

Groningen, Maart 2013

Depressieve symptomen bij mensen met schizofrenie

Count symptoms that count

Irene M. Lako^{1,2}, Prof. K. Taxis², Prof. D. Wiersma¹, Dr. R. Bruggeman¹, Dr. C.J. Slooff³

(1) Rob Giel Research centre, University Medical Centre Groningen, The Netherlands
 (2) Department of Psychiatry/therapy & Pharmacological Care, University of Groningen, The Netherlands
 (3) Department of Psychotic Disorders, Mental Health Centre Drenthe, Assen, The Netherlands

4/25 university of groningen

Overlap is nog iets gecompliceerder..

EPS = Extrapyramidale symptomen (bewegingsstoornissen): bijv. Parkinsonisme / dystonie/ akinesie; farmacogene depressie (Van Putten & May, 1978)

2/25 university of groningen

Overzicht proefschrift

- Antidepressiva
- Depressie beter meten
- Bijwerking dopamine receptor blokkade door antipsychotica

4/25 Diagnostiek

```

    graph TD
      A[Depressieve symptomen bij schizofrenie] --> B[Differentiaal diagnose voor depressie?]
      B --> C[Negatieve symptomen]
      B --> D[Drug-gerelateerd: - Bijwerking antipsychotica - Drugs/Alcohol]
      B --> E[Prodrumaal? voor psychotische episode]
      B --> F[Afwisselend? Schizoaffectieve stoornis]
      B --> G[Continu? Rouwverwerking / Demoralisatie]
      B --> H[Continu? Post-psychotische depression]
    
```

Scheme adapted from Hausmann and Fleischhacker (2002)

3/25 university of groningen

Symptomen schizofrenie

Positieve symptomen ¹	Negatieve symptomen ²	Depressieve symptomen:
<ul style="list-style-type: none"> > Hallucinaties > Wanen > Achterdocht 	<ul style="list-style-type: none"> > Geen plezier kunnen beleven > Gebrek aan energie / concentratie > Sociale teruggetrokkenheid 	<ul style="list-style-type: none"> > Afgevlakt > Gebrek initiatief > Stereotype denken > Moeite abstract denken
		<ul style="list-style-type: none"> > Somber > Suïcidaliteit > Schuldgevoelens > Geen slaap/eetlust

➢ Prevalentie depressieve symptomen: ±25%


(1) DSM-IV; PANSS (Kay et al., 1987)
 (2) DSM-IV; Siris et al., 2000

6/25 university of groningen

Behandeling depressieve symptomen:

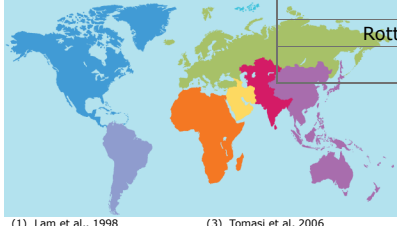
- Antidepressiva
 - SSRI/SNRI (TCA: risico interactie antipsychotica)
 - Beperkt effect bij schizofrenie patienten¹
- Antipsychotica
 - Mogelijk ook antidepressieve werking²
- Communicatieve therapie
 - Cognitieve gedragstherapie
 - Rehabilitatie & Zingeving³
 - Running therapy

(1) Whitehead et al., 2002; Furtado and Srihari, 2008
 (2) Moller 2005
 (3) Hanneke Muthert, 2008

7/25  university of groningen

Voorschrijfpatroon antidepressiva bij schizofrenie

Canada ¹	12%
Oostenrijk ²	33%
Italië ³	14%
Rotterdam ⁴	37%
Assen ⁵	40%



(1) Lam et al., 1998 (3) Tomasi et al., 2006
 (2) Rittmannsberger et al., 1999 (4) Schorr et al., 2008
 (5) Lako et al., 2011

GGZ Drenthe FOND PSYCHISCHE GEZONDHEID

10/25  university of groningen

Klinisch oordeel

Instructie arts:
 "Gevoelens van waardeloosheid en schuld en gedachten aan de dood; de persoon lijdt onder zijn somberheid"

□ Geen □ Matig □ Ernstig

Problemen:


1. Verschillend geïnterpreteerd tussen beoordelaars
2. Symptomen regelmatig overschat



➤ **Geschied meetinstrument → behandeling op maat?**

Routinematig screenen GGZ Drenthe 2003-2010 (Lako et al. *European Psych* 2011)

GGZ Drenthe FOND PSYCHISCHE GEZONDHEID

8/25  university of groningen

Beloop depressieve symptomen & antidepressiva gebruik


	t_0		t_1	
Geen depr.	AD+ (34)	Geen depr. symp. (26) 72%	Incidentie (9) 26%	Incidentie gelijk
	AD- (70)	(63) 85%	(11) 15%	
Depr. symp.	AD+ (37)	Hersteld (11) 30%	Chronisch (26) 70%	Veel chroniciteit
	AD- (41)	(21) 51%	(20) 49%	

2:3 gebruikt AD lang door

½ herstelt 'spontaan'

AD=Antidepressiva (+wel / -niet)
 N=214 (excl. 32 tussentijds gestopt / gestart met AD)

GGZ Drenthe FOND PSYCHISCHE GEZONDHEID

11/25  university of groningen

Verschillende meet-methoden

Prevalentie depressie:

- Klinisch oordeel (niet gevalideerd)¹ 36%
- Zelf-involijst (niet in doelgroep gevalideerd)² 35%
- Gevalideerd interview (Calgary Depression Scale)² 10%

Overeenkomst zelf-involijsten met Calgary:²

- CES-D: $r=0.70$
- QIDS: $r=0.44$
- Meet mogelijk histaminerge (H1) effecten van antipsychotica!

1) Lako et al., *European Psychiatry* (2011)
 2) Unpublished comparisons Calgary with Center of Epidemiological Studies-Depression / Quick Inventory of Depressive Symptoms (r = Pearson's correlation coefficient)

GGZ Drenthe FOND PSYCHISCHE GEZONDHEID

9/25  university of groningen

Risicofactoren voor



GGZ Drenthe (Assen)

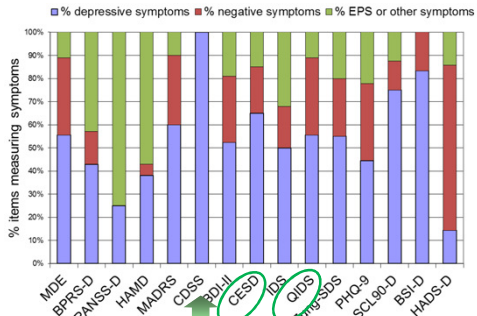
- Ontwikkelen depressieve symptomen:
 - Ernstige psychopathologie
- Chroniciteit depressieve symptomen:
 - Veel co-medicatie (±3 tegelijk)

Antidepressiva niét van voorspellende waarde (als onafhankelijke factor in multivariable analysis)

GGZ Drenthe FOND PSYCHISCHE GEZONDHEID

12/25

Wat meten depressie-vragenlijsten?

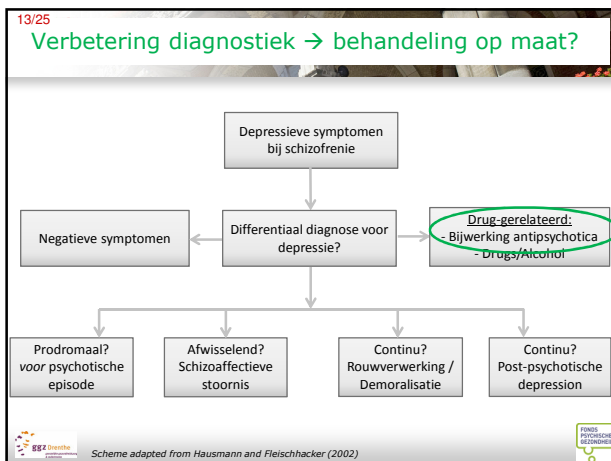


Legend: ■ % depressive symptoms ■ % negative symptoms ■ % EPS or other symptoms

Calgary Depression Scale meest specifiek

EPS = Extrapyramidal symptoms
 Lako et al., *J of Affective Disord* (2011)

GGZ Drenthe FOND PSYCHISCHE GEZONDHEID



16/25
university of groningen

SRA-35 - Subjects Reaction to Antipsychotic Questionnaire

Door de antipsychotische medicatie: 1. Zijn mijn neigingen veranderd? 2. Voel ik me oppressed? 3. Heb ik minder energie voor sociale contacten? 4. Kan ik minder goed slapen? 5. Door de antipsychotische medicatie: 6. Prognose & zorg? 7. Ben ik minder bezig? 8. Voel ik me overvloedig? 9. Zien mijn anderen mij anders? 10. Kan ik mij niet concentreren? 11. Door de antipsychotische medicatie: 12. Voel ik me anders? 13. Zien mijn anderen mij anders? 14. Maak ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 15. Door de antipsychotische medicatie: 16. Heb ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 17. Voel ik me anders? 18. Zien mijn anderen mij anders? 19. Maak ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 20. Ben ik minder betrokken? 21. Door de antipsychotische medicatie: 22. Heb ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 23. Voel ik me anders? 24. Zien mijn anderen mij anders? 25. Door de antipsychotische medicatie: 26. Heb ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 27. Voel ik me anders? 28. Zien mijn anderen mij anders? 29. Door de antipsychotische medicatie: 30. Heb ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 31. Voel ik me anders? 32. Zien mijn anderen mij anders? 33. Door de antipsychotische medicatie: 34. Heb ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 35. Voel ik me anders? 36. Zien mijn anderen mij anders? 37. Door de antipsychotische medicatie: 38. Heb ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 39. Voel ik me anders? 40. Zien mijn anderen mij anders? 41. Door de antipsychotische medicatie: 42. Heb ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 43. Voel ik me anders? 44. Zien mijn anderen mij anders? 45. Door de antipsychotische medicatie: 46. Heb ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 47. Voel ik me anders? 48. Zien mijn anderen mij anders? 49. Door de antipsychotische medicatie: 50. Heb ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 51. Voel ik me anders? 52. Zien mijn anderen mij anders? 53. Door de antipsychotische medicatie: 54. Heb ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 55. Voel ik me anders? 56. Zien mijn anderen mij anders? 57. Door de antipsychotische medicatie: 58. Heb ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 59. Voel ik me anders? 60. Zien mijn anderen mij anders? 61. Door de antipsychotische medicatie: 62. Heb ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 63. Voel ik me anders? 64. Zien mijn anderen mij anders? 65. Door de antipsychotische medicatie: 66. Heb ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 67. Voel ik me anders? 68. Zien mijn anderen mij anders? 69. Door de antipsychotische medicatie: 70. Heb ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 71. Voel ik me anders? 72. Zien mijn anderen mij anders? 73. Door de antipsychotische medicatie: 74. Heb ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 75. Voel ik me anders? 76. Zien mijn anderen mij anders? 77. Door de antipsychotische medicatie: 78. Heb ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 79. Voel ik me anders? 80. Zien mijn anderen mij anders? 81. Door de antipsychotische medicatie: 82. Heb ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 83. Voel ik me anders? 84. Zien mijn anderen mij anders? 85. Door de antipsychotische medicatie: 86. Heb ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 87. Voel ik me anders? 88. Zien mijn anderen mij anders? 89. Door de antipsychotische medicatie: 90. Heb ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 91. Voel ik me anders? 92. Zien mijn anderen mij anders? 93. Door de antipsychotische medicatie: 94. Heb ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 95. Voel ik me anders? 96. Zien mijn anderen mij anders? 97. Door de antipsychotische medicatie: 98. Heb ik meer moeite om mijn omgeving te begrijpen? 99. Voel ik me anders? 100. Zien mijn anderen mij anders?

SRA-35 available now!

Lako et al., Schizophrenia Research 2013; in press

14/25
university of groningen

Meten bijwerkingen antipsychotica

- > Subjects' Reaction to Antipsychotics (SRA-74)¹:
 - Gewenste & ongewenste effecten van antipsychotica
- > Zelf-invul lijst van 74 vragen → ervaren bijwerkingen

1) Wolters et al., 2006

17/25
university of groningen

Relatie depressieve symptomen met antipsychotica

Werking antipsychotica

- > Remming over-actieve dopaminerge neuronen in striatum door blokkade dopamine D₂ receptoren¹
- > Dopamine blokkade in andere regioën:
 - Verstoring mesolimbisch systeem: beloning / plezier²
 - Nigrostriatale systeem: bewegingsstoornissen (>80%)³

1) Jones and Pilowski (2002) 3) Van Putten and May, 1978; Siris and Bench (2003)
2) Nakima & Patterson 1997; Möller, 2005

15/25
Prevalentie ervaringen met antipsychotica

Factor analyse SRA-74 in n=1478 patiënten:

Symptoms	Prevalence
1 Recovery psychosis	80%
2 Recovery cognition	78%
3 Recovery social	70%
4 Sleeping too much	62%
5 Weightgain	59%
6 Slowed down	57%
7 Flattened affect	55%
8 Increased appetite	50%
9 Sexual problems	41%
10 Social anhedonia	40%
11 Extrapyramidal Side Effects	35%
12 Miscellaneous physical	35%
13 Depression	33%
14 Miscellaneous nervous	30%

Patiënten in algemeen tevreden?

Depressie als aparte 'factor'

18/25
university of groningen

Hypothese

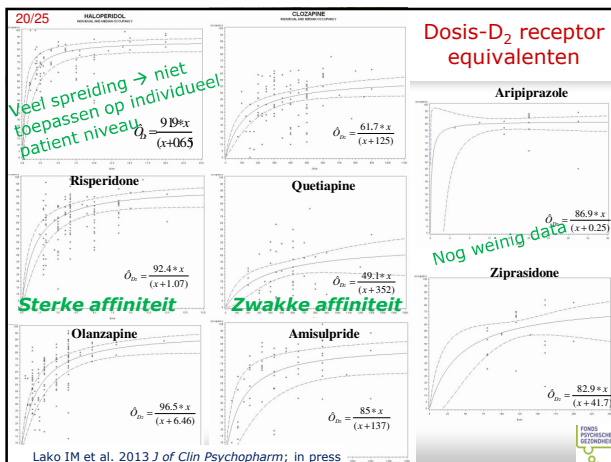
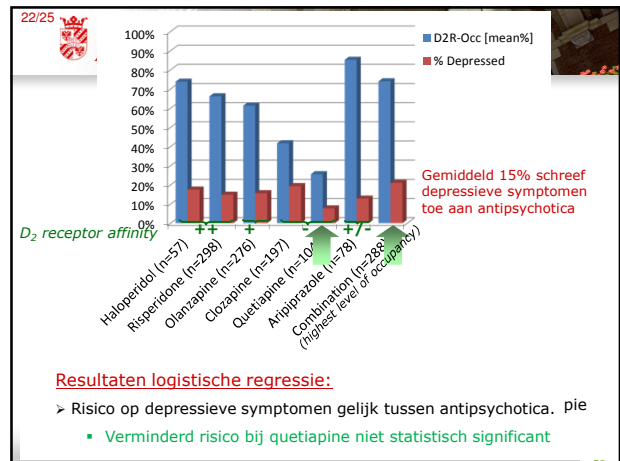
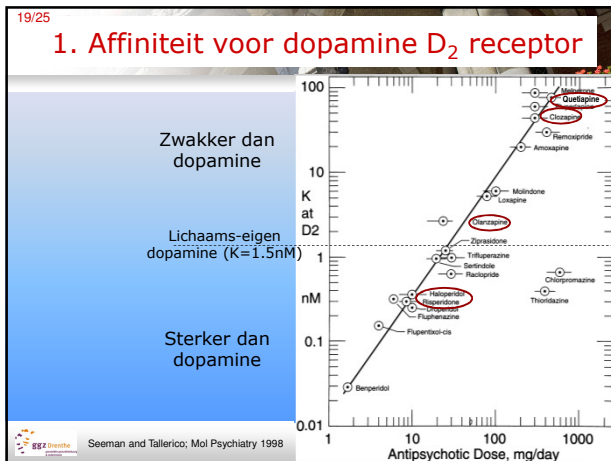
	Affiniteit	Bezetting D ₂ R
meeste antipsychotica:	sterk	60-80%
clozapine & quetiapine:	zwak*	40-50%

*losse binding (snel los van receptor)¹

Verminderd risico op chronische verstoring belonings-systeem & depressieve klachten?

Level of occupancy at therapeutic dose by PET-scanning techniques

1) Kapur et al., Am J Psychiatry (2000); Kapur and Seeman, 2001



23/25

Conclusies

- > Met name patiënten met combinatietherapie schrijven vaak depressieve symptomen toe aan antipsychotica
- > Relatie met D₂ receptorbezetting onduidelijk
 - Geen aanbeveling voor preferente dosering of type antipsychoticum
- > Discussie:
 - Mogelijk antidepressieve effecten van antipsychotica met affiniteit voor serotonine (5-HT) receptor ¹

1) Möller, Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci. (2005)

21/25

Doelstelling

- > Beschrijven relatie depressieve symptomen met D₂ receptor blokkade door antipsychotica

Methode:

- > Cross-sectionele studie met PHAMOUS data
- > Schatting D₂ receptor bezetting m.b.v. dosis-equivalenten

24/25

Lessons learned

- > Depressieve symptomen beter meten:
 - Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)
 - Zelf-invullijst (bijv. CES-D)
- > SRA-35: (on)gewenste effecten van antipsychotica
- > Voorzichtig met polyfarmacie:
 - Combinatietherapie antipsychotica
 - Veel co-medicatie

25/25 university of groningen

Bedankt voor de aandacht!

➤ Vragen?

Schizophrenia congress, Florence 2010

university of groningen

Voorbeeld

➤ Deze vragenlijst gaat over ervaringen die mensen kunnen hebben als ze statistiek moeten toepassen. De vraag is of je deze ervaring de afgelopen week hebt gehad?

Door de antipsychotische medicatie:	Nee	Ja, in enige mate	Ja, in ernstige mate
Voel ik me depressiever	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Voel ik me meer down	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Heb ik vaker een hongergevoel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Krijg ik psychotische verschijnselen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

university of groningen

Overige slides

university of groningen

Door statistiek...

46. ben ik te zwaar geworden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47. transpireer ik meer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48. heb ik stijvere spieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49. ben ik minder psychotisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50. beweeg ik trager	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Door statistiek...

51. heb ik m...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
52. heb ik mi...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
53. verlies ik \	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
54. tril ik meer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55. heb ik mee...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Door statistie...

56. kan ik moeilijker stil zitten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
57. zie ik waziger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58. heb ik meer moeite met wakker worden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
59. ben ik vaker misselijk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
60. is mijn gewicht toegenomen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*En zo 74 vragen lang...
..Stel je voor dat je ook nog vaak stemmen hoort*

university of groningen

Betrouwbaarheid & validiteit vragenlijsten

- Internal consistency
 - Overeenstemming tussen items
- Discriminative validity
 - Onderscheid met andere symptomen (neg. symp / EPS)
- Concurrent validity
 - Overeenstemming met vergelijkbare instrumenten
- Specificity & Sensitivity
 - Verhouding vals positieve/negatieve depressies t.o.v. gouden standaard (bijv. DSM-IV diagnose)

20/27 university of groningen

Estimated D₂ receptor occupancy = $\frac{E \times EC_{50}}{EC_{50} + E}$

Dosis-equivalenten voor D₂ receptor bezetting

HALOPERIDOL
INDIVIDUAL AND MEDIAN OCCUPANCY

$EC_{50} = \frac{91.9 \times x}{(x + 0.65)}$

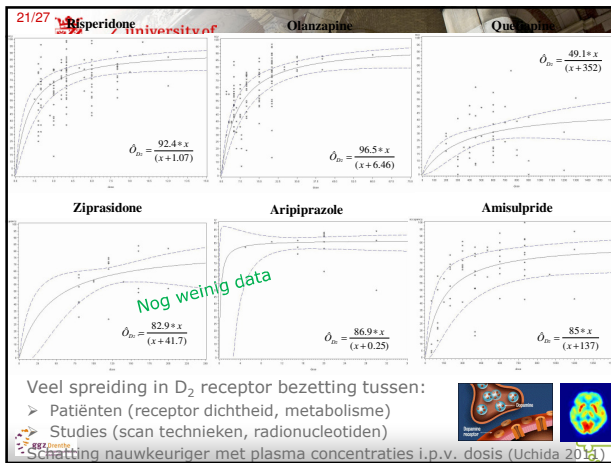
Sterke affiniteit

CLOZAPINE
INDIVIDUAL AND MEDIAN OCCUPANCY

$EC_{50} = \frac{61.7 \times x}{(x + 125)}$

Zwakke affiniteit

Op basis van meta-analyse 52 PET-scan studies.
Lako IM et al. J of Clin Psychopharm 2013; in press



university of groningen

2.3 Demografische gegevens (n=1520)

- > Mean age: 40 years
- > Illness duration: 14 years
- > Male: 1040 (68%)
- > Heterogenous population:
 - Ambulant
 - Acute / Chronic inpatients
 - Sheltered housing facilities
 - Other housing

SSZ Gronthe phamous FONDS PSYCHISCHE GEZONDHEID

university of groningen

Overige slides

SSZ Gronthe FONDS PSYCHISCHE GEZONDHEID