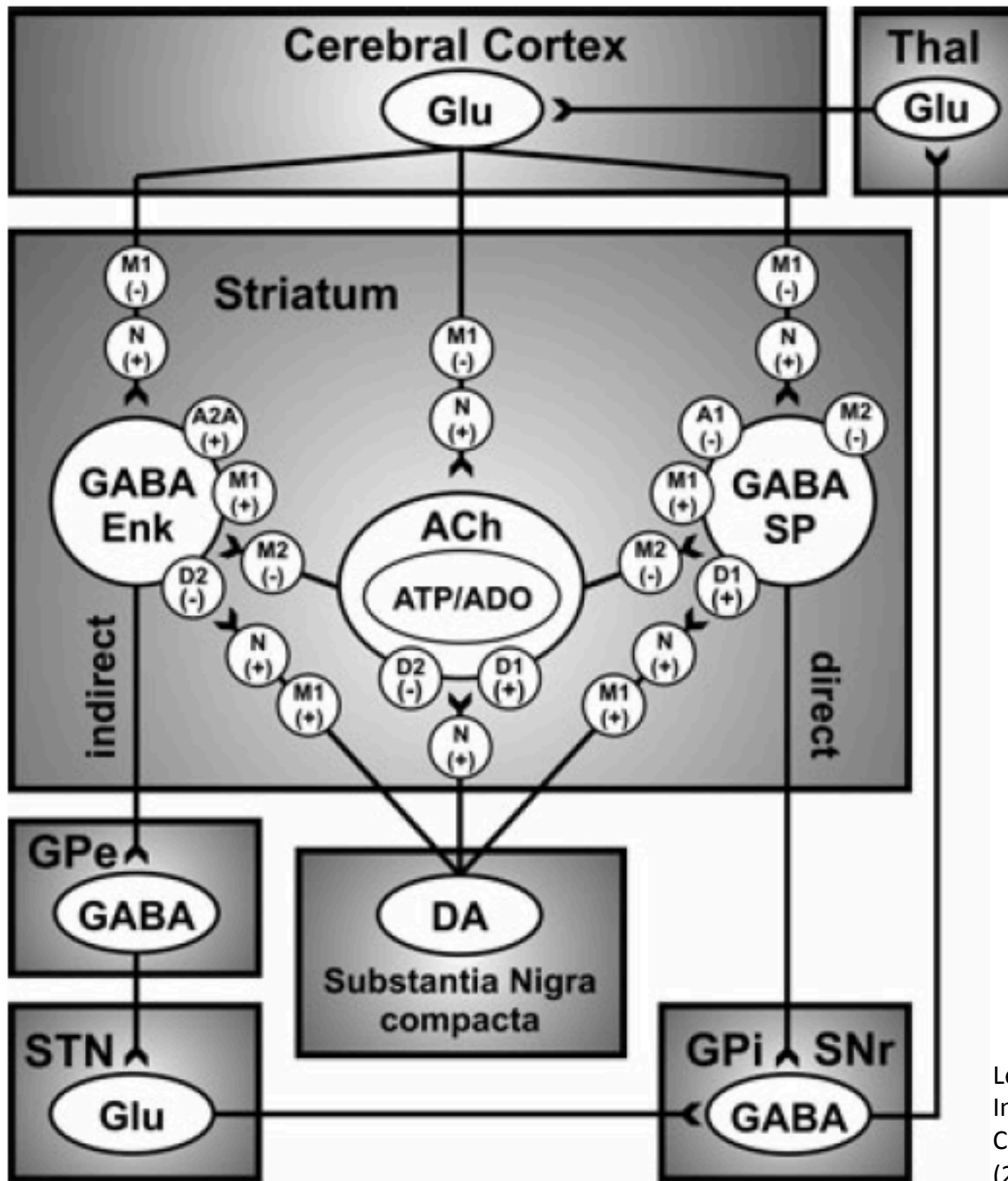


Acetylcholine, nicotine en kliniek, focus op roken

Rikus Knegtering

Praktische toepassingen



Lester et al. Dopamine–Acetylcholine Interactions
 CNS Neuroscience & Therapeutics 16
 (2010) 137–162

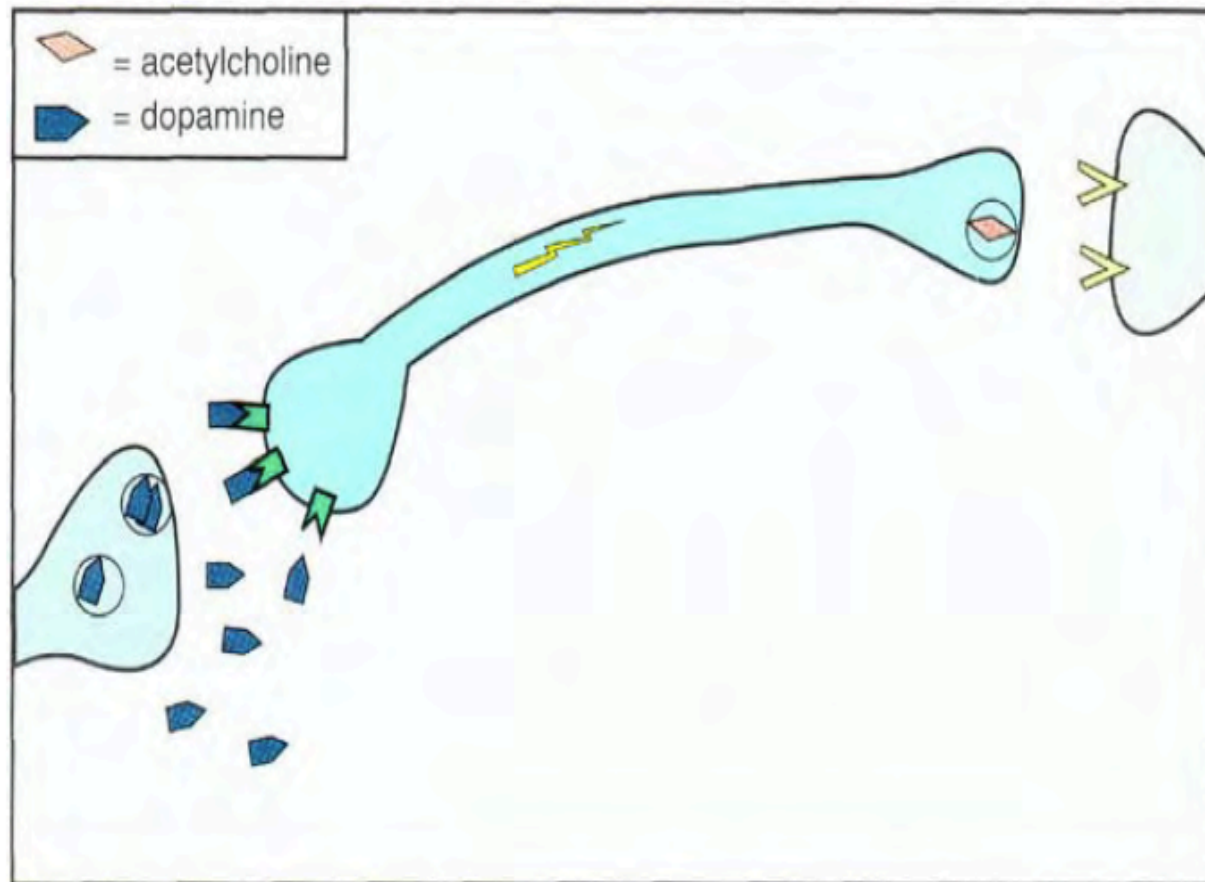


FIGURE 11-9. **Dopamine and acetylcholine** have a reciprocal relationship in the nigrostriatal dopamine pathway. Dopamine neurons here make postsynaptic connections with cholinergic neurons. Normally, **dopamine suppresses acetylcholine activity**.

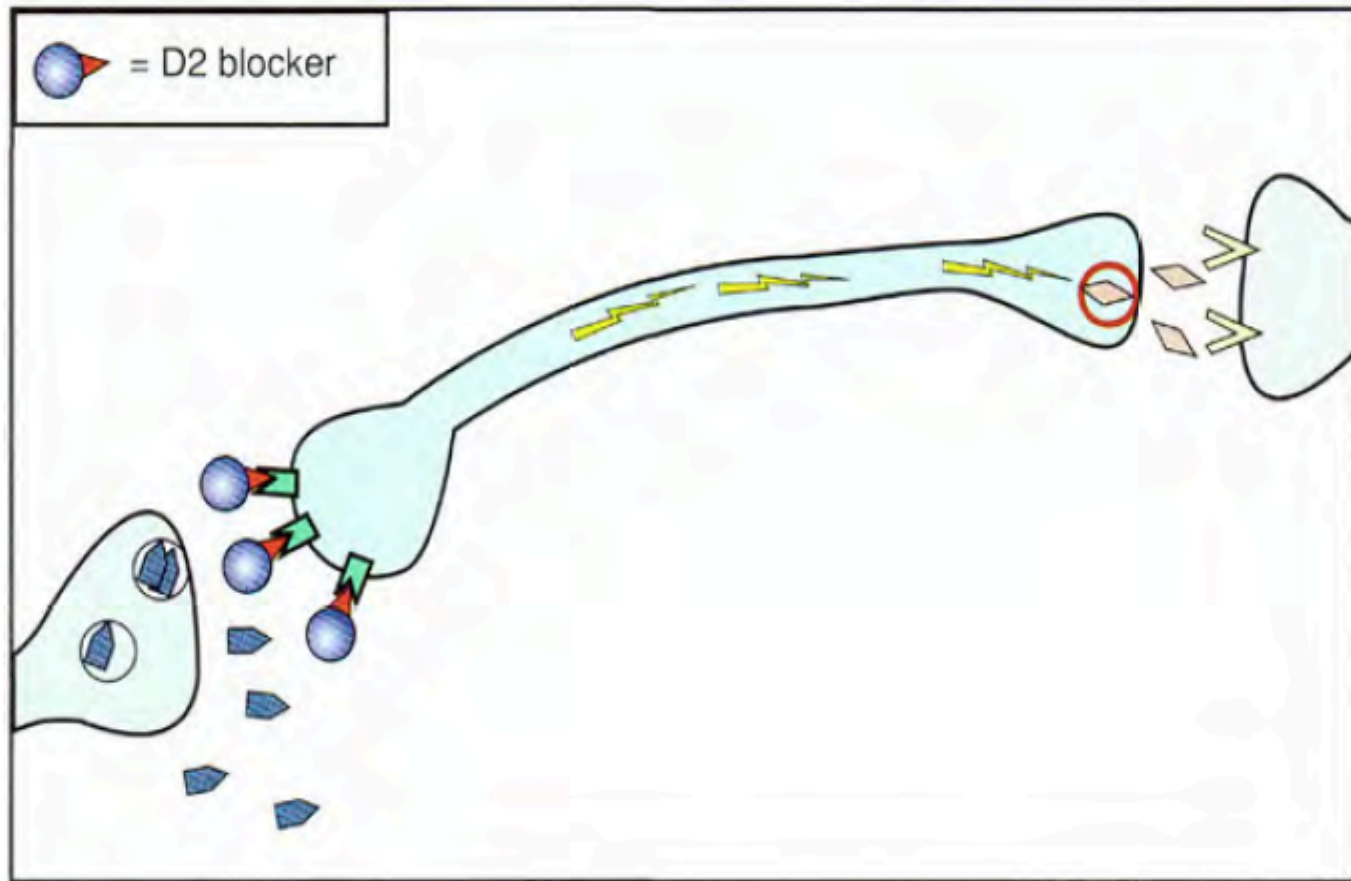


FIGURE 11 — 10. This figure shows what happens to acetylcholine activity when **dopamine receptors are blocked**. As dopamine normally suppresses acetylcholine activity, removal of dopamine inhibition causes an **increase in acetylcholine** activity. Thus, if dopamine receptors are blocked, acetylcholine becomes overly active. This is associated with the production of extrapyramidal symptoms (EPS). The pharmacological mechanism of EPS therefore seems to be a relative dopamine deficiency and an acetylcholine excess.

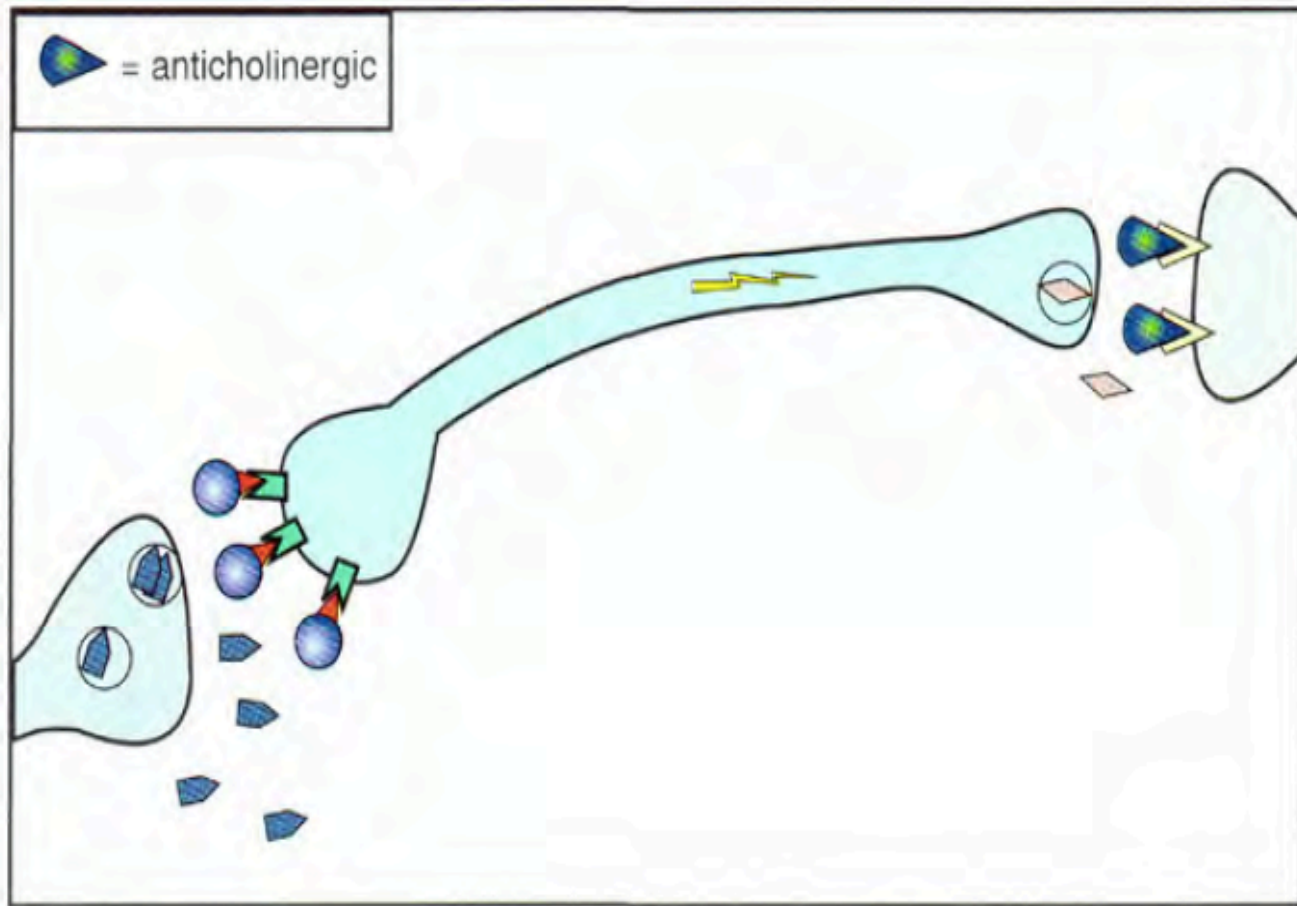


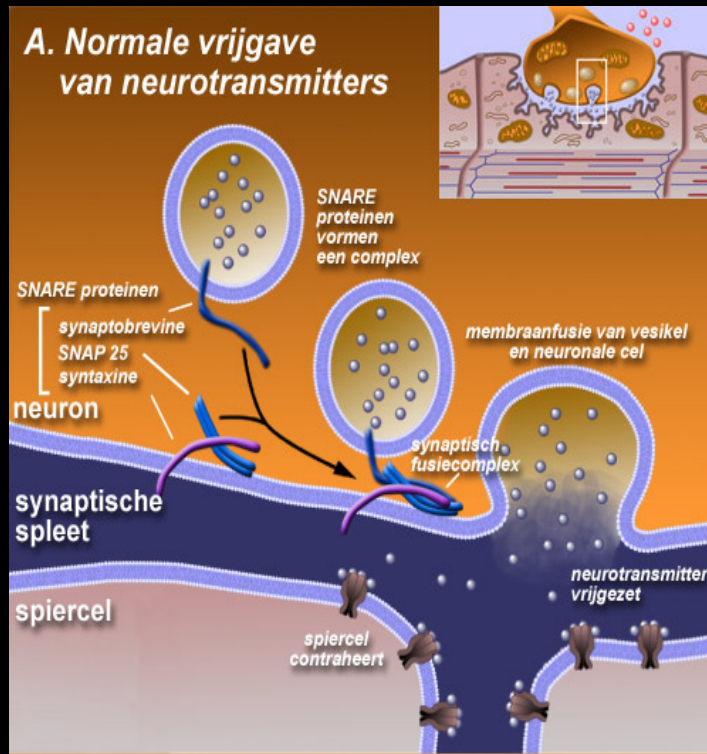
FIGURE 11 — 11. One **compensation** for the overactivity of acetylcholine that occurs when dopamine receptors are blocked is to block the acetylcholine receptors with an **anticholinergic agent**. Thus, anticholinergics overcome excess acetylcholine activity caused by removal of dopamine inhibition when dopamine receptors are blocked by conventional antipsychotics. This also means that extrapyramidal symptoms (EPS) are reduced.

Toepassingen anticholinergica (o.a. biperideen)

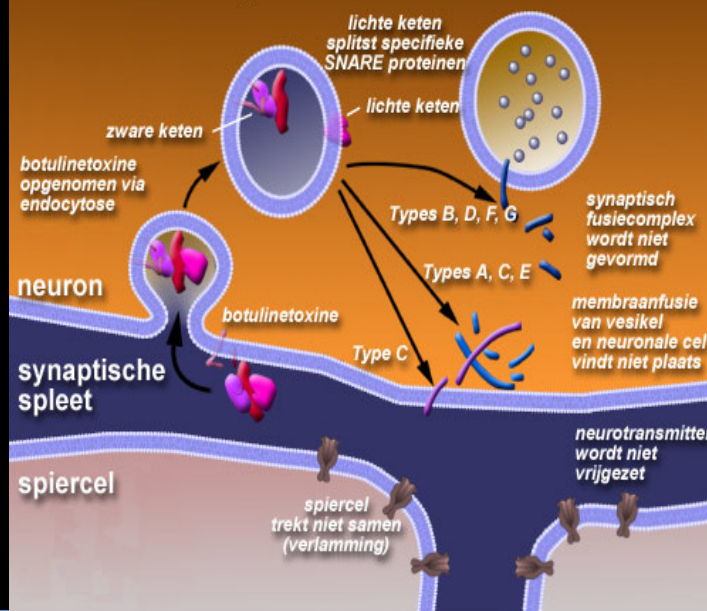
- Speekselvloed bij clozapine-gebruik, anticholinergica: biperideen, scopolamine pleister, glycopyrroniumbromide (niet door bloed hersenbarriere).
- Antidotum bij zenuwgas aanvallen (biperideen, atropine)
- Symptomatische behandeling van de ziekte van Parkinson
- Symptomatische behandeling door dopamine antagonistenveroorzaakte bewegingsstoornissen (dystonie, parkinsonisme)

Waarom zou botuline toxine kunnen worden gebruikt bij door clozapine veroorzaakte speekselvloed?

A. Normale vrijgave van neurotransmitters



B. Blootstelling aan botulinetoxine



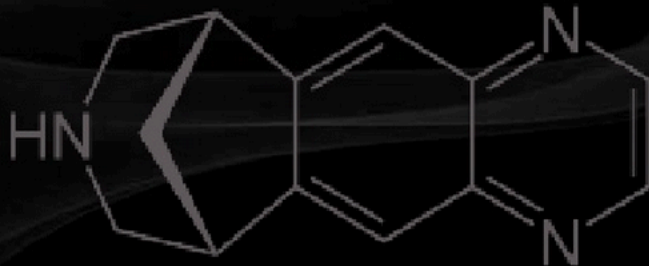
Stoppen met roken en psychosen

Medicamenteuze ondersteuning

- Nicotine vervangende middelen (NVM)
- Nortriptyline
 - Nortriptyline + NVM
- Bupropion: 35% recepten
 - Bupropion + NVM: 12% recepten
- Varenicline: 28% recepten
 - Varenicline + NVM: 9% recepten

Varenicline

- Cytisine derivaat
- $\alpha 4\beta 2$ Nicotine Acetylcholine Receptor agonist
 - Agonist: Varenicline \rightarrow Acetylchol. \rightarrow Dopamine
 - Minder hunkering
 - Minder onttrekkingsverschijnselen
 - Antagonist: minder vrije receptors voor nicotine
 - Toch roken heeft minder effect



Coe JW, Bioorg Med Chem Lett. 2005 Nov 15;15(22):4889-97.

Raupach T, CNS Drugs. 2011 May 1;25(5):371-82.



D Gonzales, S Rennard, M Nides, et al.

Varenicline, an alpha₄beta₂ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial.

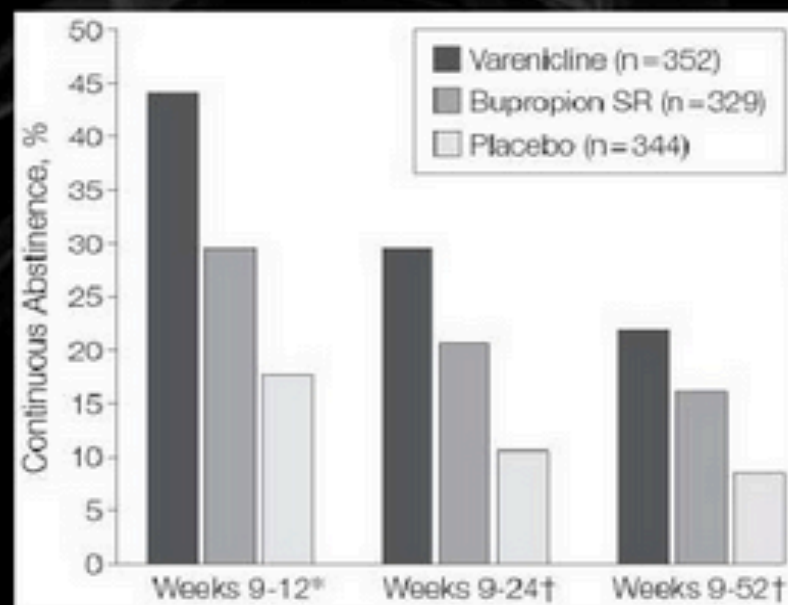
JAMA. 2006 Jul 5;296(1):47-55.

Studie opzet

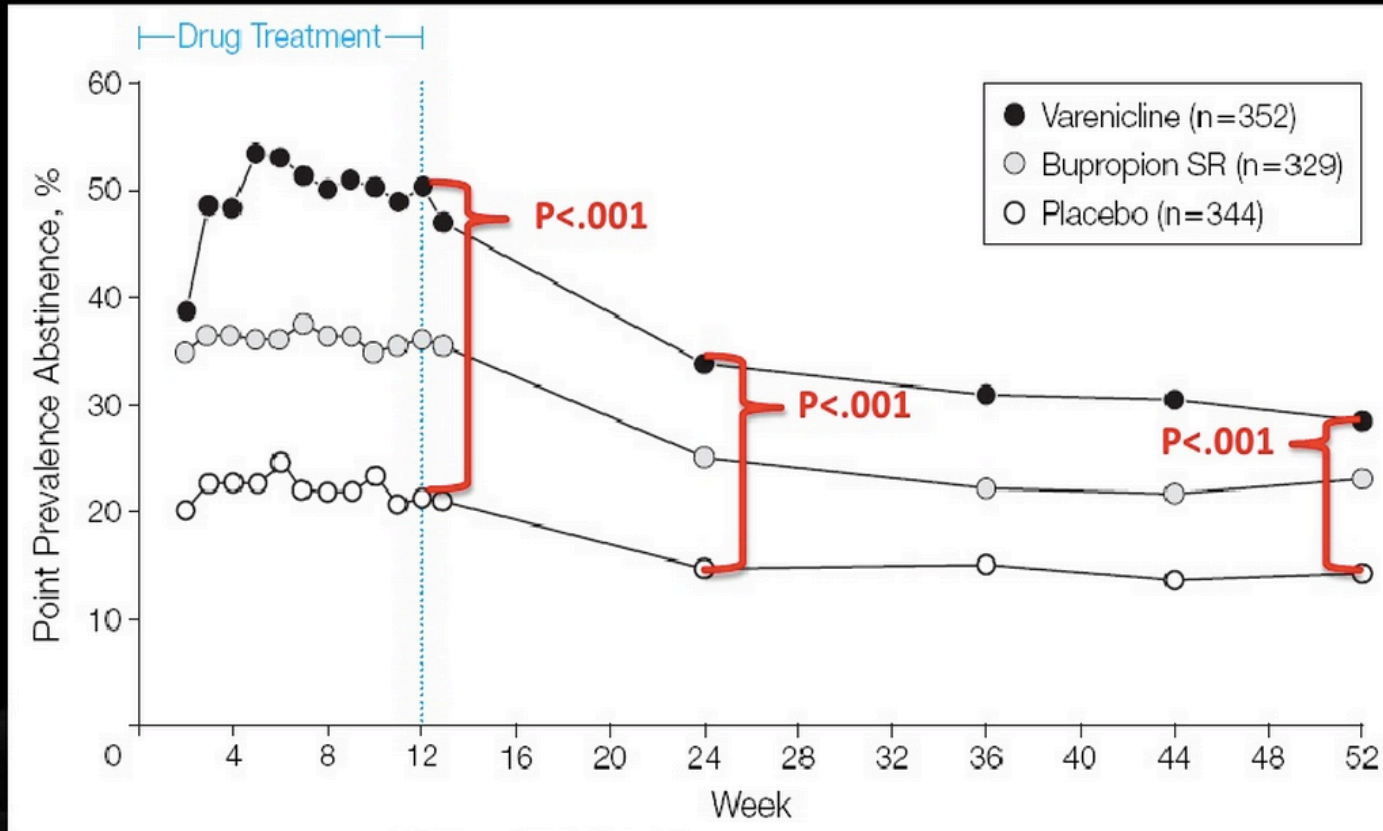
- Multicentrum (19 in VS)
- Gerandomiseerd
- Dubbelblind
- Parallel gegroepeerd
- Varenicline, Bupropion, Placebo gecontroleerd
- Uitval \approx falen intervent.
- Rekrutering via advertenties
- 12 w med. of placebo
- 52 w klinische en telef. follow-up met korte counseling
- Eindpunten mbv CO-metingen & vragenlijsten

Continue abstinence @ 52w

- Varenicline (21.9%) vs placebo (8.4%)
 - OR 3.09; 95% CI, 1.95-4.91; $P=0.001$)
- Varenicline (21.9%) vs bupropion SR (16.1%)
 - OR, 1.46; 95% CI; 0.99-2.17; $P=.057$

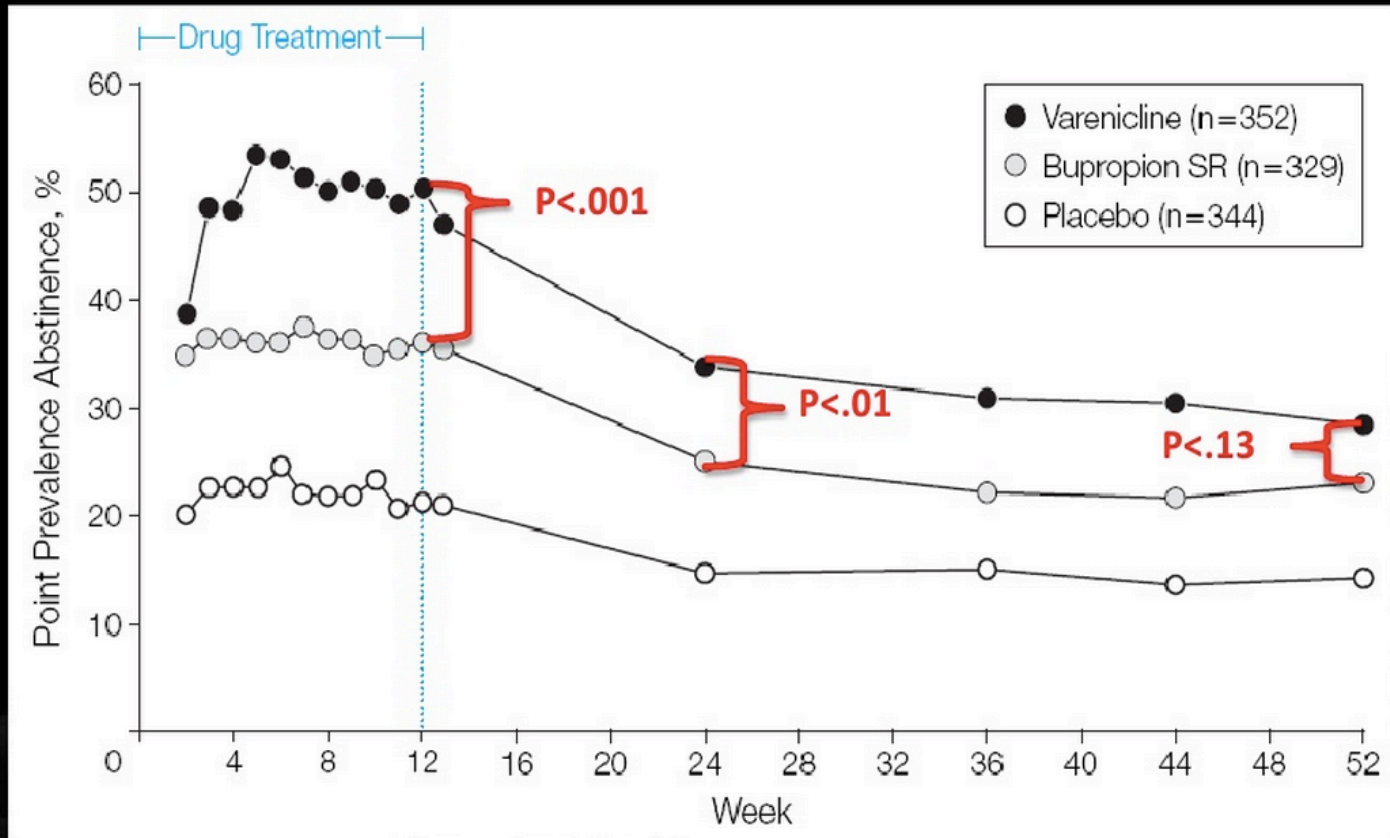


7 dag punt prevalentie abstinentie



Varenicline significant beter dan placebo

7 dag punt prevalentie abstinentie



Varenicline tot week 52 significant beter dan Bupropion

Cochrane Review Varenicline 2011

- RR Varenicline vs Placebo: 2,09
 - 95% BI: 1,56 – 2,78; 4 studies, 1272 mensen
- RR Varenicline vs Bupropion @ 52w: 1,52
 - 95% BI: 1,22 – 1,88; 3 studies, 1622 mensen
- RR Varenicline vs NVM: 1,13
 - 95% BI: 0,94 – 1,35; 2 studies, 778 mensen

NHG standaard stoppen met roken 2011

Maandelijkse Kosten

- Roken (14 sig/dag): 105 €

Pakje per dg (6,20 E) = 195 euro/
maand

- Nortriptyline: 13 €

- Bupropion (2 dd 150mg): 38 €

- Varenicline (2 dd 1mg): 96 €

- Nicotine vervangers:

- Kauwgom (10 dd 2mg): 60 €

- Pleister (1dd 14mg): 75 €

- Zuigtablet (10 dd 2mg): 92 €

NHG standaard 2011

Medicamenteuze behandeling

- Gebruik medicamenteuze ondersteuning bij meer dan tien sigaretten per dag of als de patiënt dat wenst.
- Nicotinevervangende middelen (NVM) zijn eerste keus.
- Contra-indicaties voor NVM: recent myocardinfarct of CVA, instabiele angina pectoris, ernstige aritmieën.
- Nortriptyline, bupropion of varenicline: desgewenst op verzoek van de patiënt of na eerdere mislukte stoppogingen met NVM; combinatie met NVM is mogelijk.
- Bespreek dat nortriptyline niet geregistreerd is als middel voor stoppen met roken. Contra-indicatie voor nortriptyline: recent myocardinfarct. Contra-indicaties voor bupropion: epilepsie, ernstige levercirrose. Contra-indicaties voor varenicline: psychiatrische aandoeningen zoals schizofrenie, bipolaire stoornis, ernstige depressie.

Tabel 1 Medicamenteuze ondersteuning van stoppen met roken

Medicatie	Toediening	Gebruik
NVM	algemeen	<ul style="list-style-type: none"> • staak roken voor aanvang met NVM • geef bij grote afhankelijkheid een hogere startdosis
	kauwgom 2 mg, 4 mg	<ul style="list-style-type: none"> • gebruik zo nodig 2-4 mg, max. 50-60 mg per dag gedurende 3 maanden • bouw daarna af volgens bijsluiter, max. 0,5-1 jaar
	pleister 5, 10, 15 mg 7, 14, 21 mg	<ul style="list-style-type: none"> • gebruik één pleister van 15 mg per 16 uur ('s nachts verwijderen) of één pleister van 14-21 mg per etmaal • plak elke dag op een nieuwe plek gedurende 4-6 weken • bouw af volgens bijsluiter, max. 3 maanden
	sublinguale tablet 2 mg	<ul style="list-style-type: none"> • gebruik zo nodig elke 1-2 uur 2 mg, max. 30 tabletten per dag, gedurende 2-3 maanden • bouw af volgens bijsluiter
	zuigtablet 1, 2, 4 mg	<ul style="list-style-type: none"> • gebruik zo nodig elke 1-2 uur 1 mg, max. 25 tabletten per dag, gedurende max. 3 maanden • bouw af volgens bijsluiter
Bupropion	tablet 150, 300 mg	<ul style="list-style-type: none"> • start als de patiënt nog rookt, stopdatum in 2e week • begin dosering 150 mg 1 dd, 6 dagen, 's morgens; daarna 150 mg 2 dd (interval 8 uur), 7-9 weken • bij verminderde lever- of nierfunctie en bij ouderen max. 150 mg per dag • bouw daarna de dosering af
Nortriptyline	tablet 10, 25, 50 mg	<ul style="list-style-type: none"> • start als de patiënt nog rookt, stopdatum op dag 7 of 8 • begin dosering 25 mg 1 dd, na 3 dagen 50 mg 1 dd, na weer 3 dagen 75 mg 1 dd • bij ouderen en adolescenten: start met 10 mg 1 dd, na 3 dagen 20 mg 1 dd, na weer 3 dagen 30-40 mg 1 dd • behandel gedurende 6-12 weken 75 mg 1 dd (ouderen/adolescenten 30-40 mg 1 dd) • stop in één keer; afbouw niet nodig
Varenicline	tablet 0,5 mg, 1 mg	<ul style="list-style-type: none"> • start 1 tot 2 weken voor stopdatum • begin dosering 0,5 mg 1 dd 3 dagen, daarna 0,5 mg 2 dd 4 dagen, waarna onderhoudsdosering 1 mg 2 dd gedurende 12 weken • bij verminderde nierfunctie (eGFR 10-30 ml) halvering van dosering

Tabel 1 Medicamenteuze ondersteuning van stoppen met roken

Medicatie	Toediening	Gebruik
NVM	algemeen	<ul style="list-style-type: none"> • staak roken voor aanvang met NVM • geef bij grote afhankelijkheid een hogere startdosis
	kauwgom 2 mg, 4 mg	<ul style="list-style-type: none"> • gebruik zo nodig 2-4 mg, max. 50-60 mg per dag gedurende 3 maanden • bouw daarna af volgens bijsluiter, max. 0,5-1 jaar
	pleister 5, 10, 15 mg 7, 14, 21 mg	<ul style="list-style-type: none"> • gebruik één pleister van 15 mg per 16 uur ('s nachts verwijderen) of één pleister van 14-21 mg per etmaal • plak elke dag op een nieuwe plek gedurende 4-6 weken • bouw af volgens bijsluiter, max. 3 maanden
	sublinguale tablet 2 mg	<ul style="list-style-type: none"> • gebruik zo nodig elke 1-2 uur 2 mg, max. 30 tabletten per dag, gedurende 2-3 maanden • bouw af volgens bijsluiter
	zuigtablet 1, 2 , 4 mg	<ul style="list-style-type: none"> • gebruik zo nodig elke 1-2 uur 1 mg, max. 25 tabletten per dag, gedurende max. 3 maanden • bouw af volgens bijsluiter

Bupropion	tablet 150, 300 mg	<ul style="list-style-type: none"> • start als de patiënt nog rookt, stopdatum in 2e week • begindosering 150 mg 1 dd, 6 dagen, 's morgens; daarna 150 mg 2 dd (interval 8 uur), 7-9 weken • bij verminderde lever- of nierfunctie en bij ouderen max. 150 mg per dag • bouw daarna de dosering af
Nortriptyline	tablet 10, 25, 50 mg	<ul style="list-style-type: none"> • start als de patiënt nog rookt, stopdatum op dag 7 of 8 • begindosering 25 mg 1 dd, na 3 dagen 50 mg 1 dd, na weer 3 dagen 75 mg 1 dd • bij ouderen en adolescenten: start met 10 mg 1 dd, na 3 dagen 20 mg 1 dd, na weer 3 dagen 30-40 mg 1 dd • behandel gedurende 6-12 weken 75 mg 1 dd (ouderen/adolescenten 30-40 mg 1 dd) • stop in één keer; afbouw niet nodig
Varenicline	tablet 0,5 mg, 1 mg	<ul style="list-style-type: none"> • start 1 tot 2 weken voor stopdatum • begindosering 0,5 mg 1dd 3 dagen, daarna 0,5 mg 2dd 4 dagen, waarna onderhoudsdosering 1 mg 2dd gedurende 12 weken • bij verminderde nierfunctie (eGFR 10-30 ml) halvering van dosering

Meta-analysis of (RCTs) on varenicline for smoking cessation in schizophrenia.

PubMed, Cochrane, and PsycINFO up to August 1, 2014. RCTs & studies (total n = 439), including 6 with only schizophrenia (total n = 352), 1 with both schizophrenia (n = 77) and bipolar disorder (n = 10).

Results

Varenicline was not superior to placebo in smoking cessation (RR = 0.79, 95 % CI 0.58-1.08, p = 0.14, 5 RCTs, n = 322).

Varenicline was not superior to placebo for overall, positive, negative, and depressive symptoms. No significant difference in suicidal ideation and depression between varenicline and placebo.

Overwegingen bij stoppen met roken bij mensen met psychosen

- Het is onduidelijk of varenicline bij mensen met psychosen werkt, mogelijk niet beter dan placebo (Kishi and Iwata 2014) en mogelijk een verhoogd risico op toename van psychiatrische symptomen.
- Bupropion lijkt werkzaam en veilig toepasbaar bij mensen met psychosen (Tsoi e.a. 2013).
- Twee studies suggereren een meerwaarde van “contingent reinforcement” (CR), met geld als beloners (Tsoi e.a. 2013)
- Geen aanwijzingen voor meerwaarde van andere psychosociale interventies en nicotine vervangingsbehandeling (Tsoi e.a. 2013).