

# Handboek functionele psychofarmacologie

prof.dr. Anton J.M. Loonen, prof.dr. J.E. (Hans) Hovens (red.)

De Tijdstroom, Utrecht

© De Tijdstroom uitgeverij, 2012.

De auteursrechten der afzonderlijke bijdragen berusten bij de auteurs.

Omslagontwerp: Cees Brake bno, Enschede

Uitgegeven door De Tijdstroom uitgeverij BV, Postbus 775, 3500 AT Utrecht.

E-mail: [info@tijdstroom.nl](mailto:info@tijdstroom.nl)

Internet: [www.tijdstroom.nl](http://www.tijdstroom.nl)

Aan de totstandkoming van deze uitgave is de uiterste zorg besteed. Voor informatie die nochtans onvolledig of onjuist is opgenomen, aanvaarden auteur(s), redactie en uitgever geen aansprakelijkheid. Voor eventuele verbeteringen van de opgenomen gegevens houden zij zich gaarne aanbevolen.

Waar dit mogelijk was, is aan auteursrechtelijke verplichtingen voldaan. Wij verzoeken eenieder die meent aanspraken te kunnen ontlenen aan in dit boek opgenomen teksten en afbeeldingen, zich in verbinding te stellen met de uitgever.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16b Auteurswet 1912 juncto het Besluit van 20 juni 1974, Stb. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, Stb. 471, en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht, Postbus 3051, 2130 KB Hoofddorp.

Voor het overnemen van gedeelten uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

ISBN 978 90 5898 205 6

NUR 875, 879

# Inhoud

Inhoud – 5

Voorwoord – 11

## **DEEL 1 ALGEMENE FARMACOLOGISCHE BASIS VOOR DE WERKING VAN PSYCHOFARMACA**

*Coördinator: Anton Loonen*

### Hoofdstuk 1

De grote lijnen voor de werking van psychofarmaca – 17

*Rik Broekkamp*

### Hoofdstuk 2

Neurotransmissie – 25

*Rik Broekkamp*

### Hoofdstuk 3

Neurotransmittersystemen – 35

*Rik Broekkamp en Anton Loonen*

### Hoofdstuk 4

Aangrijpingspunten voor psychofarmaca – 45

*Asmar Al Hadithy en Anton Loonen*

### Hoofdstuk 5

Farmacokinetische effectmodulering – 55

*Rik Broekkamp*

### Hoofdstuk 6

Intracellulaire gevolgen van receptoractivering – 63

*Rik Broekkamp*

### Hoofdstuk 7

Trage veranderingen in vorm en functie? – 71

*Anton Loonen*

### Hoofdstuk 8

Invloed van de genetica – 79

*Anton Loonen en Asmar Al Hadithy*

## **DEEL 2 PSYCHOTISCHE STOORNISSEN**

*Coördinator: Johan Arends*

### Hoofdstuk 9

Inleiding in psychotische stoornissen – 89

*Johan Arends*

### Hoofdstuk 10

Positieve symptomen – 99

*Johan Arends*

### Hoofdstuk 11

Negatieve symptomen – 119

*Johan Arends*

### Hoofdstuk 12

Cognitieve symptomen – 129

*Johan Arends*

### Hoofdstuk 13

Katatonie – 139

*Johan Arends*

## **DEEL 3 STEMMINGSSTOORNISSEN**

*Coördinator: Leo Timmerman*

### Hoofdstuk 14

Inleiding in stemmingsstoornissen – 147

*Leo Timmerman*

### Hoofdstuk 15

Depressie – 151

*Leo Timmerman en Anton Loonen*

### Hoofdstuk 16

Dysthymie – 161

*Jan Spijker, Leo Timmerman en Anton Loonen*

### Hoofdstuk 17

Manie – 167

*Ralph Kupka*

Hoofdstuk 18  
Stemmingsstabilisatie bij bipolaire stoornissen – 177  
*Ralph Kupka*

Hoofdstuk 19  
Elektroconvulsie therapie – 191  
*Walter van den Broek*

#### **DEEL 4 ANGSTSTOORNISSEN**

*Coördinator: Harold van Megen*

Hoofdstuk 20  
Anxiolytica: een kort historisch overzicht – 205  
*Harold van Megen*

Hoofdstuk 21  
Paniekstoornis – 209  
*Nic van der Wee*

Hoofdstuk 22  
Obsessieve-compulsieve stoornis – 217  
*Harold van Megen*

Hoofdstuk 23  
Sociale angststoornis – 227  
*Aart de Leeuw*

Hoofdstuk 24  
Posttraumatische stressstoornis – 237  
*Eric Vermetten en Herman Westenberg†*

#### **DEEL 5 SLAAPSTOORNISSEN**

*Coördinator: Anton Loonen*

Hoofdstuk 25  
Inleiding in slaap- en bioritmestoornissen – 253  
*Anton Loonen*

Hoofdstuk 26  
Slaapstoornissen – 255  
*Anton Loonen*

## **DEEL 6 DEMENTIE**

*Coördinator: Paul Dautzenberg*

Hoofdstuk 27

Inleiding in dementie – 271

*Paul Dautzenberg*

Hoofdstuk 28

Acetylcholine-esteraseremmers – 275

*Paul Dautzenberg*

Hoofdstuk 29

Memantine – 285

*Rob van Marum*

## **DEEL 7 VERSLAVING**

*Coördinator: Cor de Jong*

Hoofdstuk 30

Inleiding in verslaving – 297

*Cor de Jong*

Hoofdstuk 31

Opiaten – 301

*Arnt Schellekens*

Hoofdstuk 32

Cocaïne – 310

*Anne van der Moolen*

Hoofdstuk 33

Ecstasy – 321

*Glenn Dumont*

Hoofdstuk 34

Cannabis – 329

*Roman Kramer*

Hoofdstuk 35

Tabak – 337

*Anne van der Moolen*

Hoofdstuk 36

Alcohol – 347

*Arnt Schellekens*

## **DEEL 8 PERSOONLIJKHEIDSSTOORNISSEN**

*Coördinator: Hans Hovens*

### Hoofdstuk 37

Inleiding in persoonlijkheidsstoornissen – 361

*Hans Hovens*

### Hoofdstuk 38

Modellen voor persoonlijkheidsstoornissen – 365

*Hans Hovens*

### Hoofdstuk 39

Hechting en affectieve disregulatie – 375

*Hans Hovens*

### Hoofdstuk 40

Agressie en impulsiviteit – 381

*Hans Hovens*

## **DEEL 9 LICHAAMELIJKE BIJWERKINGEN**

*Coördinator: Bob Wilffert*

### Hoofdstuk 41

Inleiding in lichamelijke bijwerkingen – 389

*Bob Wilffert en Anton Loonen*

### Hoofdstuk 42

Bewegingsstoornissen – 393

*Peter van Harten en Bob Wilffert*

### Hoofdstuk 43

Metabole en endocriene bijwerkingen – 407

*Katja Taxis*

### Hoofdstuk 44

Neurologische bijwerkingen – 415

*Izaak den Daas en Johan Wemer*

### Hoofdstuk 45

Cardiovasculaire bijwerkingen – 427

*Bob Wilffert en Anton Loonen*

### Hoofdstuk 46

Gastro-intestinale bijwerkingen – 433

*Jacobus Brouwers*

Hoofdstuk 47

Urogenitale bijwerkingen – 441

*Rikus Knegtering en Marrit de Boer*

Personalia – 453

Register – 455



# Voorwoord

Psychiatrische stoornissen kunnen worden behandeld met gebruikmaking van psychologische (psychotherapie), sociale (sociotherapie) en farmacologische (psychofarmaca) middelen. Dit sluit aan bij het biopsychosociale ziektemodel dat op het ogenblik in de geestelijke gezondheidszorg dominant wordt gehanteerd. Vooral de farmacologische vorm van behandeling wordt uitgevoerd door artsen en door psychiaters in het bijzonder. Zonder meer kan worden gesteld dat psychofarmaca uiterst krachtige en succesvolle middelen zijn. Wanneer bijvoorbeeld gekeken wordt naar het aantal patiënten dat behandeld dient te worden om minstens een gunstig resultaat te verkrijgen (*number needed to treat*), steken de psychiatrische middelen zeer goed af bij het merendeel van de middelen voor de behandeling van lichamelijke aandoeningen.

Desondanks signaleren wij een aantal problemen met psychiatrische medicatie, problemen die in de somatiek een minder grote rol lijken te spelen. In de eerste plaats is van vrijwel geen enkel psychiatrisch syndroom de etiologie bekend. Psychiatrische syndromen bestaan uit een aantal symptomen die min of meer met elkaar samenhangen, maar niet altijd in dezelfde constellatie. In onderzoek wordt meestal gesuggereerd dat er bij een geclassificeerd syndroom sprake is van eenzelfde ziekte met eenzelfde etiologie. Onderzoek naar de werkzaamheid van een farmacon op dit symptomencomplex vindt dan plaats met behulp van een zogeheten gerandomiseerde klinische proef (*randomized controlled trial* of RCT). Het gaat daarbij meestal om de vraag of het farmacon meer effect heeft dan een placebo of ten minste evenveel effect als andere middelen. Ook al is dat het geval, dan is nog niet duidelijk of, waarbij en waarop het farmacon dan eigenlijk werkzaam is. Het is heel goed mogelijk dat het geneesmiddel op slechts een onderdeel van het syndroom therapeutisch werkt of bij slechts een deel van de stoornissen met deze symptomatologie. Vaak wordt door de farmacologische veranderingen een cascade van gebeurtenissen in gang gezet die op een ingewikkelde manier ook op andere symptomen van invloed is. Daarmee zou verklaard worden waarom een aantal patiënten geen baat heeft bij een specifiek middel, terwijl dat middel in de RCT's wel een gunstig effect te zien geeft. Bovendien verklaart het waarom een deel van de symptomatologie vermindert, terwijl andere symptomen hooguit in geringe mate verbeteren. RCT's scheren dan ook vele klinische symptomen over één kam en tonen onvoldoende aan of patiënten werkelijk van hun klachten verlost zijn.

In de tweede plaats, en dit hangt samen met onze eerste opmerkingen, zijn de modellen van psychiatrische syndromen vrij reductionistisch. Zo suggereert de verstoorde-serotonine-hypothese bij depressie dat bij dit syndroom een tekort aan serotonine in de synapspleet oorzakelijk betrokken is bij het ontstaan of in stand houden van de verschijnselen. Deze hypothese berust op de observatie dat serotonineheropnameremmers depressies verminderen. Inmiddels is echter gebleken dat de serotonineconcentratie in de synapspleet binnen 24 uur na de start van het gebruik van de SSRI weer op het oude peil is, terwijl de depressie nog enkele weken aanhoudt en pas geleidelijk verbetert.

Op de derde plaats, en dat is bepaald niet de minste reden, is ons opgevallen dat psychiaters geneesmiddelen gebruiken zoals dat in de richtlijnen wordt beschreven en daarbij eigenlijk geen rekening houden met de eerdergenoemde valkuilen. De voorschrijvers gaan uit van een medisch model waarbij een geneesmiddel op basis van RCT's is geregistreerd voor bepaalde eenduidige psychiatrische ziekten, juist zoals ook een tuberculostaticum werkt bij een concrete lichamelijke ziekte. Zij geven zich onvoldoende rekenschap van de onzekerheid over de onderliggende functionele stoornis en evenmin van het gebrek aan kennis van de functionele biologische systemen waarop het middel werkt of parallel werkt, dit laatste met soms ongewenste effecten tot gevolg.

Wij constateren dat vandaag de dag psychiaters weliswaar in beschouwingen de mogelijke genetische invloeden en nog belangrijker de interactie tussen genen en de omgeving terdege onder ogen zien, maar dat in de dagelijkse praktijk de functionele onderbouwing van symptomen op neurobiologische basis erg achterblijft. Toch is naar onze mening het hele wezen van de mens te vangen in neurobiologische systemen, overigens zonder dat daarbij cognities en sociale problemen onderbelicht hoeven te worden. Onze stelling is dat elk menselijk en dierlijk gedrag te vangen is in neurobiologische processen. Deze processen vormen de drijvende kracht achter het gedrag, maar de precieze invulling, de uiteindelijke concretisering, hangt af van de sociale en psychologische interacties. Voor het aanbrengen van veranderingen in gedrag is inzicht nodig in de wijze van functioneren van die functionele systemen. Sociale en psychologische aspecten triggeren of moduleren dat systeem, maar dat neemt niet weg dat in de kern de neurobiologie het gedrag instrumenteel mogelijk maakt. Om in die neurobiologie met farmaca veranderingen te willen aanbrengen dient de voorschrijver een gedegen kennis te hebben van het functioneren van de belangrijkste biologische systemen en uiteraard van de invloed van farmaca op die specifieke systemen. Om daaraan te kunnen voldoen stelden wij ons de vraag hoe de werking van psychofarmaca tot stand komt. Het is niet zozeer een interessante vraag of een antipsychoticum dan wel een antidepressivum werkzaam is bij een psychose of een depressie, maar op welk niveau het middel aangrijpt en op welk functioneel neurobiologisch systeem. Hoe resulteert de interferentie op dit aangrijpingspunt in de verbetering van de conditie van de patiënt? Naar onze mening vraagt dat om een functionele psychofarmacologie, die ons ook theoretisch een aantal stappen verder brengt.

Wij realiseerden ons dat een dergelijke taak te omvattend voor ons zou zijn. Wij hebben dan ook veel collega's gevraagd ons hierin bij te staan en wij hebben hun gevraagd om voor hun specifieke onderdeel na te gaan hoe farmaca symptomen zouden kunnen beïnvloeden. Zoals verwacht, was dat geen sinecure. Sommige auteurs wilden dan toch de *evidence* beschrijven voor geneesmiddelen betreffende hun syndroom en moesten dan opnieuw geïnstrueerd worden dat het toch vooral de bedoeling was vanuit de farmacodynamiek te beschrijven via welk neurobiologisch systeem en hoe een therapeutisch middel geacht kon worden een symptoom of verschijnsel te beïnvloeden. De conceptuele moeilijkheid om anders naar een psychiatrische stoornis en de behandeling daarvan te kijken zorgde ervoor dat het completeren van dit boek langer duurde dan wij hadden gepland.

De oplettende lezer zal sommige stoornissen missen. Voor bepaalde stoornissen konden wij simpelweg geen auteur vinden die zich aan deze bijna onmogelijke taak wilde zetten. Wellicht kunnen wij daarin voorzien bij een tweede editie. Wij nodigen eenieder uit de ontbrekende hoofdstukken over psychische aandoeningen van de kinderleeftijd, seksuele aandoeningen, eetstoornissen en andere ontbrekende onderwerpen aan te vullen. Ook houden wij ons aanbevolen voor het ontvangen van aanvullingen of aanmerkingen.

Zomer 2011

Prof.dr. Anton J.M. Loonen

Prof.dr. J.E. (Hans) Hovens