op olanzapine | | | | |
|------------------------|--|-----|------------------------------------|---------|----------------|
| | Opzet onderzoek | | Gewichtsverandering na 12-14 weken | | |
| | PBO | MET | OLZ+PBO | OLZ+MET | Verschil |
| Baptista (2006) | 20 | 20 | +5,5 kg | +6,3 kg | 0,8 kg |
| Wu (2008) | 20 | 20 | +6,9 kg | +1,9 kg | 5,0 kg |
| | Bij een lopende behandeling met olanzapine | | | | |
| Baptista (2007) | 40 | 40 | -0,18 kg | -1,4 kg | 1,22 kg |

Metformine behandeling van gewichtstoename bij clozapine.



| | Opzet onderzoek | | Verandering in lichaamsgewicht na 12 maanden | | |
|---------------|-----------------|-------------|--|--------------|---------------|
| | CLZ (N) | CLZ+MET (N) | CLZ (kg) | CLZ+MET (kg) | Verschil (kg) |
| Spokes, 2021 | 42 | 48 | +4,98 | +1,11 | 3,87 |
| Stogios, 2022 | 327 | 69 | +4,72 | -0,67 | 5,38 |

Conclusies



- ❑ Gewichtstoename bij AP-naïve ptt lijkt bij elk AP onvermijdbaar.
 - ❑ Lage BMI en jonge leeftijd vergroten (kans op) forse gewichtstoename.
 - ❑ Meer gewichtstoename bij langerdurende behandeling.
 - M.b.t. paliperidon verschillen de twee meta-analyses.
-

Conclusies



Bij ontstane gewichtstoename zijn de gewichtsneutrale alternatieven:

- Aripiprazol*#
- Amisulpride*#
- Brexpiprazol#
- Cariprazine#
- Haloperidol#
- Lurasidon*#

Conclusies



De effecten van leefstijl interventies zijn in één woord teleurstellend.

Conclusies



Preventie van gewichtstoename bij instellen op olanzapine

Twee conclusies zijn mogelijk.

1. Als je effect wilt zien: wees er vroeg bij en combineer met metformine
2. Te kleine aantallen, meer onderzoek is nodig, dus (nog) niets doen.

Onderhoudsbehandeling met clozapine:

- additie van metformine lijkt zinvol

Vragen?



d.cohen@ggz-nhn.nl

Het belang van spiegelmeting bij clozapine



Detectie van:

- Subtherapeutische spiegel: vóórkomt onterechte clozapine-resistentie.
- Toxische spiegels
- Therapie-ontrouw

Clozapinespiegelmeting uit capillair bloed.



Twee methodes:

- Gedroogde bloeddruppel (dried blood spot (DBS): bekend van hielprik.
- Saladax: antigen-antilichaam reactie.

Gedroogde bloeddruppel

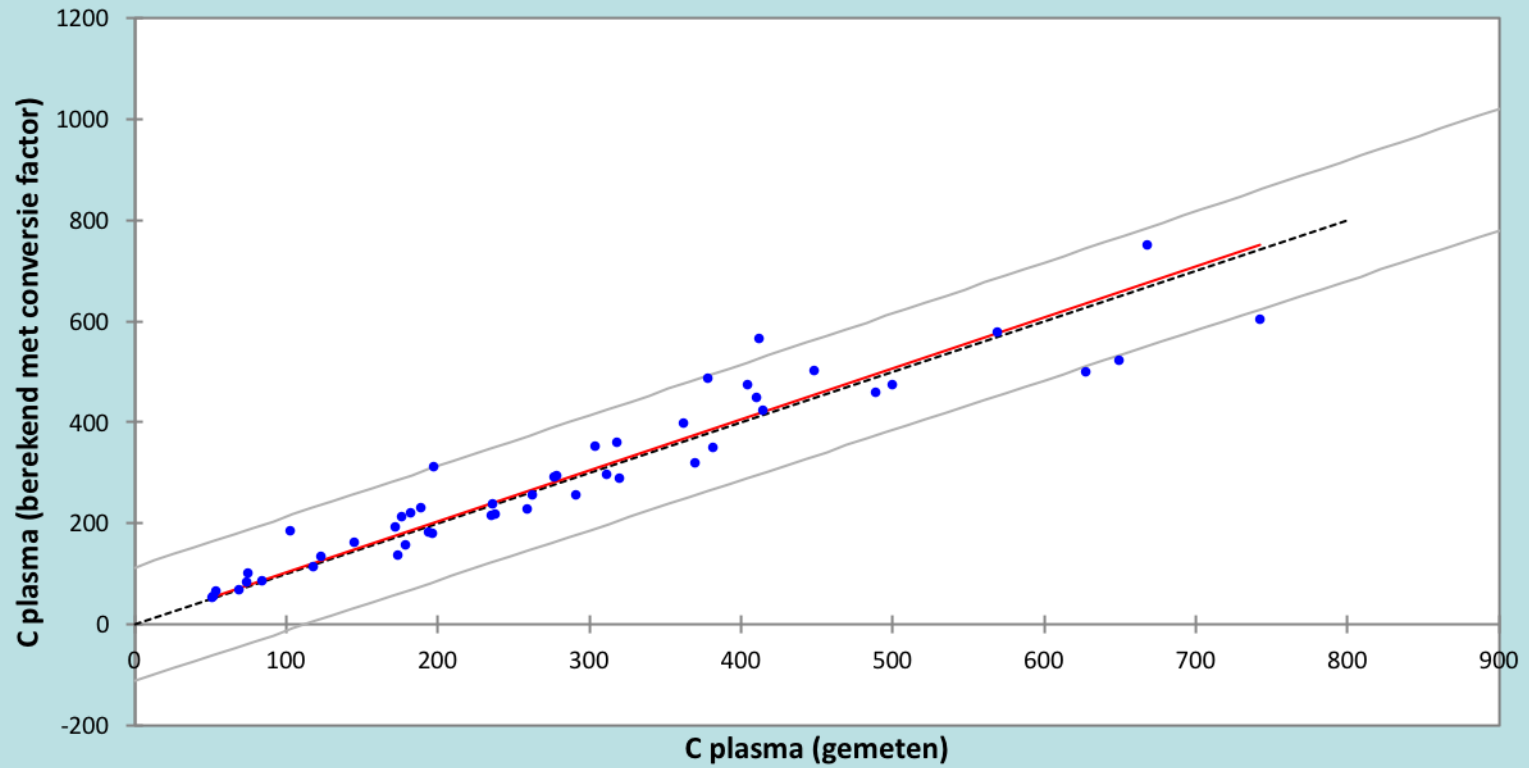


1. Druppel capillair bloed op het filterpapier binnen de cirkel.

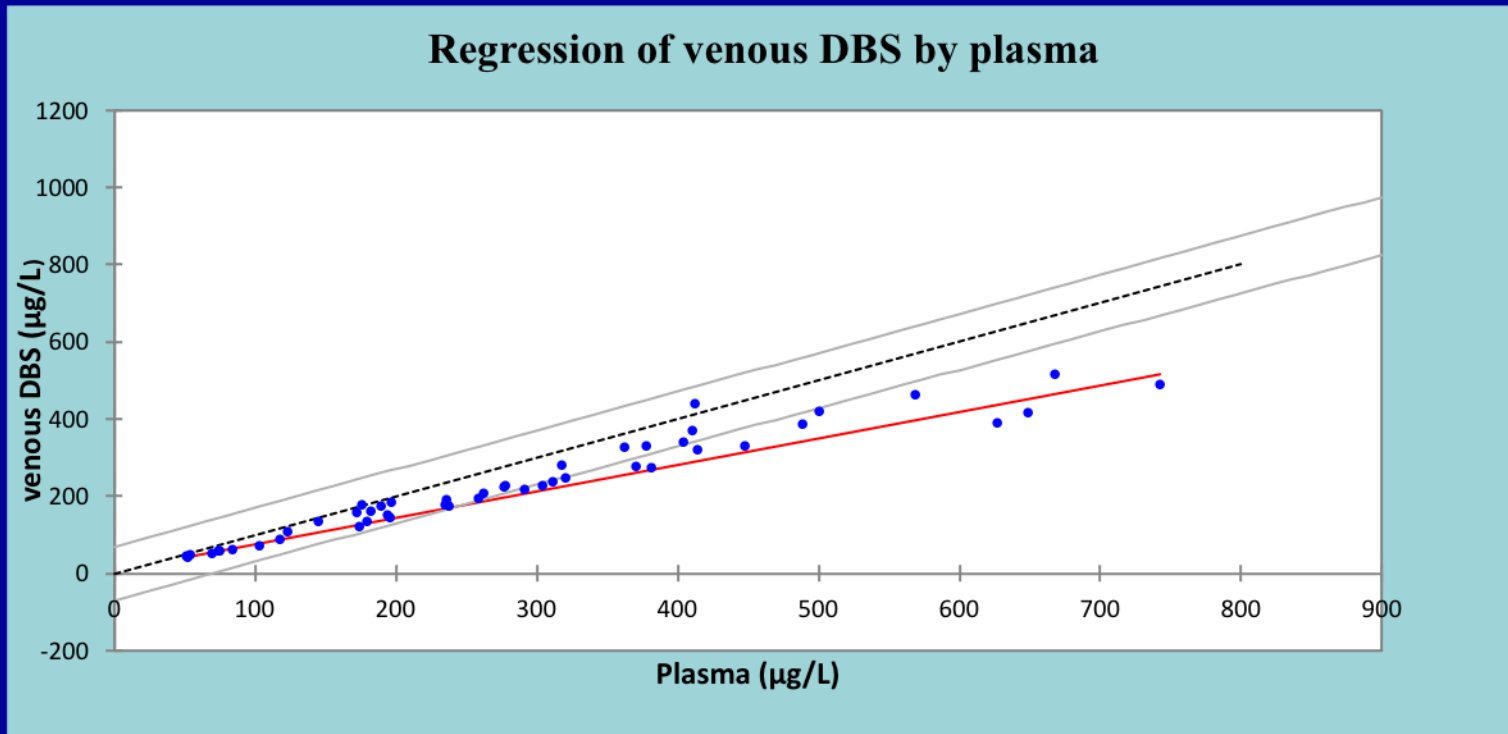


2. Laat de druppel bloed opdrogen.
3. Verstuur het filterpapier met de post naar lab UMCG Groningen.
4. Na stansen, vindt reguliere meting van clozapinespiegel plaats.

Plasma concentraties: gemeten vergeleken met berekende (m.b.v. de conversie factor).



Comparison of venous and plasma DBS

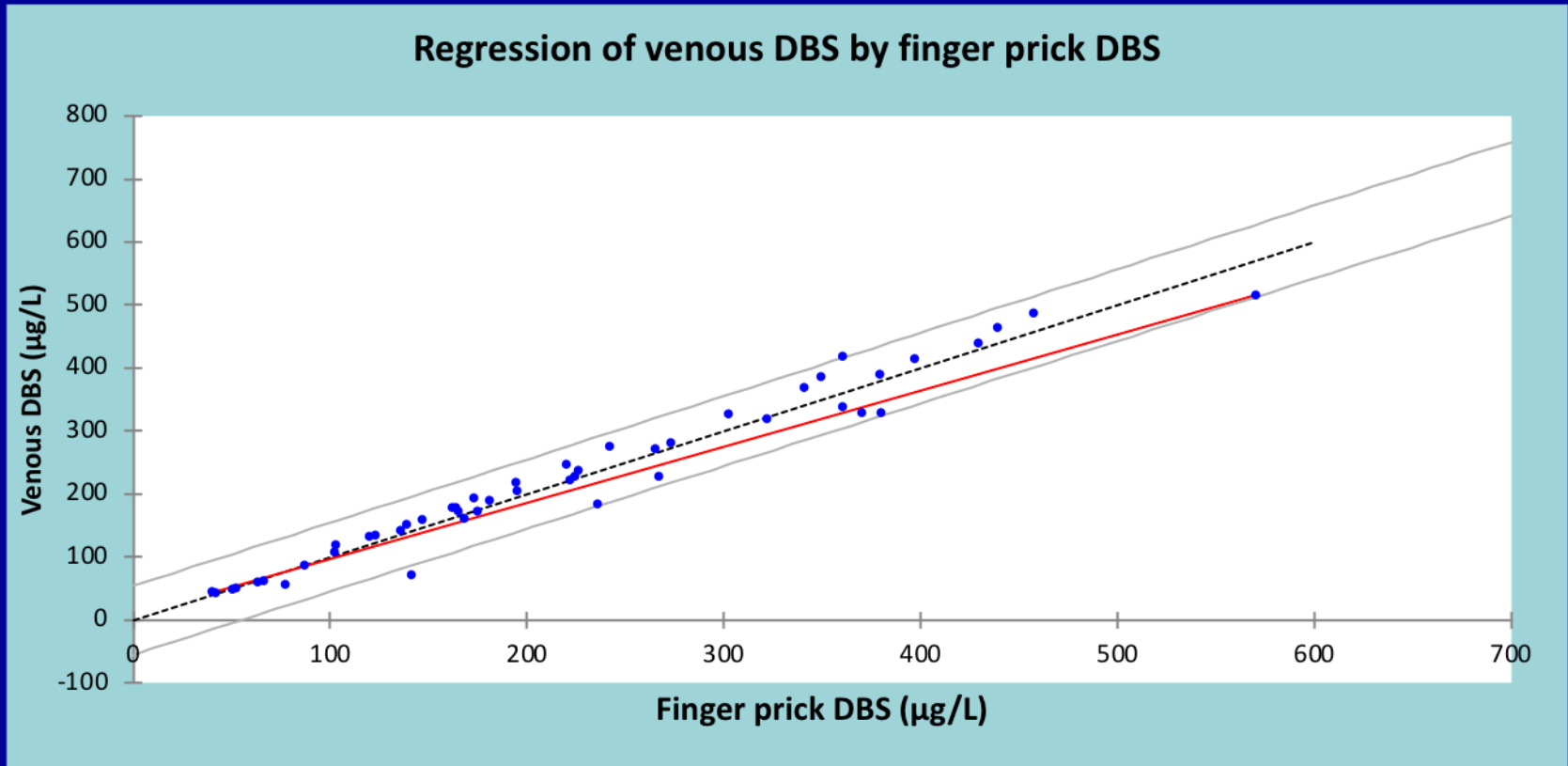


Conversie formule : van plasma naar bloed en vice versa

Conversie van

- plasma naar capillaire DBS: *capillaire spiegel = 0,755 plasmaspiegel*
 - capillaire DBS naar plasma: *plasma spiegel = 1,32 capillaire spiegel*
-

Comparison of venous and capillary DBS



Hemocue bij ambulante patienten
met clozapine: de voor- en
nadelen

Conclusie: de mogelijkheden

Veneuze plasmapiegels en DBS vol-bloed spiegels zijn equivalent.

Maar: elk voordeel heb zijn nadeel

1. Gespecialiseerde apparatuur voert één bepaling uit; voor alle andere bepalingen blijft veneuze bloedafname en het gebruikelijk laboratorium nodig.
2. De verzekeraar vergoedt DBS - €50 per bepaling - (meestal) niet

Conclusie



1. Clozapine behoort tot de oudste antipsychotica. De behandeling met clozapine -zoals de drie innovaties laten zien - staat echter niet stil.
2. Deze innovaties kunnen bijdragen om voor voorschrijvend arts, patiënten en hun naasten, de drempel voor clozapine te verlagen.