



ANTIPSYCHOTICA

Dhr. Chiel Ebbelaar

apotheker, arts i.o, PhD-candidate

Universitair docent Farmaco-epidemiologie & Klinische
Farmacologie

Inhoud

Deel 1

Deel 2

Deel 3

Deel 4

Deel 5

Deel 6

Inleiding

Farmacologie & Kliniek

Bijwerkingen

Switchen

Afsluiting

DEEL 1 INLEIDING

Deel 1

Indeling

Farmacologie

Dopamine-
systemen

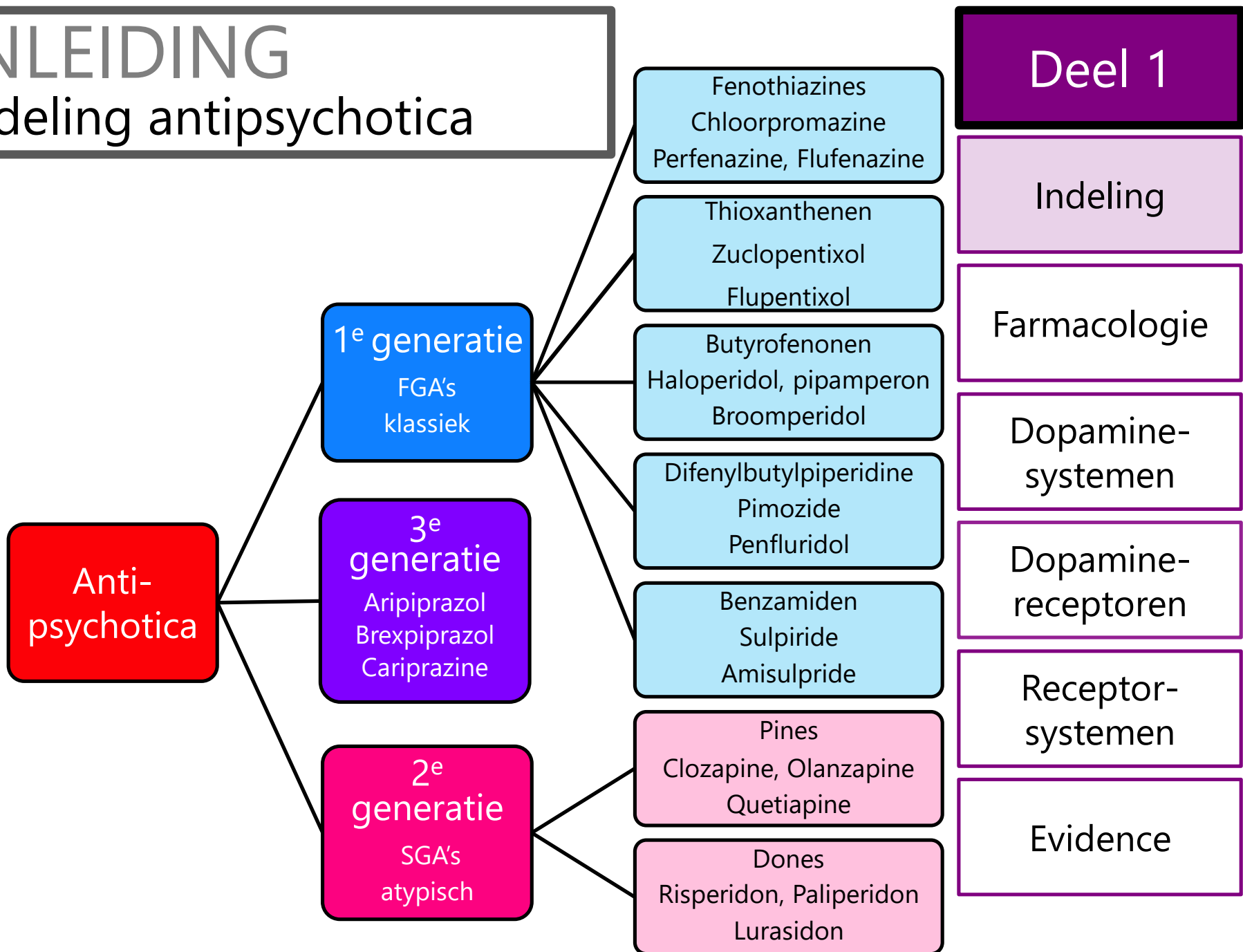
Dopamine-
receptoren

Receptor-
systemen

Evidence

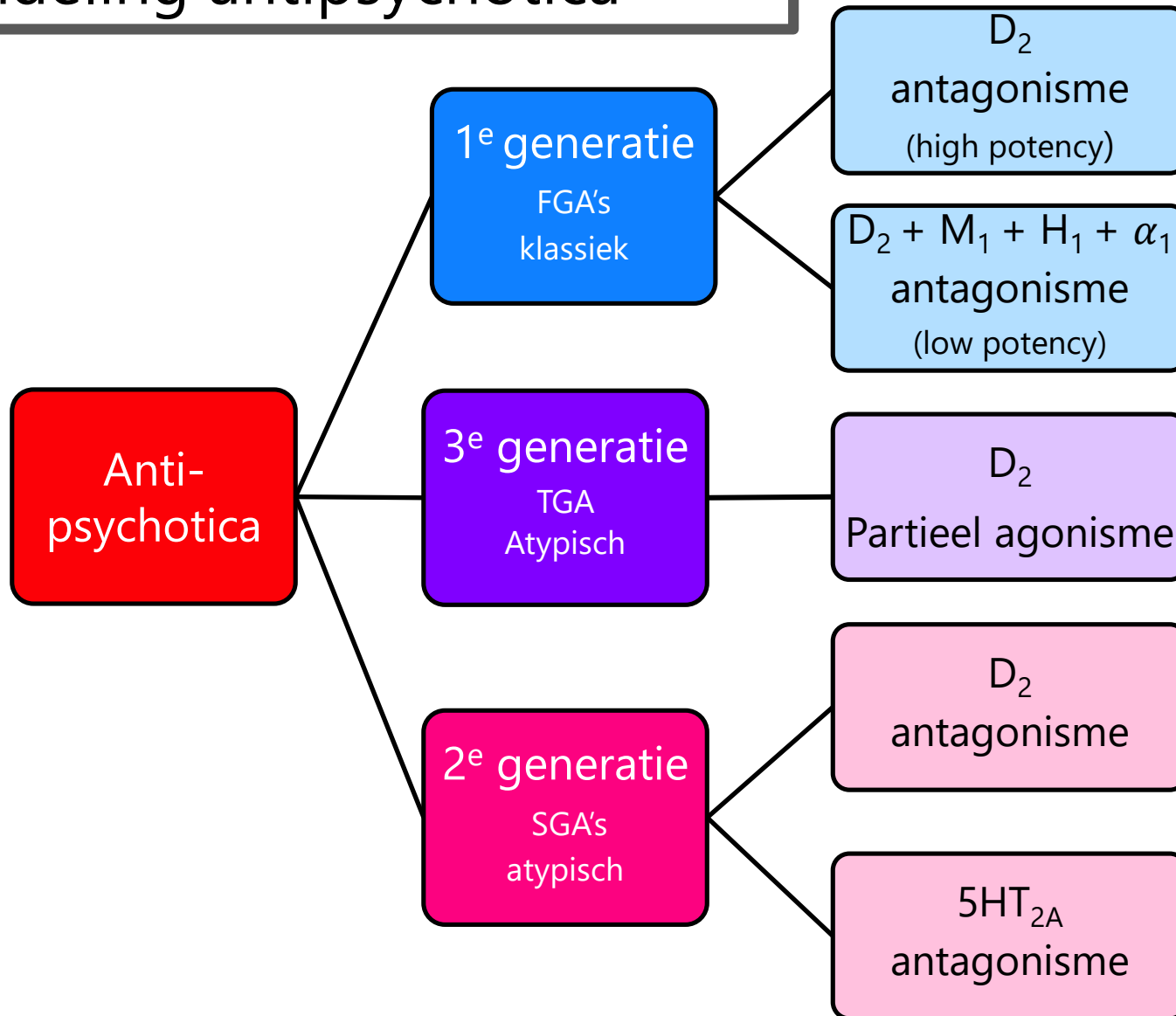
INLEIDING

Indeling antipsychotica



INLEIDING

Indeling antipsychotica



Deel 1

Indeling

Farmacologie

Dopamine-
systemen

Dopamine-
receptoren

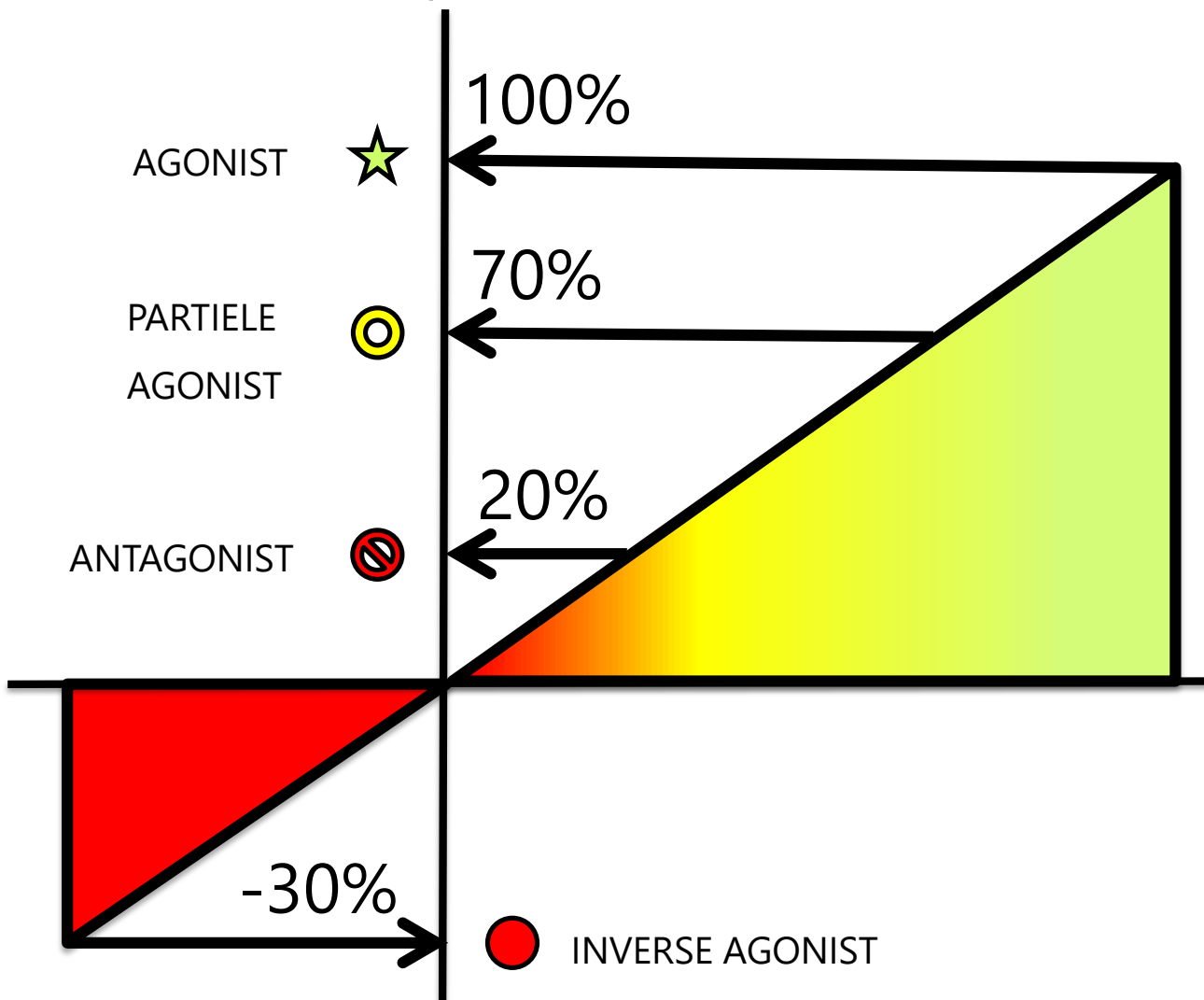
Receptor-
systemen

Evidence

INLEIDING

Farmacologie

Mate van receptoractivatie



Deel 1

Indeling

Farmacologie

Dopamine-
systemen

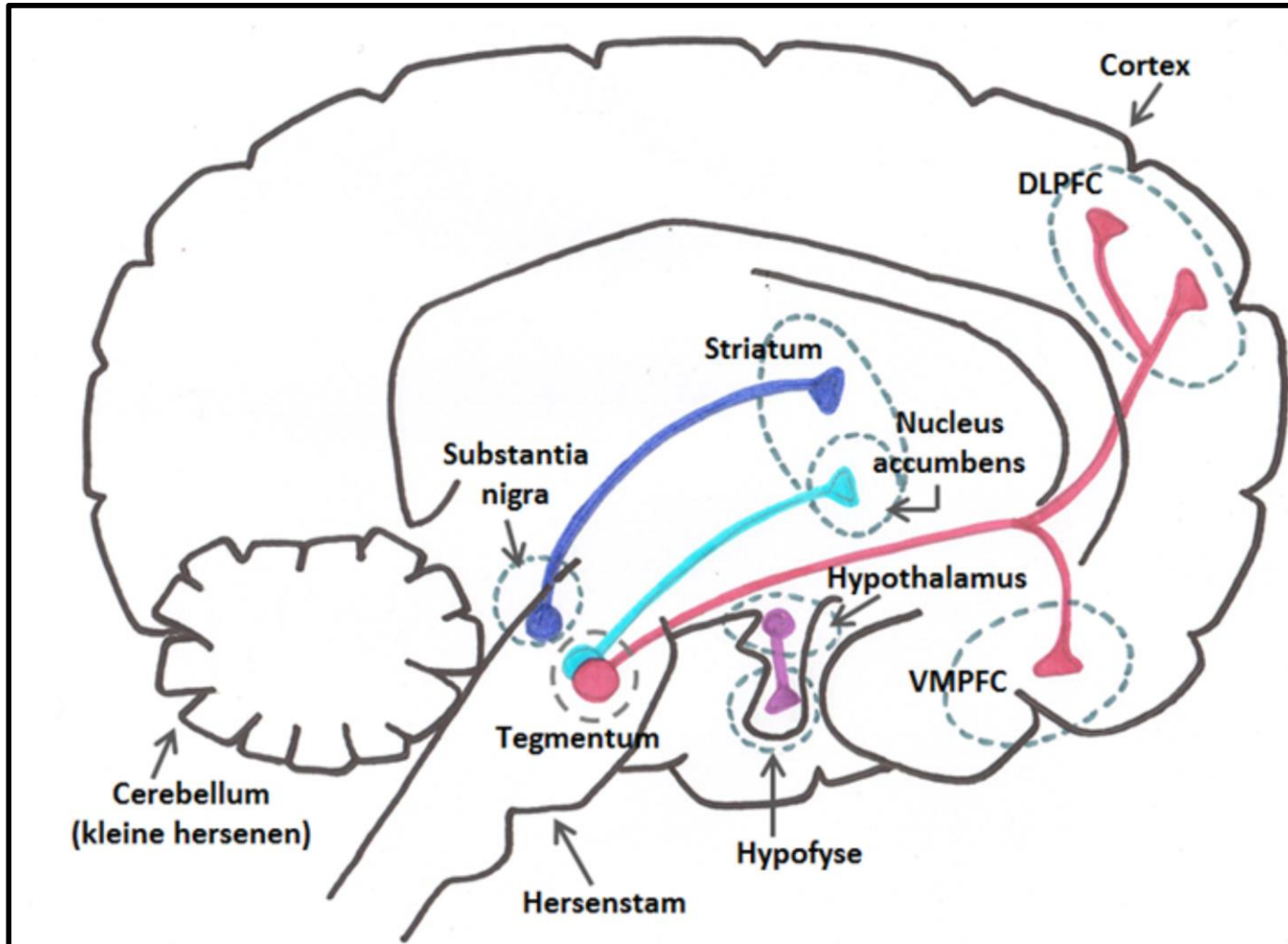
Dopamine-
receptoren

Receptor-
systemen

Evidence

INLEIDING

Dopaminesystemen



Deel 1

Indeling

Farmacologie

Dopamine-
systemen

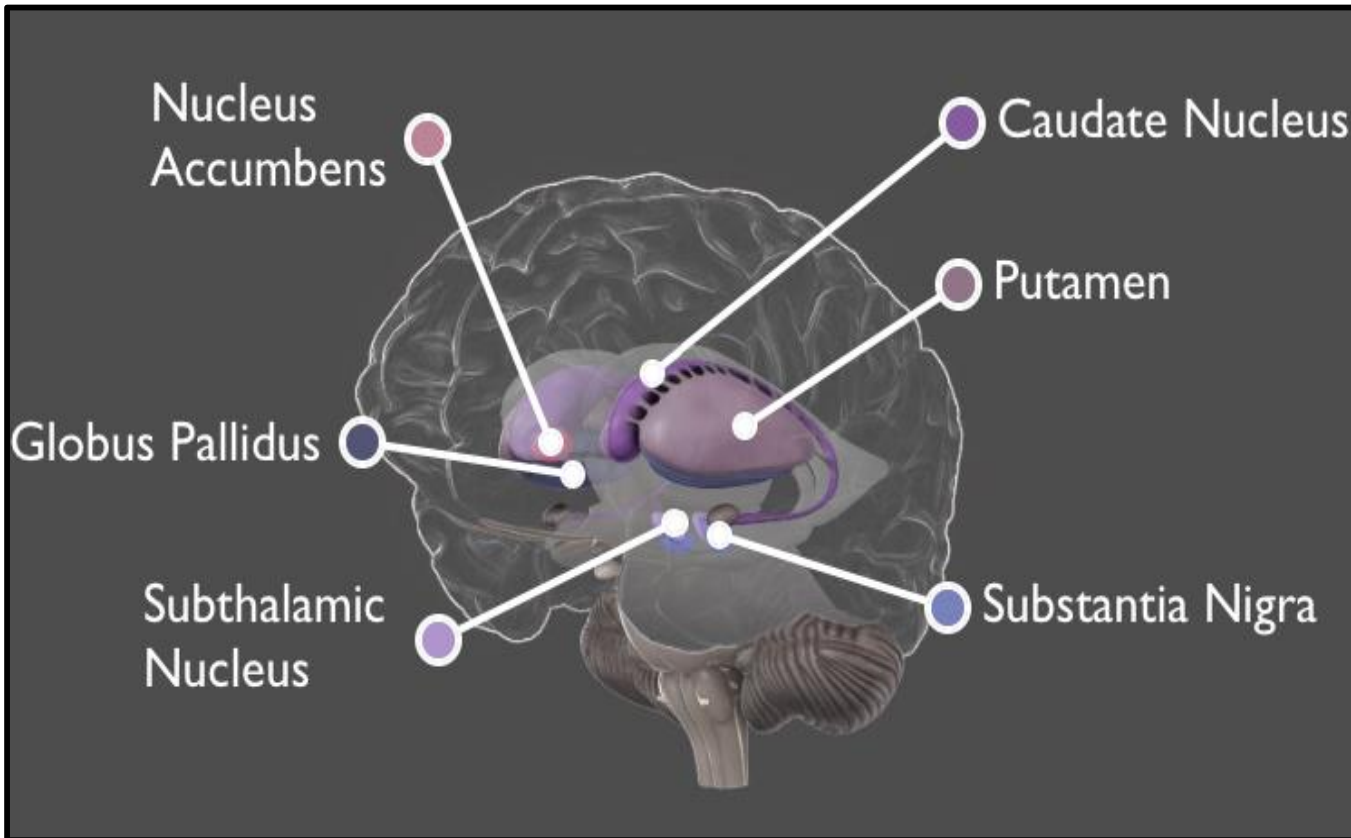
Dopamine-
receptoren

Receptor-
systemen

Evidence

INLEIDING

Basale ganglia



Deel 1

Indeling

Farmacologie

Dopamine-
systemen

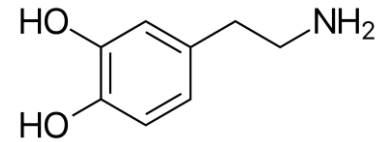
Dopamine-
receptoren

Receptor-
systemen

Evidence

INLEIDING

Metabolisme antipsychotica



Deel 1

Indeling

Farmacologie



Dopamine-
systemen

Dopamine-
receptoren

Receptor-
systemen

Evidence

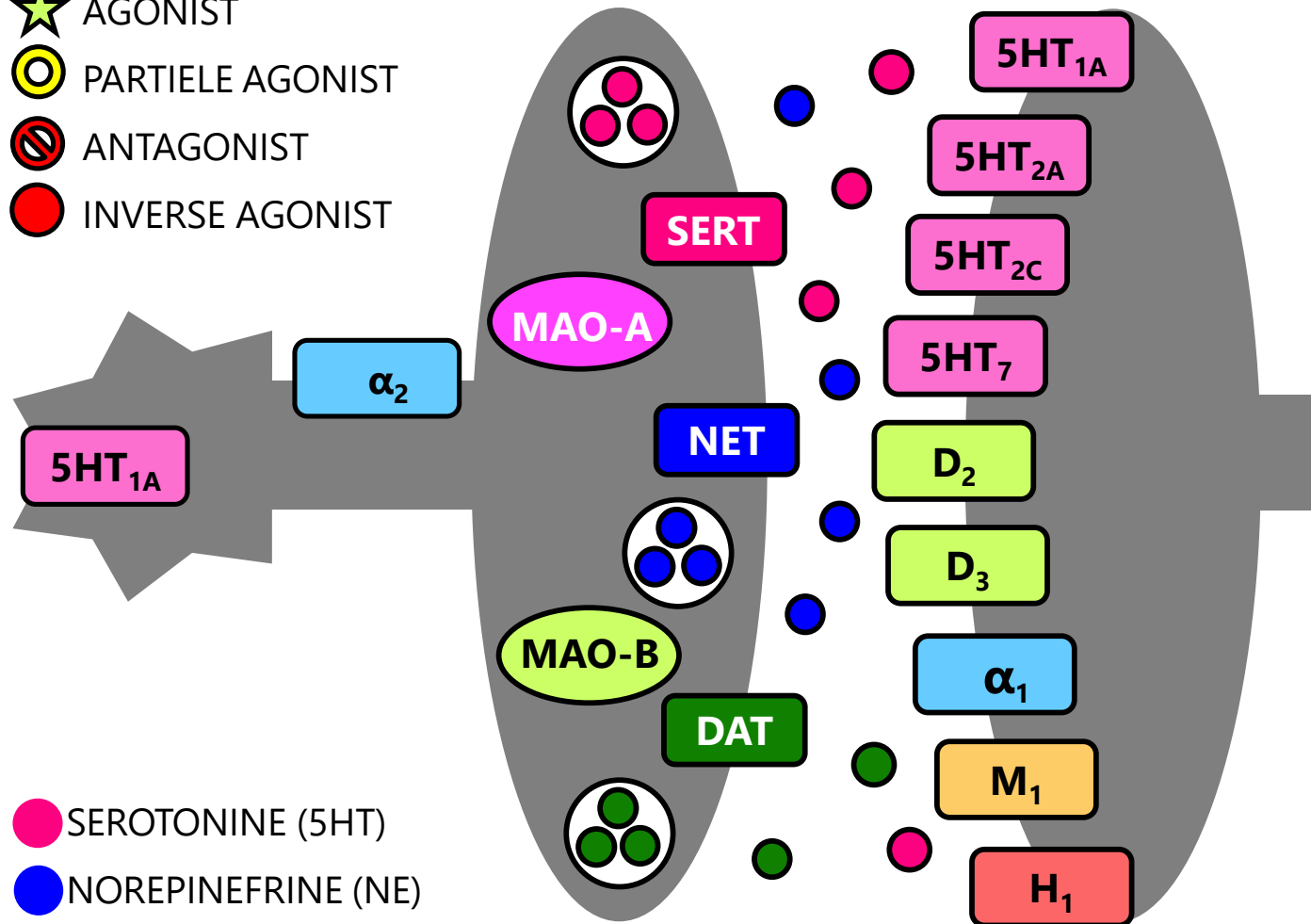
Aangepast naar CNS Drugs
(2013) 27:545-572

	LOCATIE			KLINISCHE RELEVANTIE
D ₁ post-synaptisch	PFC Nigrostriitaal Mesolimbisch Mesocorticaal	Desinhibitie dopaminerge neuronen	Locomotoriek Beloning	Reductie EPS Negatieve symptomen Werkgeheugen
D ₂ Pre/post-synaptisch	Mesolimbisch	Reductie positieve symptomen	Beloning	Antipsychotisch effect Anti-manisch effect
	Mesocorticaal Dorsolaterale PFC	Secundaire negatieve symptomen		Cognitieve disfunctie Anhedonie en apathie Initiatief/motivatieverlies
	Nigrostriitaal	EPS	Presynaptisch: afname locomotoriek	Dyskinesie EPS, parkinsonisme, MNS Aathisie
	Tubero-infundibulair	Hyperprolactinemie	Prolactine-daling	Gynaecomastie, galactorroe Amenorroe Seksuele disfunctie
D ₃ Pre/post-synaptisch	Limbisch systeem Tubero-infundibulair Nucleus accumbens	Minder negatieve symptomen? Hyperprolactinemie	Remming beloning Modulatie D ₂ -activiteit	Gynaecomastie, galactorroe Amenorroe Negatieve symptomen
D ₄ Pre/post-synaptisch	Frontale cortex Amygdala Hippocampus	Verbetering cognitie?	Hyperlocomotoriek Beloning	Versterking antipsychotische werking D2-blokkade?

INLEIDING

Receptoren

- ★ AGONIST
- PARTIELE AGONIST
- ⊘ ANTAGONIST
- INVERSE AGONIST



- SEROTONINE (5HT)
- NOREPINEFRINE (NE)
- DOPAMINE

Deel 1
Indeling
Farmacologie
Dopamine-systemen
Dopamine-receptoren
Receptor-systemen
Evidence

INLEIDING

Antagonistische effecten

 **5HT_{1A}**


Betere cognitie (postsynaptisch), minder EPS

 **5HT_{2A}**


Antidepressief, minder EPS, sedatie, langere diepe slaap

 **5HT_{2C}**

Meer eetlust
pro-cognitief? Minder negatieve symptomen?

 **5HT₇**

Pro-cognitief, antipsychotisch? antidepressief?
Anxiolyse?

 **α_1**

Perifeer: orthostase
Centraal: sedatie, antipsychotisch? minder EPS?

 **M₁**

Perifeer: visusverlaging, obstipatie, urineretentie
Centraal: verminderde cognitie

 **H₁**

Sufheid, betere slaap, gewichtstoename

Deel 1

Indeling

Farmacologie

Dopamine-
systemen

Dopamine-
receptoren

Receptor-
systemen

Evidence

INLEIDING

Agonistische effecten

★ 5HT _{1A}	Presynaptisch: antidepressief & anxiolytisch, minder EPS, pro-cognitief?
★ 5HT _{2A}	Activatie GABA-erge neuronen, minder Ach en glutamaat
★ 5HT _{2c}	Remmen dopamine release nucleus accumbens en cortex
★ 5HT ₇	?
★ α ₁	Verhoogde alertheid, bloeddrukstijging
★ M ₁	Verbeterde cognitie?
★ H ₁	Circadiaan ritme, autonome processen

Deel 1

Indeling

Farmacologie

Dopamine-
systemen

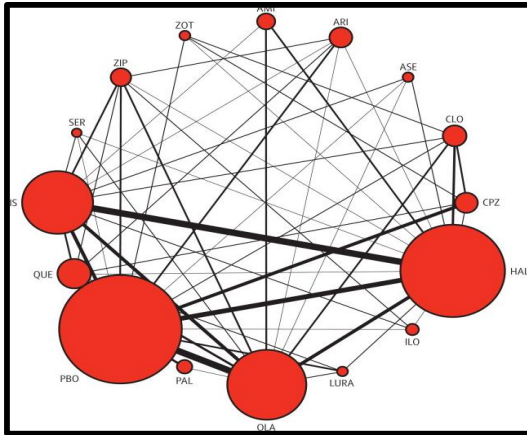
Dopamine-
receptoren

Receptor-
systemen

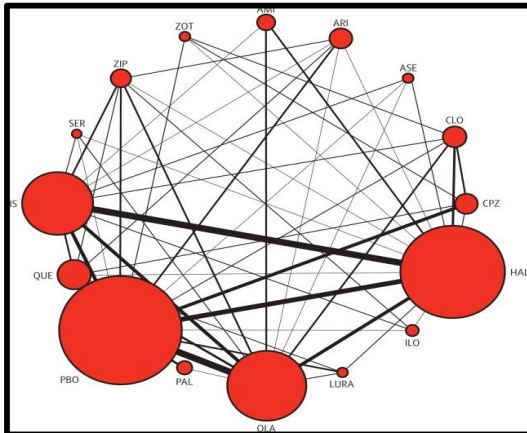
Evidence

INLEIDING

Effectiviteit en uitval



Effectiviteit:
SMD in Positive and
Negative Symptom
Scale (PANSS)



Verdraagbaarheid:
uitval door any
cause

Deel 1

Indeling

Farmacologie

Dopamine-
systemen

Dopamine-
receptoren

Receptor-
systemen

Evidence

INLEIDING

Effectiviteit

Deel 1

Indeling

Farmacologie

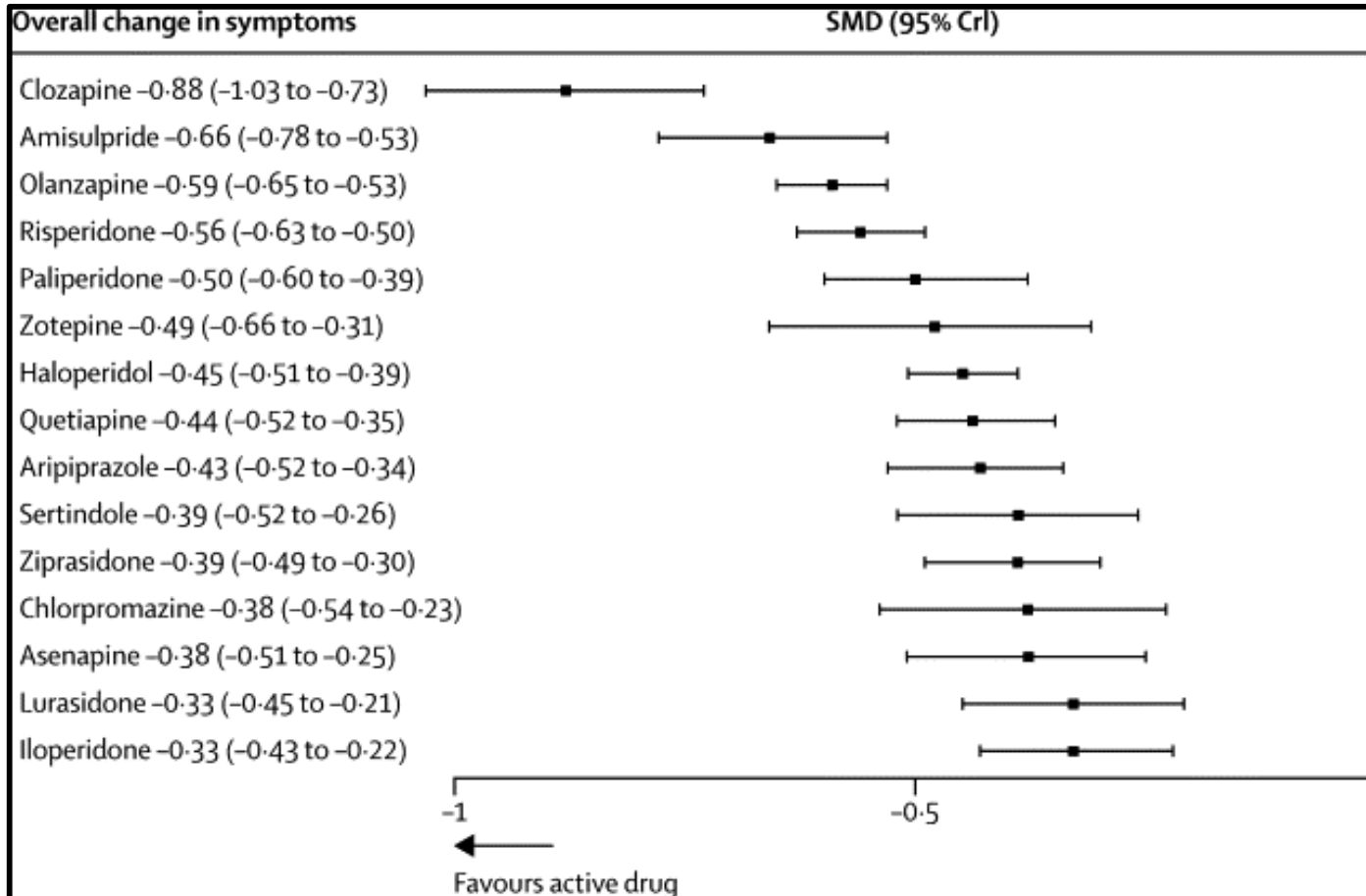
Dopamine-
systemen

Dopamine-
receptoren

Receptor-
systemen

Evidence

All studies versus placebo



INLEIDING

All-cause discontinuation

Deel 1

Indeling

Farmacologie

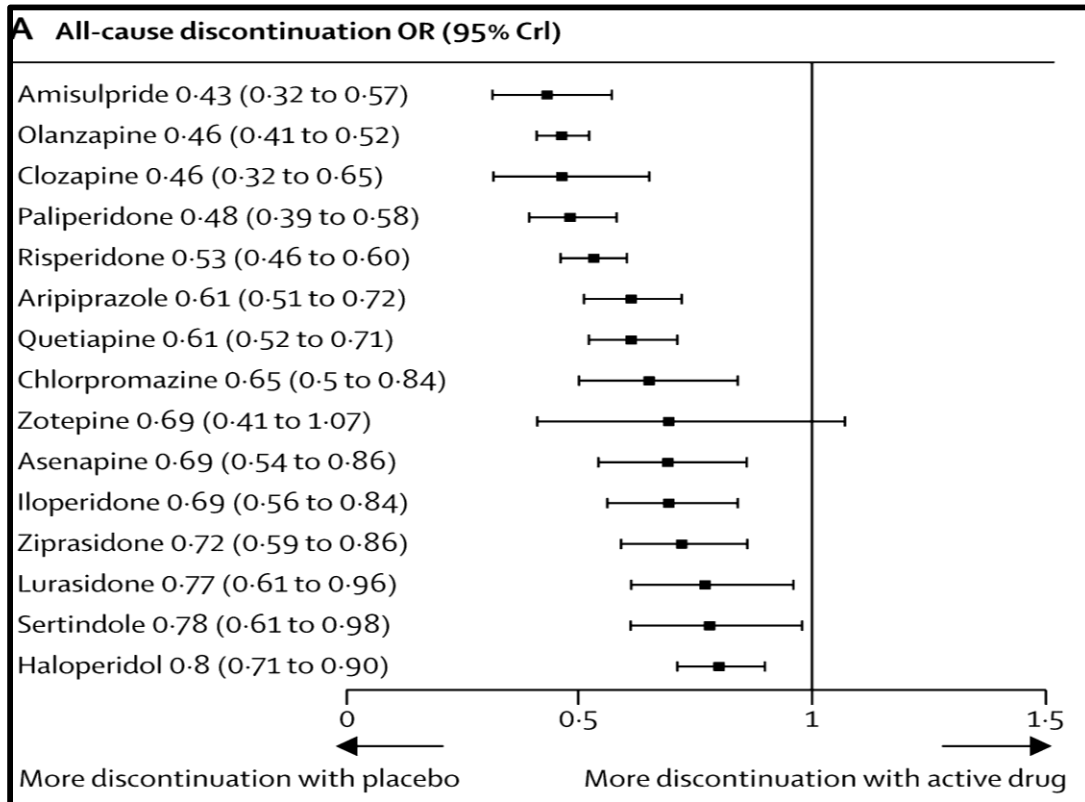
Dopamine-
systemen

Dopamine-
receptoren

Receptor-
systemen

Evidence

All studies versus placebo



DEEL 2 FARMACOLOGIE

Deel 2

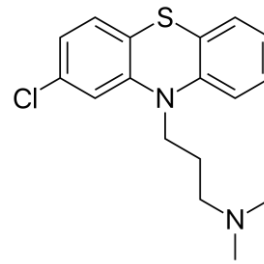
Eerste
generatie (FGA)

Tweede
generatie (SGA)

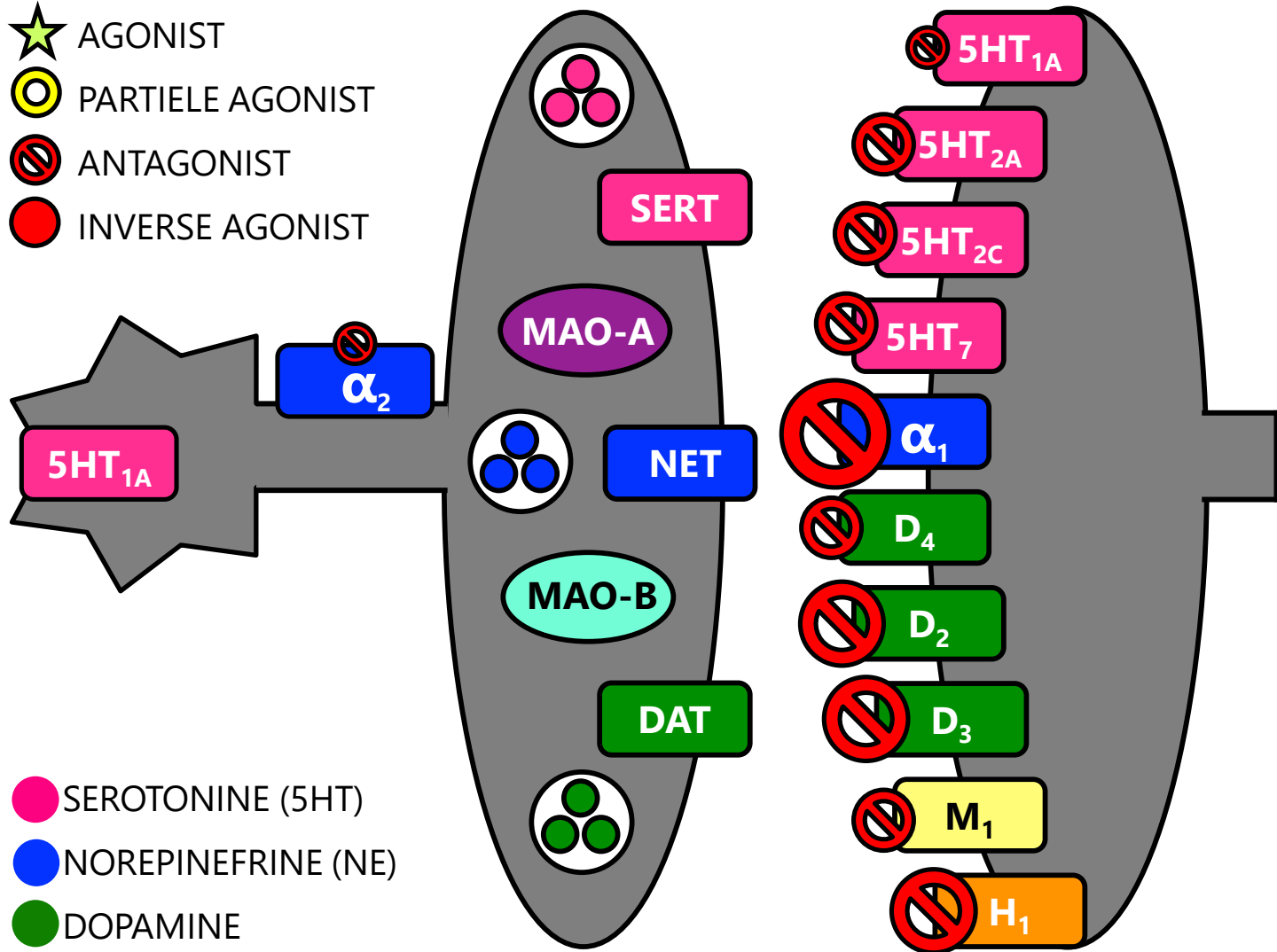
Derde
generatie (TGA)

FARMACOLOGIE

Chloorpromazine



- ★ AGONIST
- PARTIELE AGONIST
- ⊘ ANTAGONIST
- INVERSE AGONIST



- SEROTONINE (5HT)
- NOREPINEFRINE (NE)
- DOPAMINE

Deel 2

Eerste generatie (FGA)

Fenothiazines

Thioxanthenen

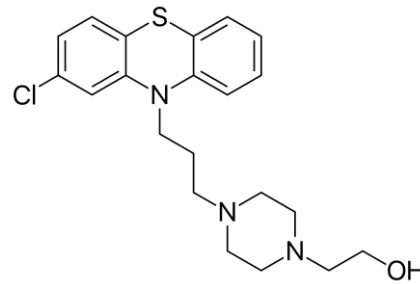
Butyrofenonen

Difenylbutylpiperidines

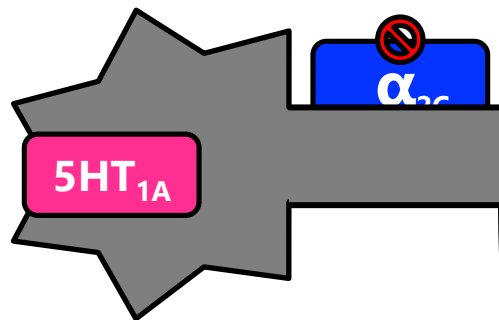
Benzamiden

FARMACOLOGIE

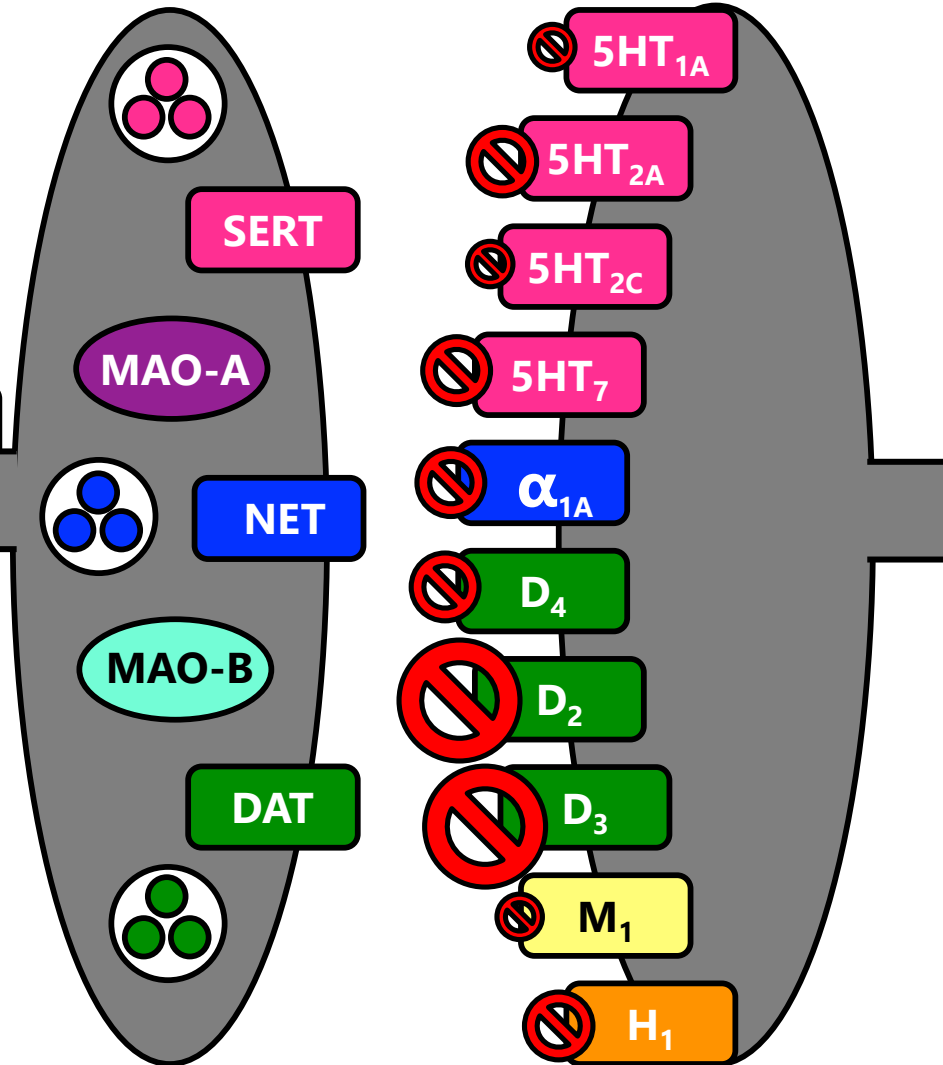
Perfenazine



- ★ AGONIST
- PARTIELE AGONIST
- ⊘ ANTAGONIST
- INVERSE AGONIST



- SEROTONINE (5HT)
- NOREPINEFRINE (NE)
- DOPAMINE



Deel 2

Eerste generatie (FGA)

Fenothiazines

Thioxanthenen

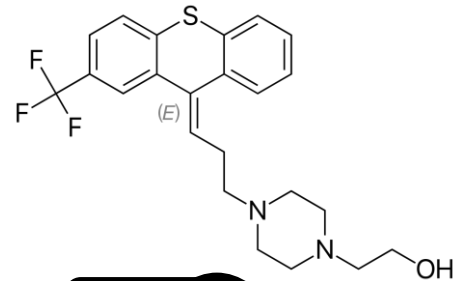
Butyrofenonen

Difenylbutylpiperidines

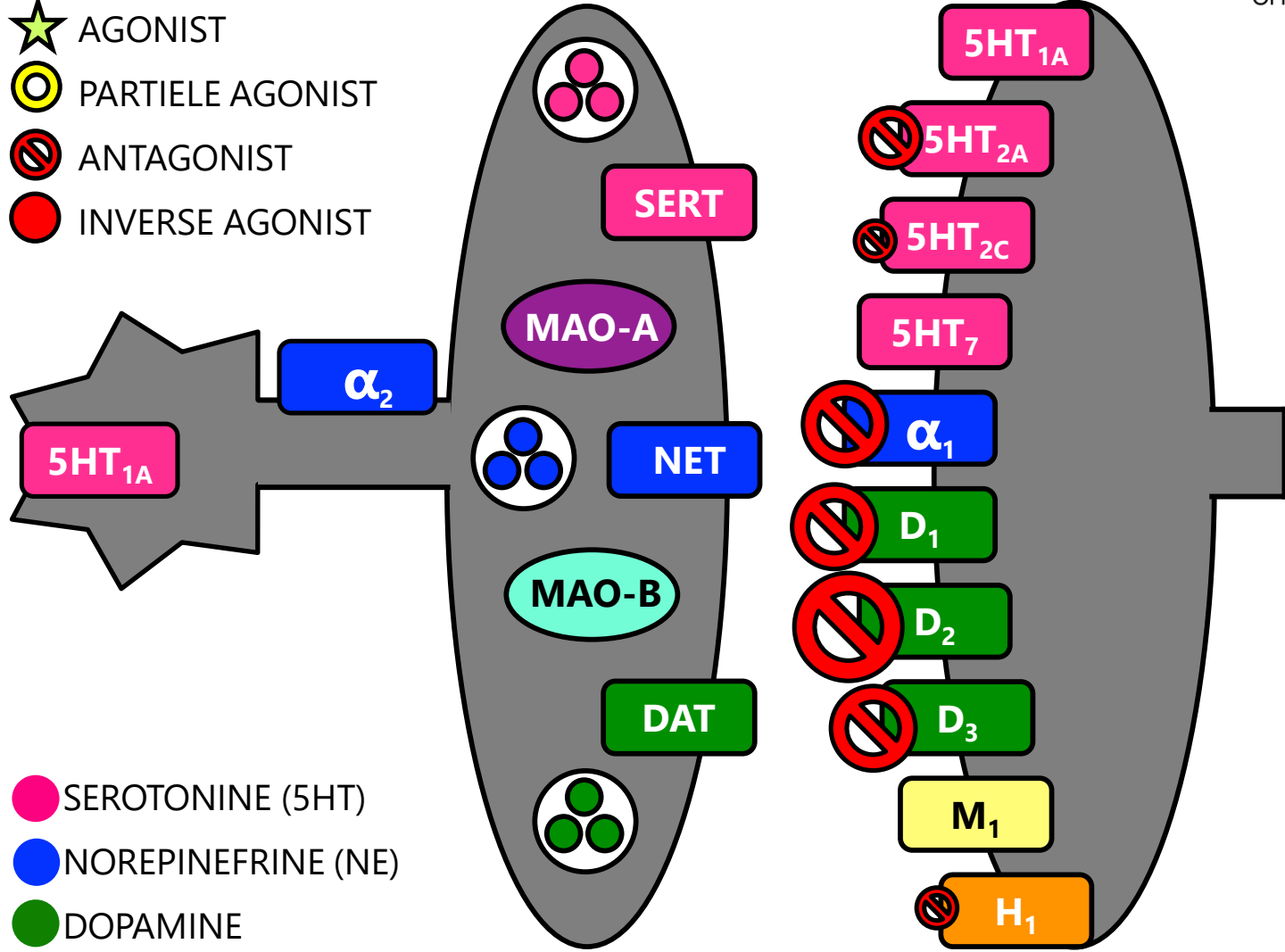
Benzamiden

FARMACOLOGIE

Flupentixol



- ★ AGONIST
- PARTIELE AGONIST
- ⊘ ANTAGONIST
- INVERSE AGONIST



- SEROTONINE (5HT)
- NOREPINEFRINE (NE)
- DOPAMINE

Deel 2

Eerste generatie (FGA)

Fenothiazines

Thioxanthenen

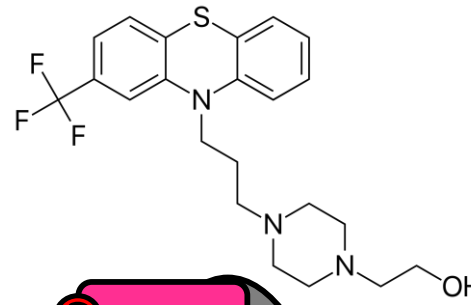
Butyrofenonen

Difenylbutylpiperidines

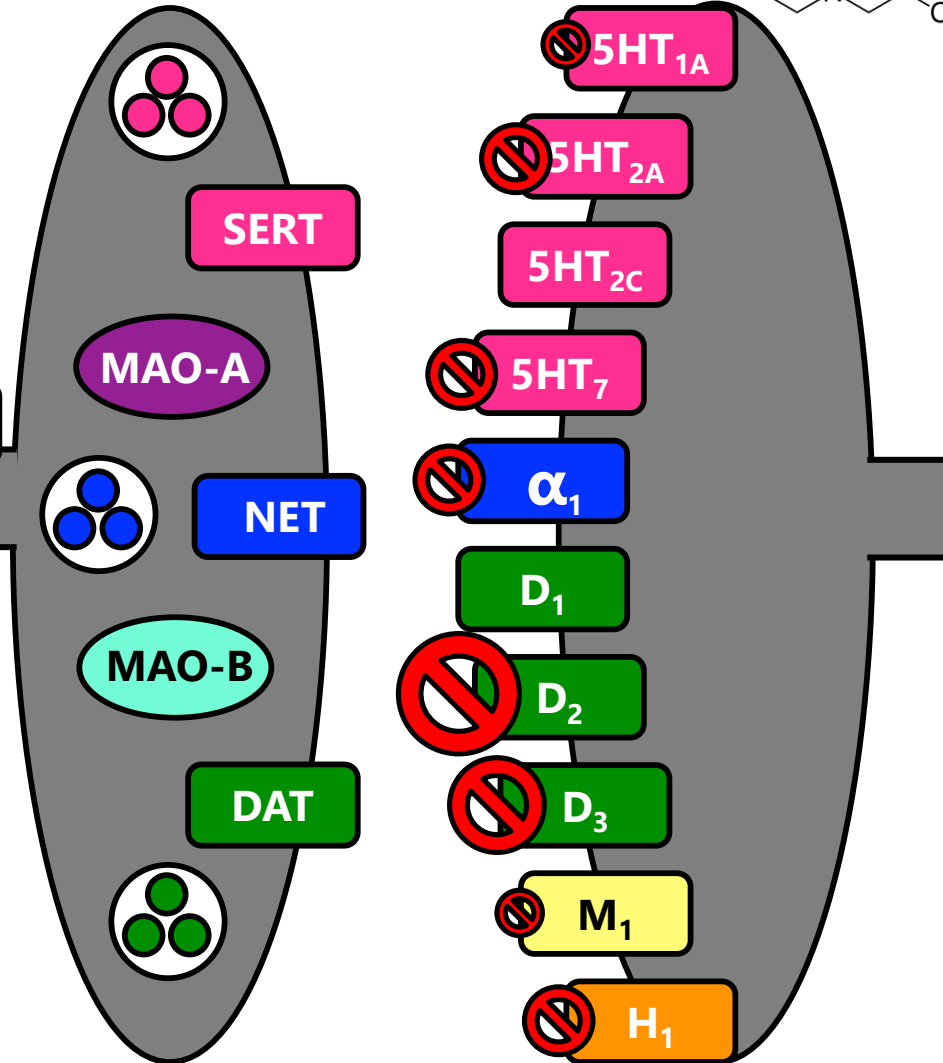
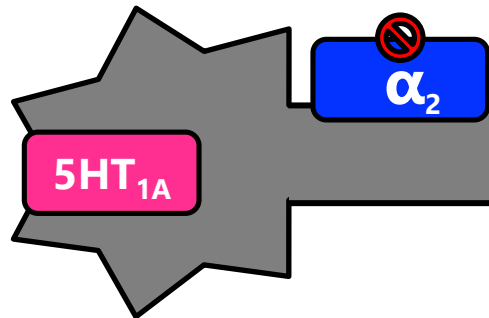
Benzamiden

FARMACOLOGIE

Flufenazine



- AGONIST
- PARTIELE AGONIST
- ANTAGONIST
- INVERSE AGONIST



- SEROTONINE (5HT)
- NOREPINEFRINE (NE)
- DOPAMINE

Deel 2

Eerste generatie (FGA)

Fenothiazines

Thioxanthenen

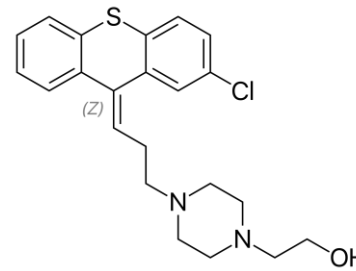
Butyrofenonen

Difenylbutylpiperidines

Benzamiden

FARMACOLOGIE

Zuclopentixol



Deel 2

Eerste generatie (FGA)

Fenothiazines

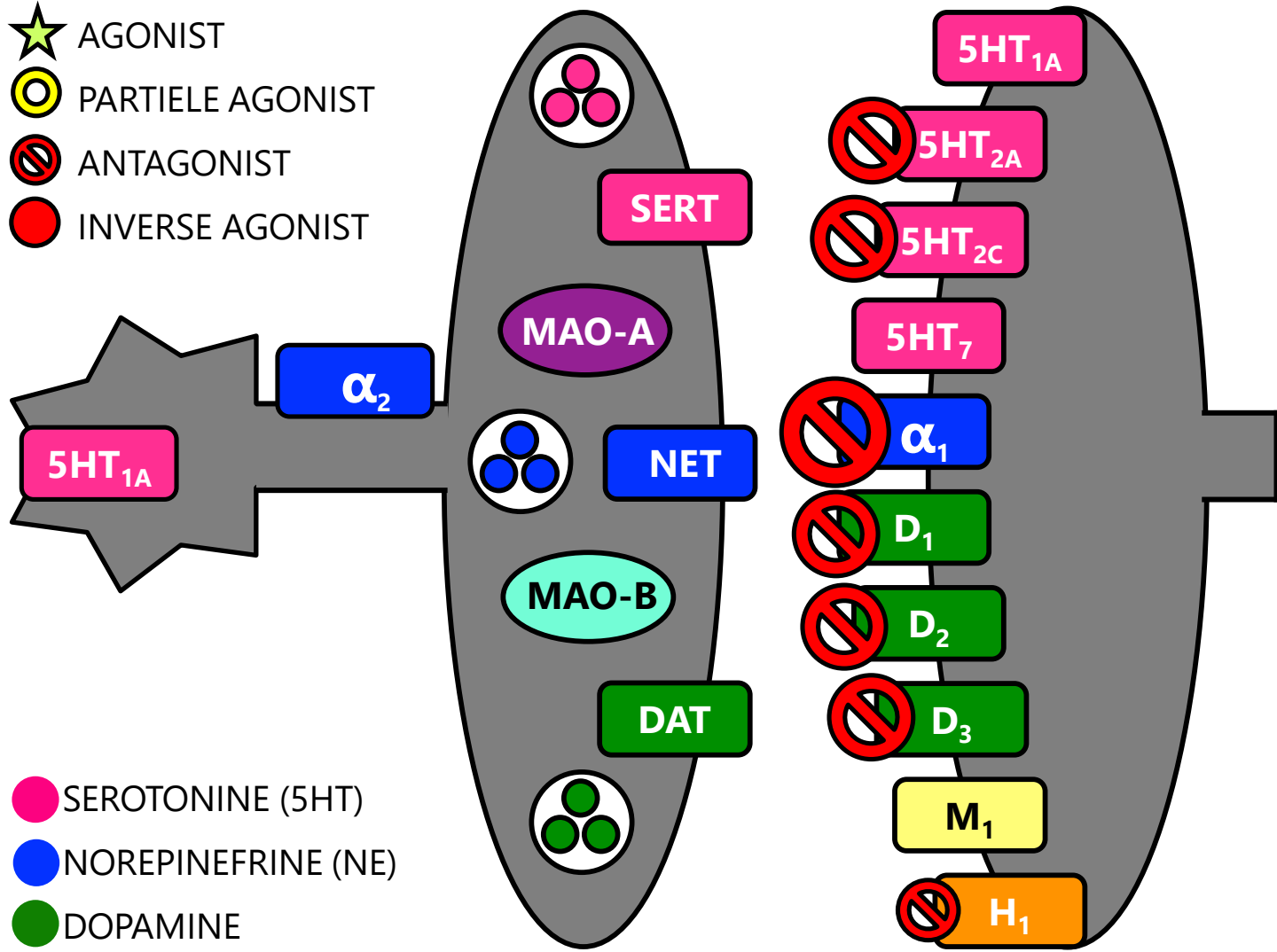
Thioxanthenen

Butyrofenonen

Difenylbutylpiperidines

Benzamiden

- ★ AGONIST
- PARTIELE AGONIST
- ⊘ ANTAGONIST
- INVERSE AGONIST



- SEROTONINE (5HT)
- NOREPINEFRINE (NE)
- DOPAMINE

FARMACOLOGIE

Flupentixol en zuclopentixol

INDICATIES



Schizofrenie, psychose, manie
Ernstige vormen van opwinding en angst
In trials antidepressief en anxiolytisch

VOOR- DELEN



Zeer hoge affiniteit voor D_1
< 25 mg flupentixol: niet sederend
Flupentixol: lange $t_{1/2}$: 1 dd doseren
Beide als depot beschikbaar

NADELEN



Zuclopentixol sederender dan flupentixol
Niet anticholinerg: relatief veel EPS
Zuclopentixol: cave CYP2D6-polymorfismen

Deel 2

Eerste
generatie (FGA)

Fenothiazines

Thioxanthenen

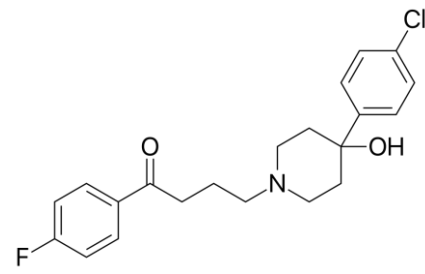
Butyrofenonen





Difenylbutyl-
piperidines

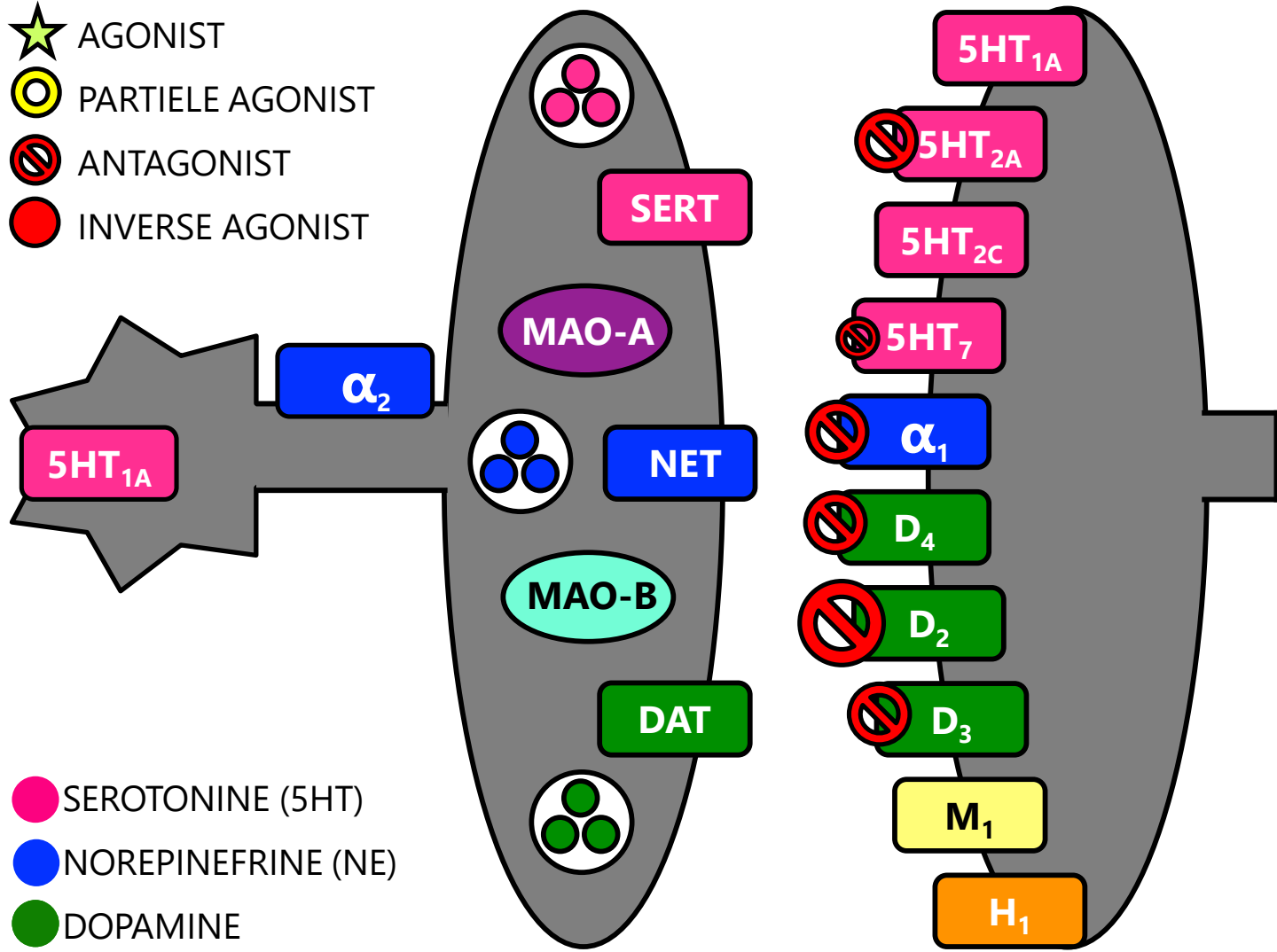
Benzamiden




FARMACOLOGIE

Haloperidol



-  AGONIST
-  PARTIELE AGONIST
-  ANTAGONIST
-  INVERSE AGONIST



-  SEROTONINE (5HT)
-  NOREPINEFRINE (NE)
-  DOPAMINE

Deel 2

Eerste generatie (FGA)

Fenothiazines

Thioxanthenen

Butyrofenonen

Difenylbutyl-piperidines

Benzamiden

FARMACOLOGIE

Haloperidol

Deel 2

INDICATIES



Schizofrenie, psychose, delier, manie, agressie bij dementie en autisme, ticstoornissen
Off label: palliatieve misselijkheid, braken, ileus, delier, verwardheid door opioïd, TR OCS

VOORDELEN



High-potency: weinig M_1 , H_1 , α_1 affiniteit¹
Weinig anticholinerge bijwerkingen^{1,2}
Weinig sedatie en metabole problemen^{1,2}
Zeker t.o.v. LP-FGA³

NADELEN



Hoog risico op EPS^{2,3} en tardieve dyskinesie
Iets minder acathisie versus andere HP-FGA³
Meer EPS t.o.v. LP-FGA's³
Verergering negatieve symptomen?

Eerste generatie (FGA)

Fenothiazines

Thioxanthenen

Butyrofenonen

Difenylbutylpiperidines

Benzamiden

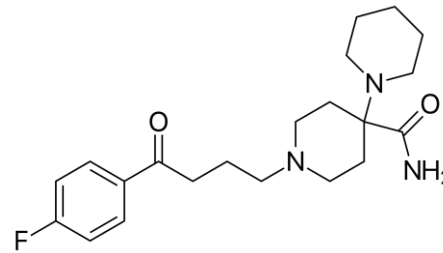
³Dold M, et al. Cochrane Dat Syst Rev. 2015; CD009831.

²Adams CE, et al. Cochrane Dat Syst Rev. 2013; CD003082.

¹Tardy M, et al. Cochrane Dat Syst Rev. 2014; CD009268.

FARMACOLOGIE

Pipamperon



Deel 2

Eerste generatie (FGA)

Fenothiazines

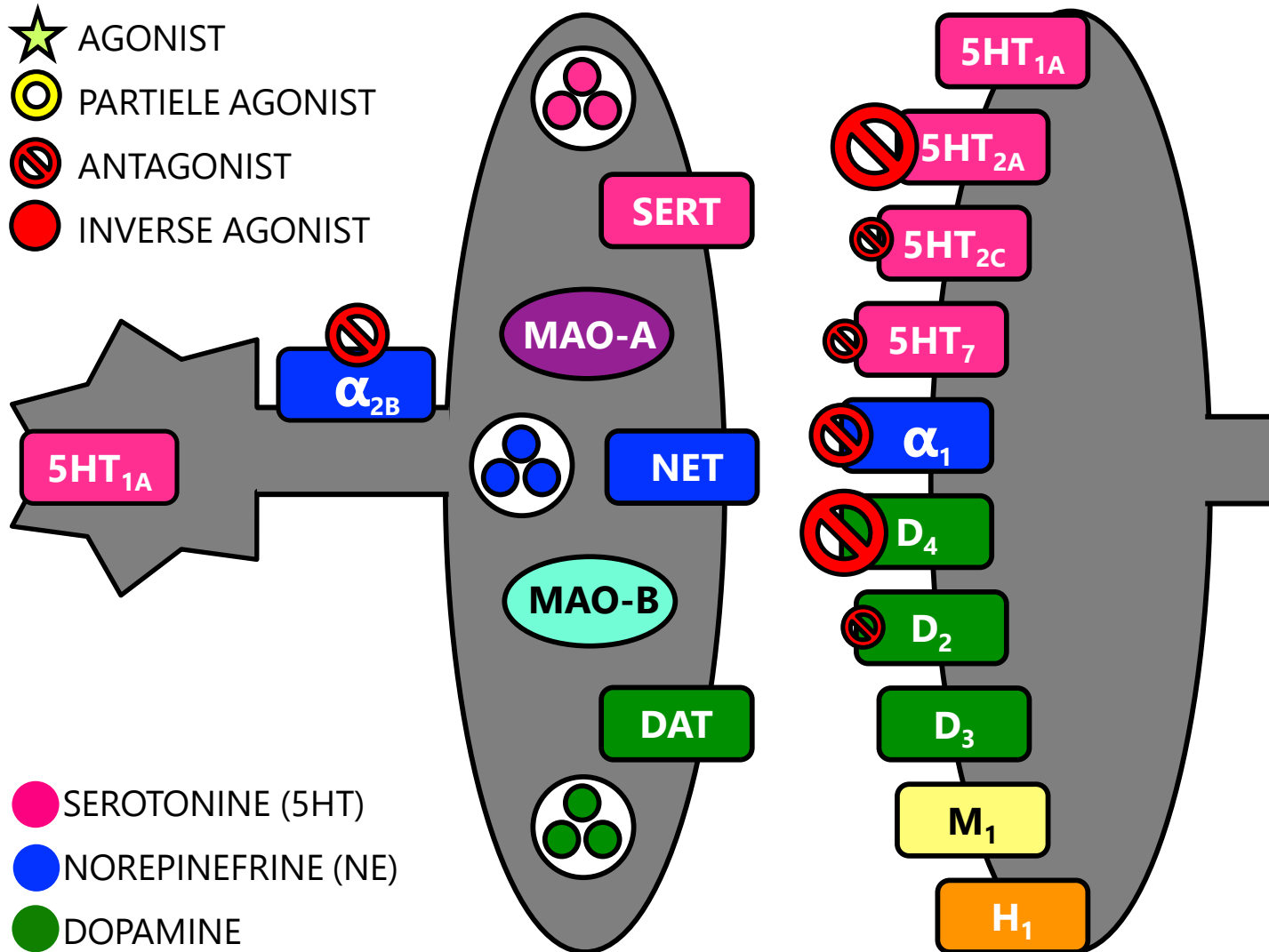
Thioxanthenen

Butyrofenonen

Difenylbutylpiperidines

Benzamiden

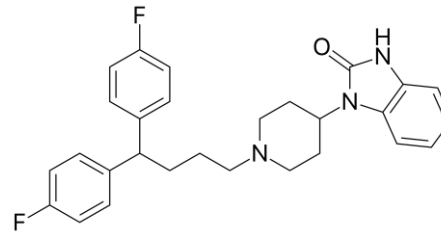
- ★ AGONIST
- PARTIELE AGONIST
- ⊘ ANTAGONIST
- INVERSE AGONIST







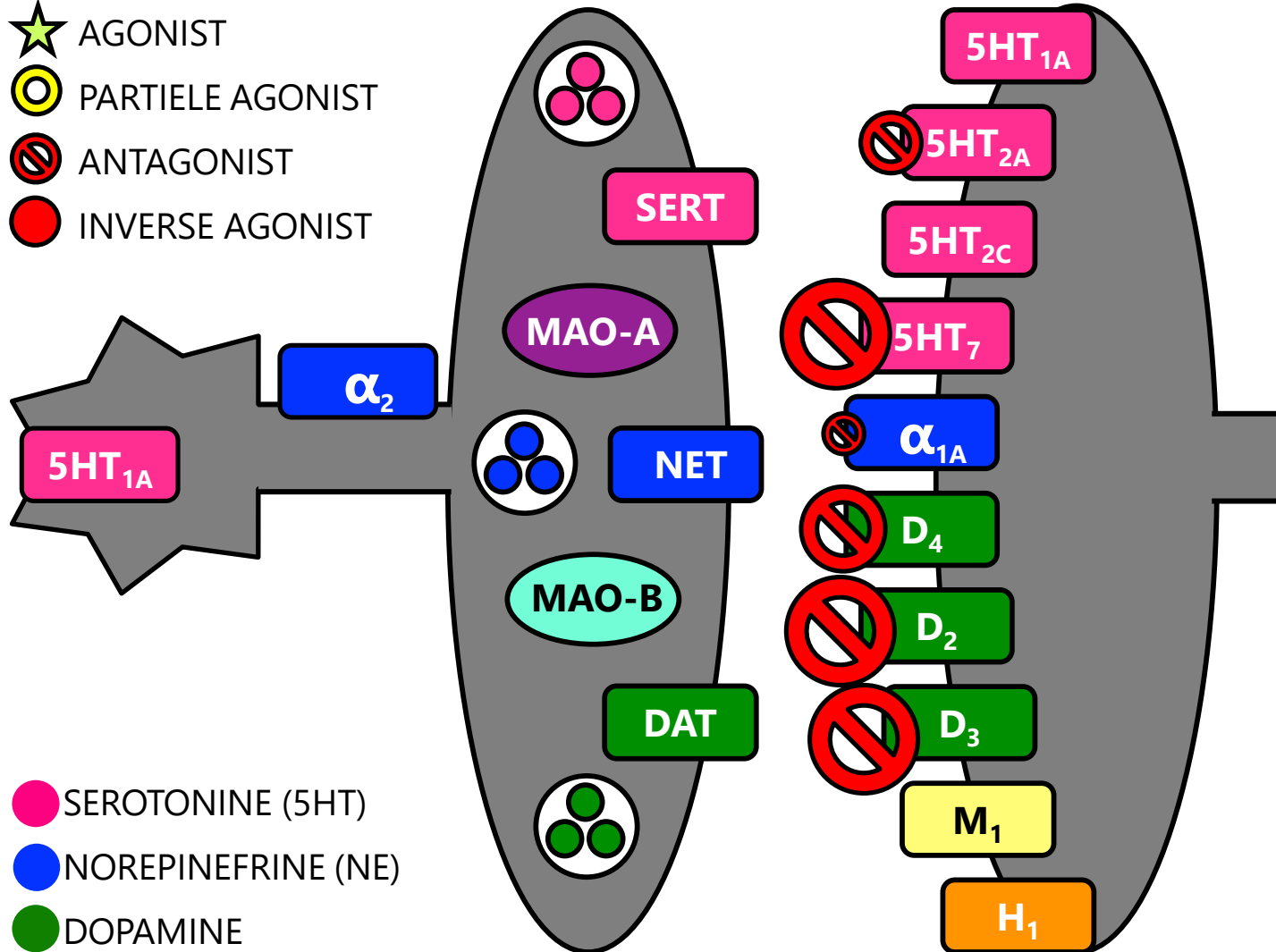
- SEROTONINE (5HT)
- NOREPINEFRINE (NE)
- DOPAMINE

FARMACOLOGIE

Pimozide



-  AGONIST
-  PARTIELE AGONIST
-  ANTAGONIST
-  INVERSE AGONIST



Deel 2

Eerste generatie (FGA)

Fenothiazines

Thioxanthenen

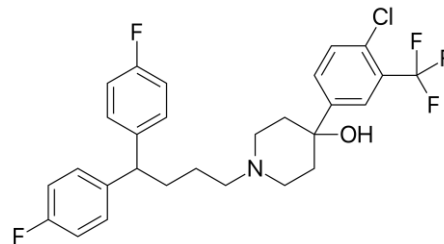
Butyrofenonen

Difenylbutyl-piperidines

Benzamiden

FARMACOLOGIE

Penfluridol



Deel 2

Eerste generatie (FGA)

Fenothiazines





Thioxanthenen

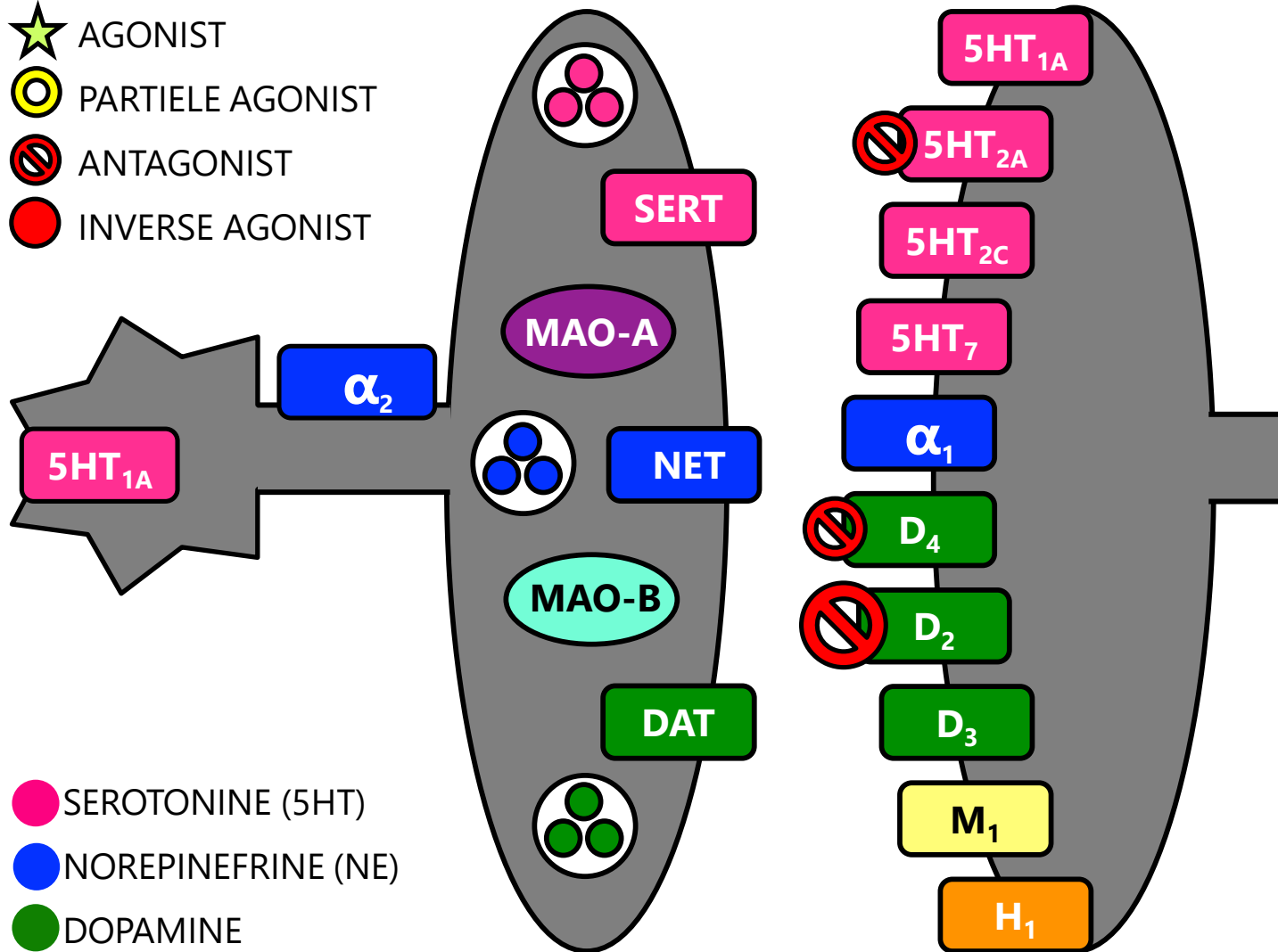
Butyrofenonen




Difenylbutylpiperidines

Benzamiden

National Institute of Mental Health. PDSD Ki Database

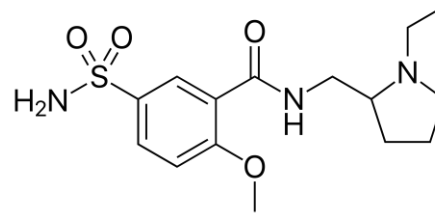
-  AGONIST
-  PARTIELE AGONIST
-  ANTAGONIST
-  INVERSE AGONIST



-  SEROTONINE (5HT)
-  NOREPINEFRINE (NE)
-  DOPAMINE

FARMACOLOGIE

Sulpiride



Deel 2

Eerste generatie (FGA)

Fenothiazines

Thioxanthenen

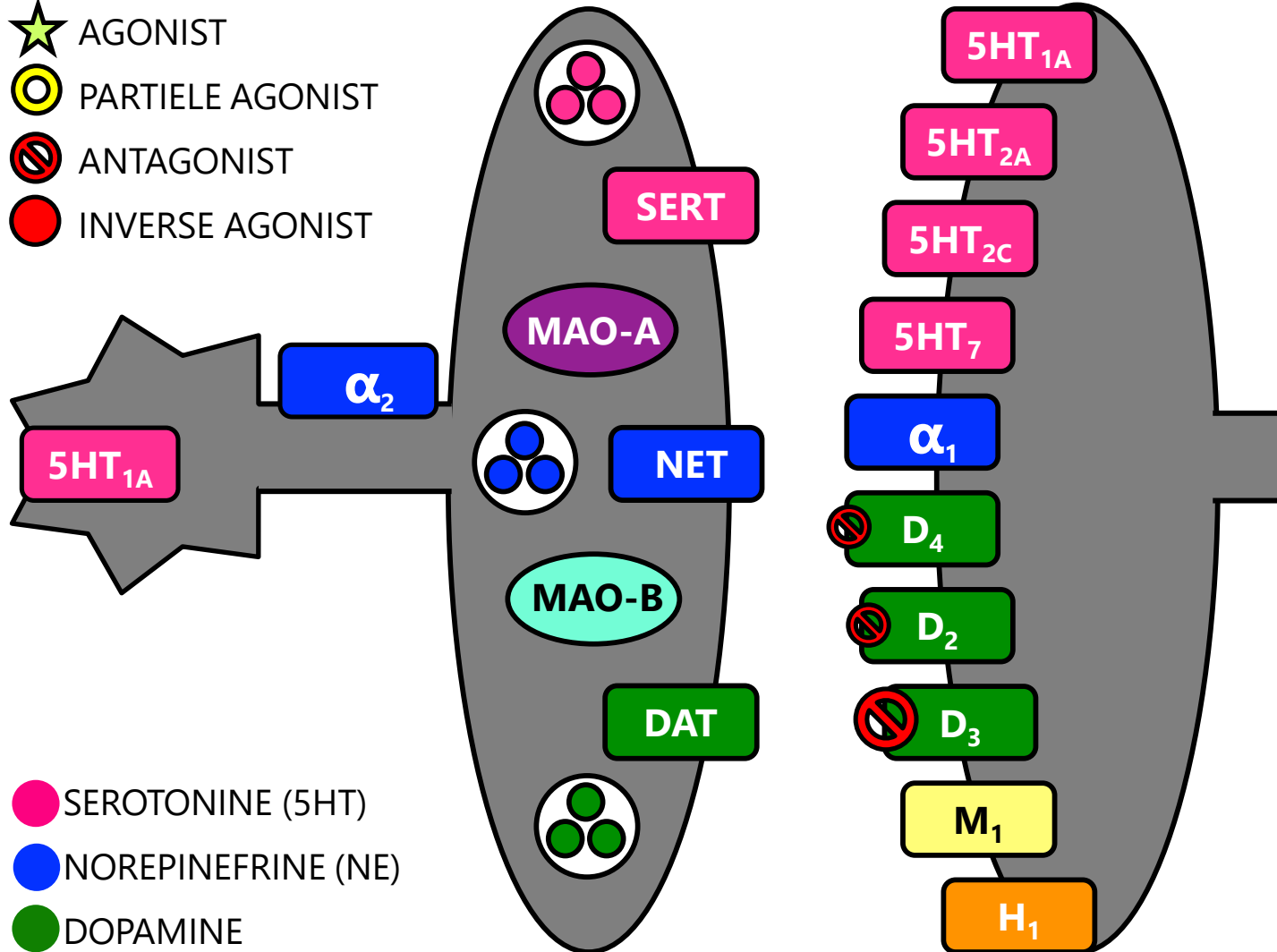
Butyrofenonen

Difenylbutylpiperidines

Benzamiden

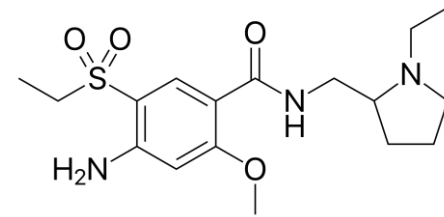
CNS Drugs (2013) 27:545-572

- ★ AGONIST
- PARTIELE AGONIST
- ⊘ ANTAGONIST
- INVERSE AGONIST



FARMACOLOGIE

Amisulpride



Deel 2

Eerste generatie (FGA)

Fenothiazines

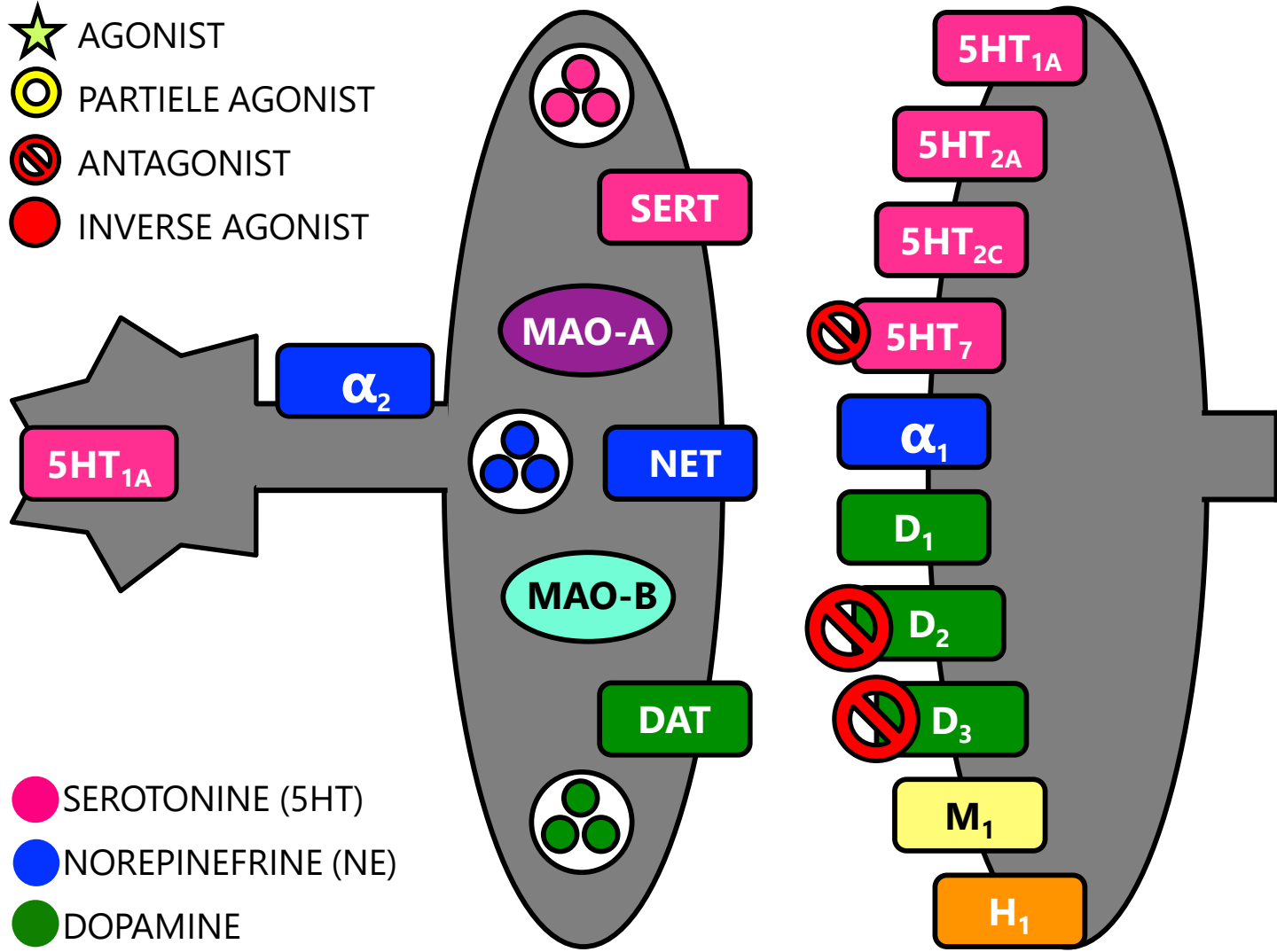
Thioxanthenen

Butyrofenonen

Difenylbutylpiperidines

Benzamiden

- ★ AGONIST
- PARTIELE AGONIST
- ⊘ ANTAGONIST
- INVERSE AGONIST



FARMACOLOGIE

Amisulpride, sulpiride

Deel 2

EFFECTIVITEIT



Amisulpride: schizofrenie
Lage dosis: pre-D₂/D₃ hoge dosis: post-s D₂
Sulpiride: psychose, manie, vertigo
Sulpiride: minder goed onderbouwd⁴

Eerste generatie (FGA)

Fenothiazines

Thioxanthenen

VOORDELEN



Beide farmacologisch relatief 'schoon'
Amisulpride: goede effectiviteitspapieren^{1,3}
Amisulpride: effect op negatieve symptomen²
Mogelijk antidepressief⁴

Butyrofenonen

Difenylbutylpiperidines

NADELEN



Beide: hoog risico QT-verlenging/TdP³
Veel hyperprolactinemie
Beide: relatief duur
Meer EPS dan meeste atypische middelen

Benzamiden

⁴ Wang J et al. Cochrane Dat Syst Rev. 2014; CD007811

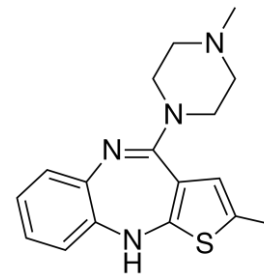
³Lancet. 2013; 382:951-62.
⁴Lancet 2009; 373: 31-41.





²Eur Arch Psych Clin Neurosci. 2018;268(7):625-639.

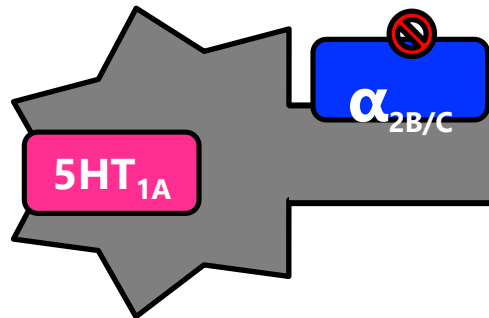
¹Komossa K, et al. Cochrane Dat Syst Rev. 2010.CD006624.




FARMACOLOGIE

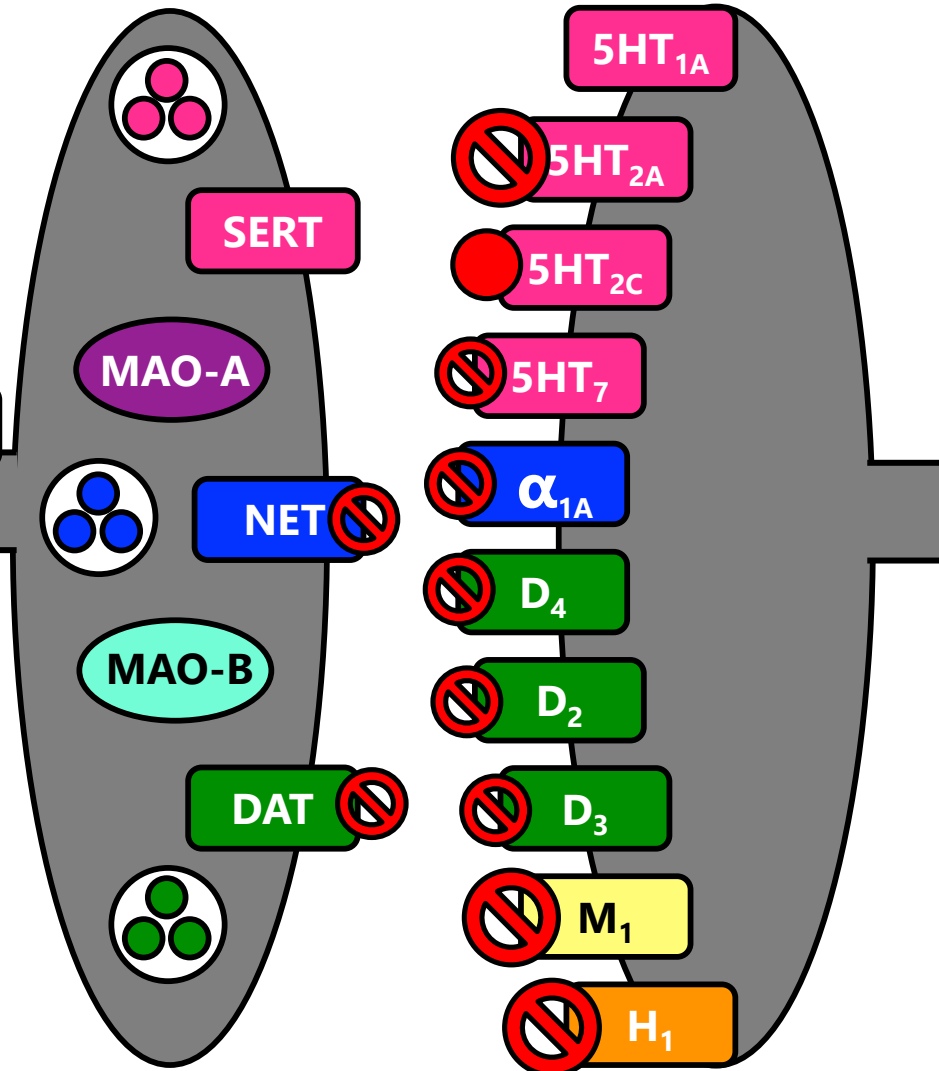
Olanzapine



-  AGONIST
-  PARTIELE AGONIST
-  ANTAGONIST
-  INVERSE AGONIST



-  SEROTONINE (5HT)
-  NOREPINEFRINE (NE)
-  DOPAMINE



Deel 2

Tweede generatie (SGA)

Pines

Dones

FARMACOLOGIE

Olanzapine

Deel 2

Tweede generatie (SGA)

Pines

Dones

Phenylindol

EFFECTIVITEIT



Psychosen, manische episoden
Off-label: bipolaire depressie, TRD, delier, PTSS, anorexia bij kinderen, tics bij GdIT, autismespectrumstoornis bij kinderen

VOORDELEN



Werkzamer dan andere antipsychotica^{1,2,3}
Goede effectiviteitspapieren (CATIE)^{4,5}
Mogelijk effect op negatieve symptomen²
Antidepressief en minder EPS²

NADELEN



Sterk anticholinerg en antihistaminerg
Zeer ongunstig metabool profiel^{1,2}
Veel gewichtstoename^{1,2}
Enige hyperprolactinemie^{1,3}

⁴NEJM 2005;353:1209-23
⁵Am J Psych 2006;163:600-22

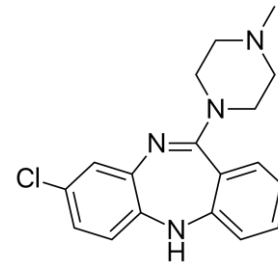
³Leucht S, et al. Lancet. 2013; 382(9896):951-62.

²Leucht S, et al. Lancet 2009; 373: 31-41.

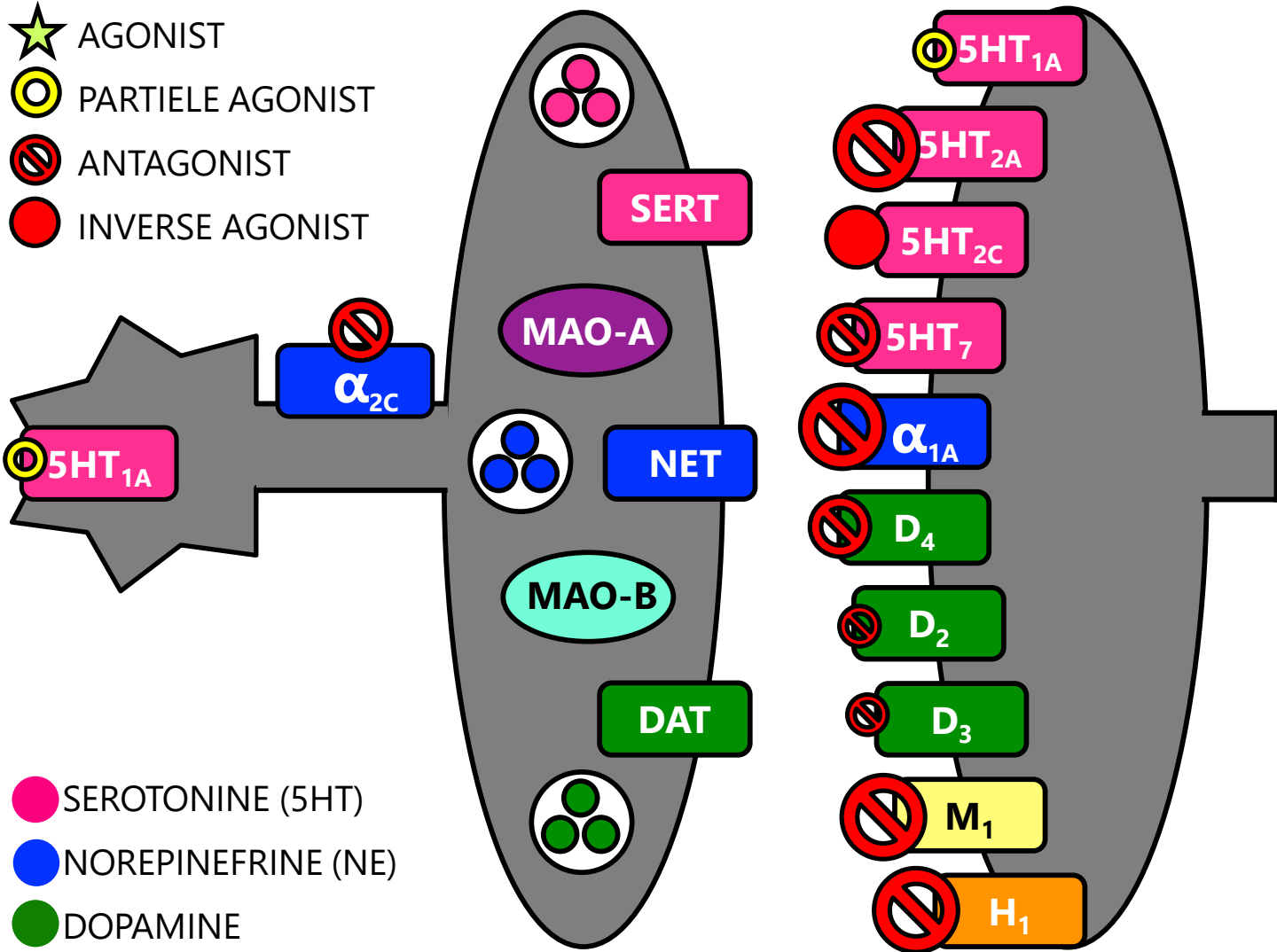
¹Komossa K, et al. Cochrane Dat Syst Rev. 2010. CD006654

FARMACOLOGIE

Clozapine



- ★ AGONIST
- PARTIELE AGONIST
- ⊘ ANTAGONIST
- INVERSE AGONIST



- SEROTONINE (5HT)
- NOREPINEFRINE (NE)
- DOPAMINE

Deel 2

Tweede generatie (SGA)

Pines

Dones

FARMACOLOGIE

Clozapine

Deel 2

Tweede generatie (SGA)

Pines

Dones

EFFECTIVITEIT



Meest effectief en werkzaam¹
Bij refractaire patiënten en Parkinson⁴
Off-label: delier, TR-SAS, BS, psychotische depressie, agressie, automutilatie

VOORDELEN



Suicidepreventief, weinig EPS, geen TD^{1,3}
Effect op negatieve symptomen/agressie¹⁻⁴
Mogelijke augmentatie: mirtazapine, lamotrigine, topiramaat, risperidon, aripiprazol

NADELEN



Zeer ongunstig metabool profiel/sederend^{1,2}
Agranulocytose met vereiste bloedmonitoring
Sterfterisico ileus hoog en vaak onderschat!⁵
Sialorroe, myocarditis, insulten^{1,3}

⁵Cohen D. CNS Drugs 2017; 31:1083-1091

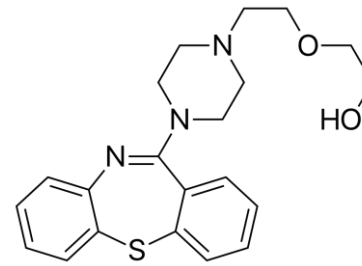
⁴Siskind, D. et al. Br J Psych 2016; 209(5), 385-392.

²Lancet 2009; 373: 31-41.
³Lancet. 2013; 382: 951-62

¹Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie 2012

FARMACOLOGIE

Quetiapine



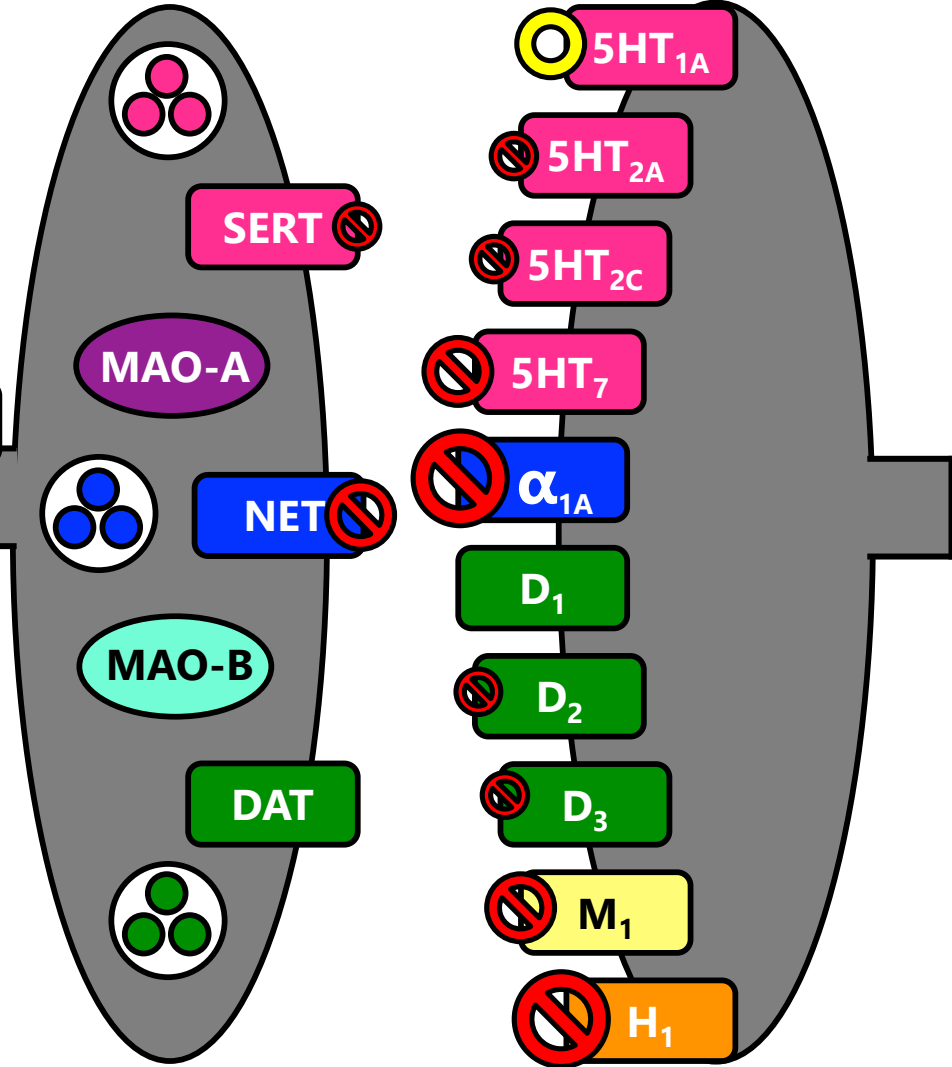
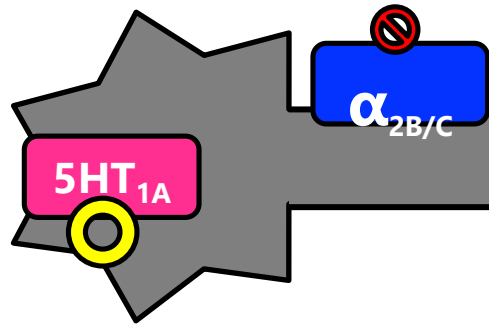
Deel 2

Tweede generatie (SGA)

Pines

Dones

- ★ AGONIST
- PARTIELE AGONIST
- ⊘ ANTAGONIST
- INVERSE AGONIST



- SEROTONINE (5HT)
- NOREPINEFRINE (NE)
- DOPAMINE

CNS Drugs 2006; 20 (5): 389-409

CNS Drugs (2013) 27:545-572

FARMACOLOGIE

Quetiapine

Deel 2

Tweede generatie (SGA)

Pines

Dones

EFFECTIVITEIT



Schizofrenie, manie, bipolaire depressie, add-on voor antidepressivum bij depressie
Off-label: manie bij adolescenten, add-on bij SSRI-resistente OCS, slaapstoornissen

VOORDELEN



Effectief bij bipolaire depressie en TRD
Farmacologisch antidepressief effect
Weinig EPS (snelle dissociatie D₂-receptor?)
Effect op negatieve symptomen?²

NADELEN



Ongunstig metabool profiel^{1,3}
Sedatie en gewichtstoename³
Veel orthostatische hypotensie

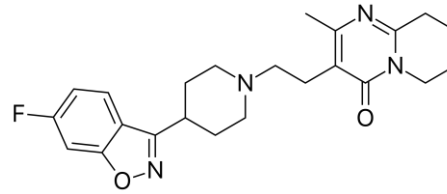
³Leucht S, et al. Lancet. 2013; 382(9896):951-62.

²Leucht S, et al. Lancet 2009; 373: 31-41.

¹Asmal L, et al. Cochrane Dat Syst Rev. 2013. CD006625

FARMACOLOGIE

Risperidon







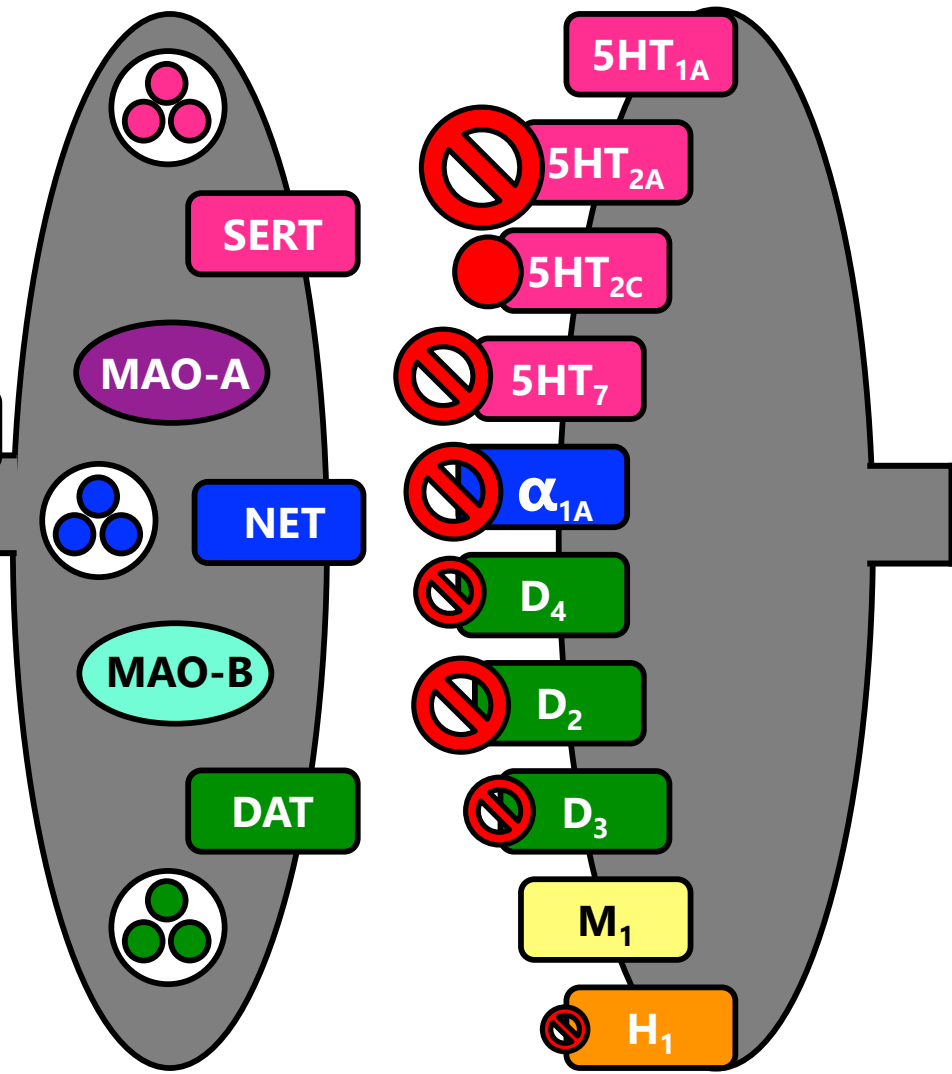
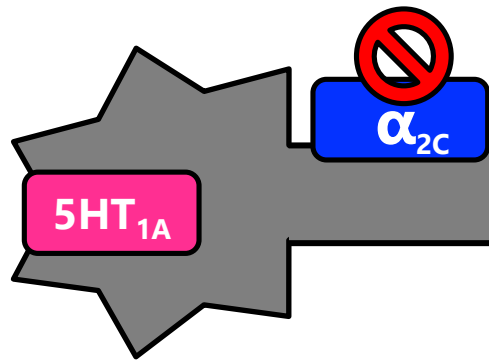
Deel 2




Tweede generatie (SGA)

Pines

Dones

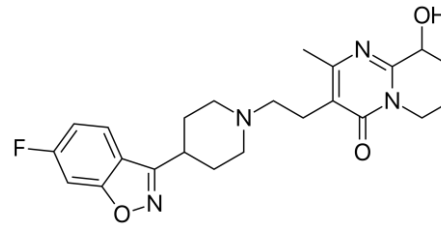
-  AGONIST
-  PARTIELE AGONIST
-  ANTAGONIST
-  INVERSE AGONIST



-  SEROTONINE (5HT)
-  NOREPINEFRINE (NE)
-  DOPAMINE

FARMACOLOGIE

Paliperidonon







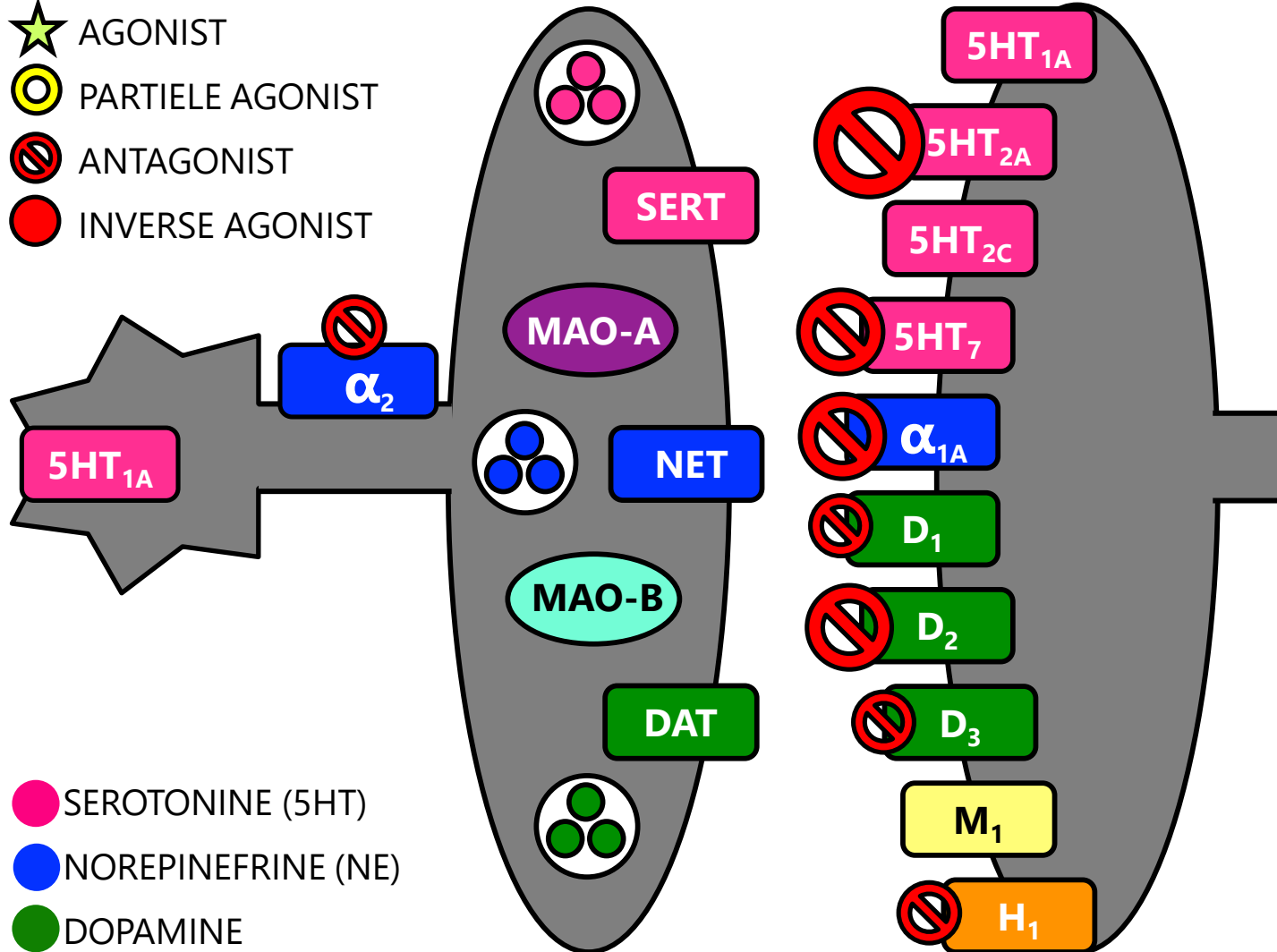
Deel 2

Tweede generatie (SGA)

Pines

Dones

-  AGONIST
-  PARTIELE AGONIST
-  ANTAGONIST
-  INVERSE AGONIST



FARMACOLOGIE

Risperidon, paliperidon

Deel 2

Tweede generatie (SGA)

Pines

Dones

EFFECTIVITEIT



Schizofrenie, manie, kortdurend bij agressie bij kinderen met mentale retardatie en dementie
Off-label: OCD, PTSS, psychose/manie bij kinderen, autismespectrumstoornis, delier

VOORDELEN



Minder sederend/gewichtstoename dan pines
Paliperidon (metaboliet) vergelijkbaar profiel⁴
Beschikbaar als LAI

NADELEN



Relatief veel EPS ^{1,2}
Sterkste stijging prolactine³
Meeste seksuele disfunctie
Risperidon: hypofyseadenoom?

⁴Nussbaum AM et al. Cochrane Dat Syst Rev. 2012. CD008296

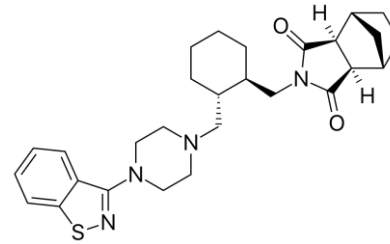
³Leucht S, et al. Lancet. 2013; 382(9896):951-62.

²Leucht S, et al. Lancet 2009; 373: 31-41.

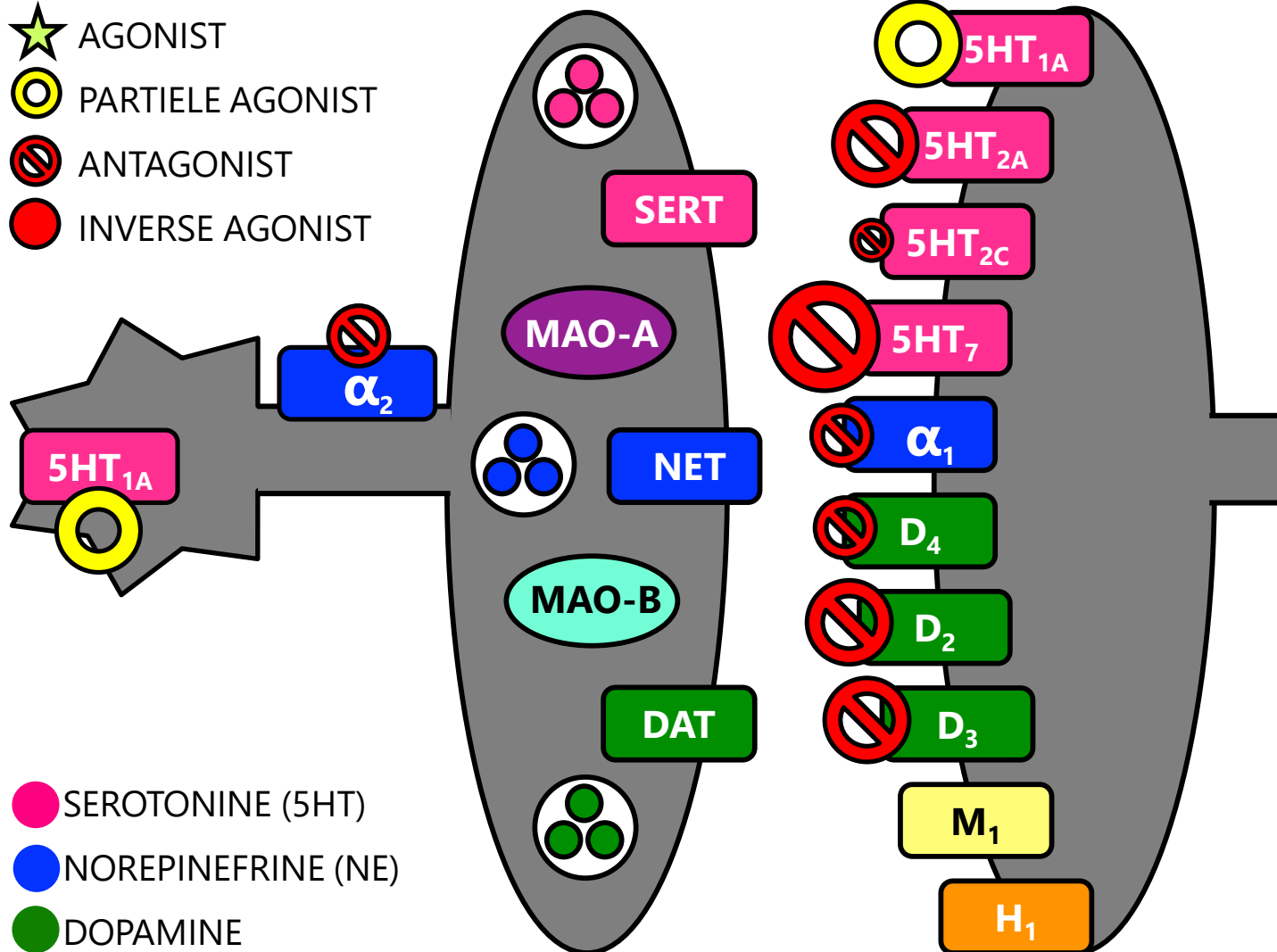
¹Komossa K, et al. Cochrane Dat Syst Rev. 2011. CD006626

FARMACOLOGIE

Lurasidon



- AGONIST
- PARTIELE AGONIST
- ANTAGONIST
- INVERSE AGONIST



Deel 2

Tweede generatie (SGA)

Pines

Dones

FARMACOLOGIE

Lurasidon

Deel 2

Tweede generatie (SGA)

Pines

Dones

EFFECTIVITEIT



Schizofrenie
Off-label: bipolaire depressie als monotherapie of bij lithium/valproaat¹

VOORDELEN



Geen QT-verlenging
Relatief gunstig metabool profiel
Relatief weinig sedatie (niet antihistaminerg)
Effectief bij bipolaire depressie ¹

NADELEN



Sterke D₂-blokkade: meer EPS dan pines
Opvallend: relatief veel acathisie
Hyperprolactinemie
Duur (nog in patent)

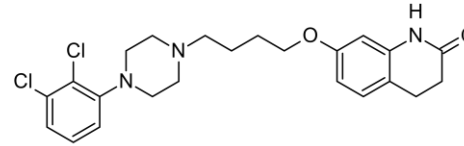
³Leucht S, et al. Lancet. 2013; 382(9896):951-62.

²Leucht S, et al. Lancet 2009; 373: 31-41.

¹Pompili M, et al. Expert Opin Drug Saf. 2018 ;17(2):197-205.

FARMACOLOGIE

Aripiprazol



Deel 2

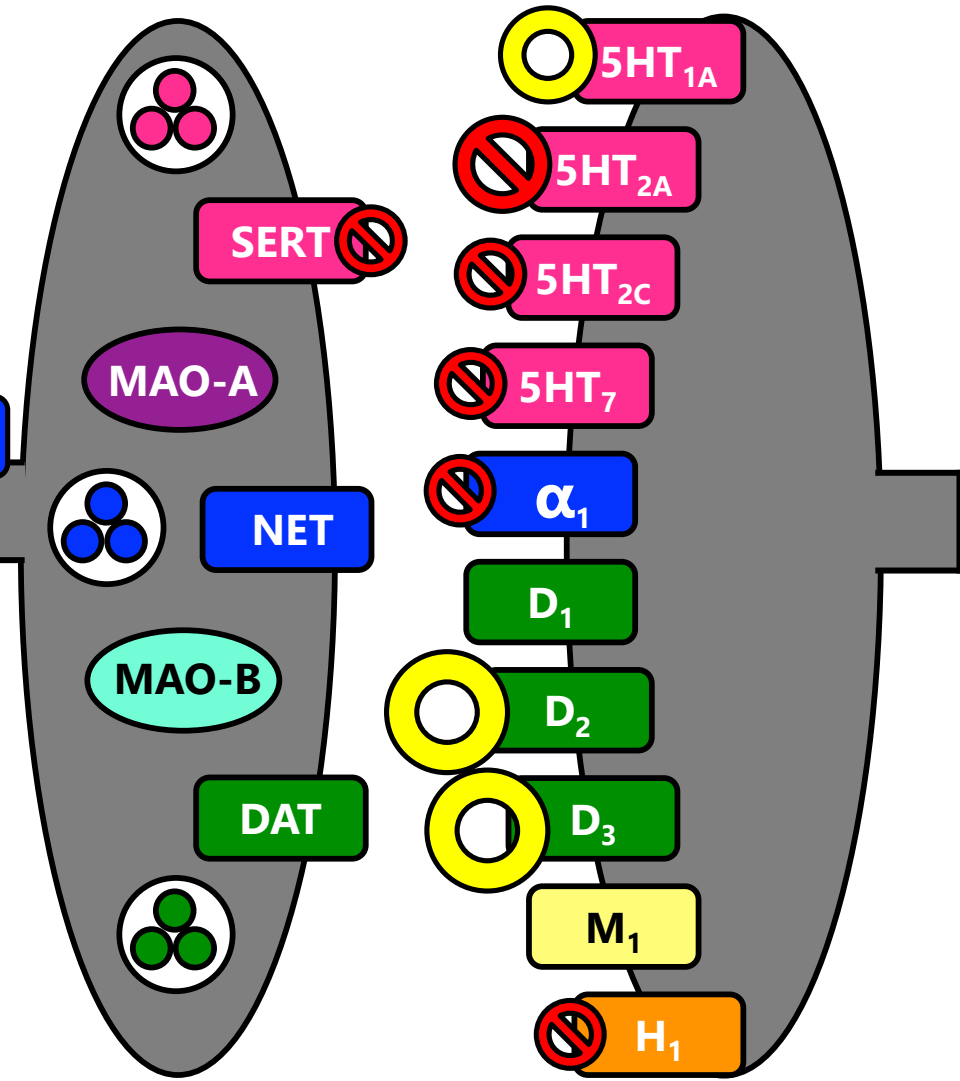
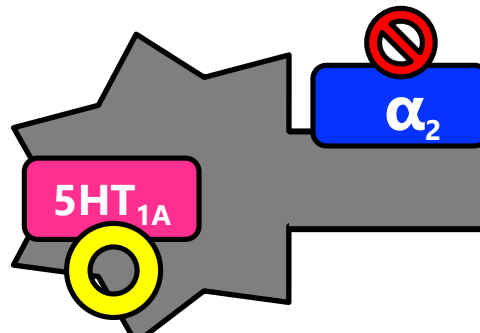
Derde generatie (TGA)

Aripiprazol

Brexpiprazol

Cariprazine

- AGONIST
- PARTIELE AGONIST
- ANTAGONIST
- INVERSE AGONIST



- SEROTONINE (5HT)
- NOREPINEFRINE (NE)
- DOPAMINE

FARMACOLOGIE

Aripiprazol

Deel 2

Derde generatie (TGA)

Aripiprazol

Brexpiprazol

Cariprazine

EFFECTIVITEIT



Schizofrenie, psychose, manie
Bipolaire depressie (off-label)
Therapieresistente depressie (off-label)
Kinderen: tics, autisme (off-label)

VOORDELEN



Weinig sederend en weinig gewichtstoename³
Geen hyperprolactinemie/seksuele disfunctie
Beschikbaar als intramusculair depot (LAI)
Geschikt adjuvans bij clozapine⁴

NADELEN



Geen parkinsonisme, wel acathisie⁴ NNH = 31
Zorgvuldig switchen is vereist
CAVE voor metabolizer CYP2D6
Agitatie, rusteloosheid, angst

⁴J Clin Psychopharmacol 2017;37: 138-147

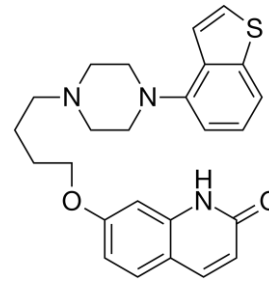
⁴Srisurapanont M, et al. J Psychiatr Res. 2015; 62:38-47.

²Leucht S, et al. Lancet 2009; 373: 31-41.

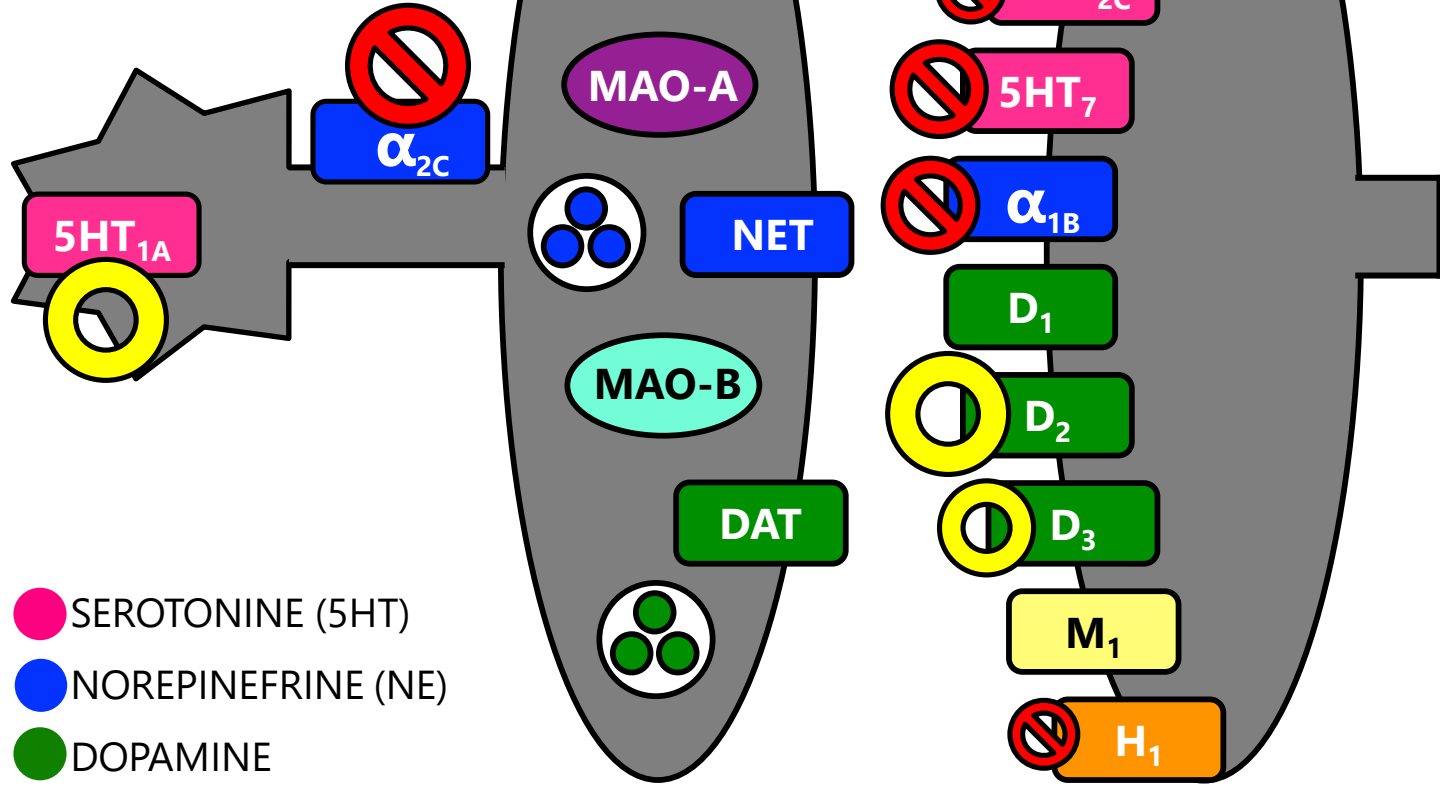
¹Khanna P, et al. Cochrane Dat Syst Rev. 2014. CD006569

FARMACOLOGIE

Brexpiprazol



- ★ AGONIST
- PARTIELE AGONIST
- ⊘ ANTAGONIST
- INVERSE AGONIST



- SEROTONINE (5HT)
- NOREPINEFRINE (NE)
- DOPAMINE

Deel 2

Derde generatie (TGA)

Aripiprazol

Brexpiprazol

Cariprazine

FARMACOLOGIE

Brexpiprazol

EFFECTIVITEIT



Sterkste D_2 en $5HT_{1A}$ partiële agonist en $5HT_{2A}$ -antagonist t.o.v aripiprazol¹
Effectief bij schizofrenie
Add-on bij TR-depressie (off-label)

VOORDELEN



Lagere intrinsieke D_2 -activiteit dan aripiprazol
Switchen geen issue zoals bij aripiprazol²
Affiniteit $5HT/D_2$ -receptoren even hoog³
Acathisie op placeboniveau⁴

NADELEN



Meeste gewichtstoename van partiële D_2 -agonisten (1,2 kg t.o.v. placebo na 52 weken)
Gewichtstoename minder dan FGA/SGA¹
Duur, geen LAI, weinig klinische ervaring

Deel 2

Derde generatie (TGA)

Aripiprazol

Brexpiprazol

Cariprazine

¹CNS Drugs 2018

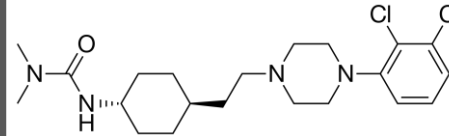
²CNS Spectr. 2018 Oct 11:1-11

³Int Clin Psychopharmacol. 2016 Jul;31(4):192-201

⁴Int J Clin Pract. 2015, 69, 11, 1211-1220

FARMACOLOGIE

Cariprazine



Deel 2

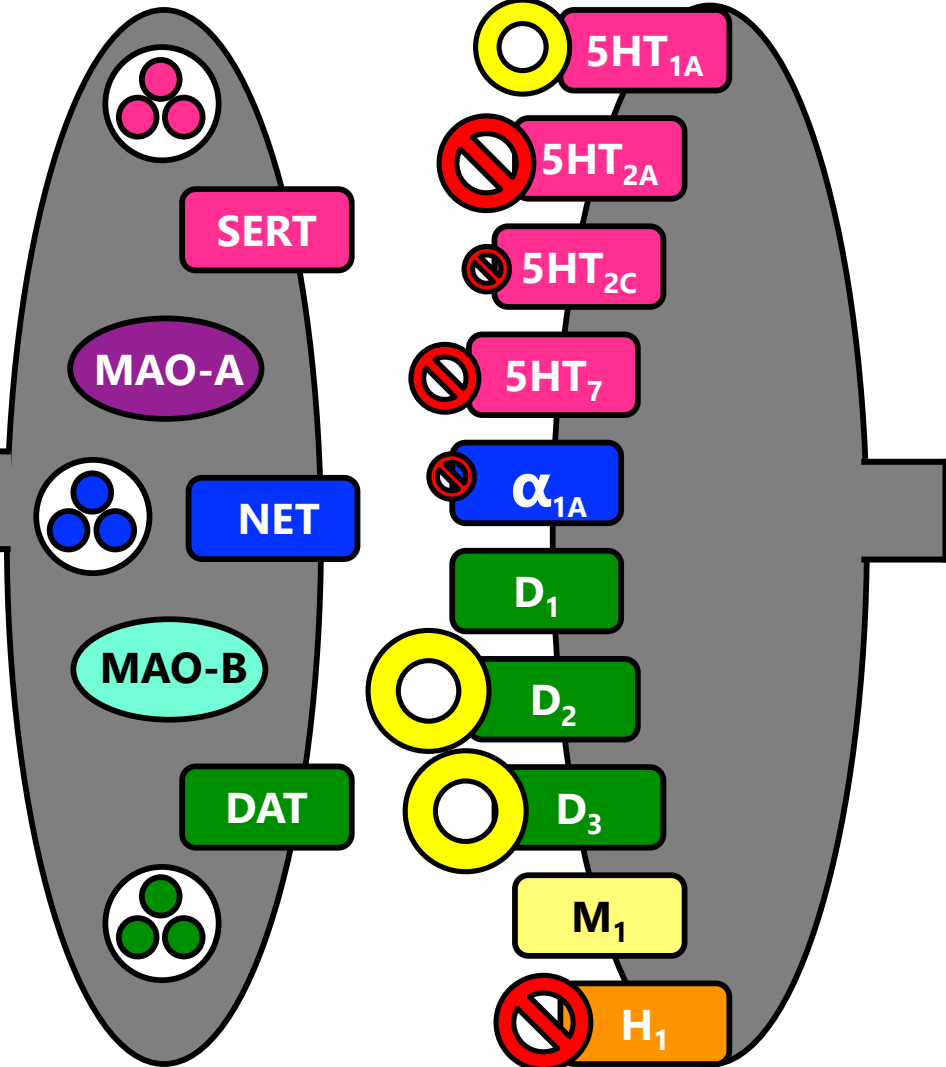
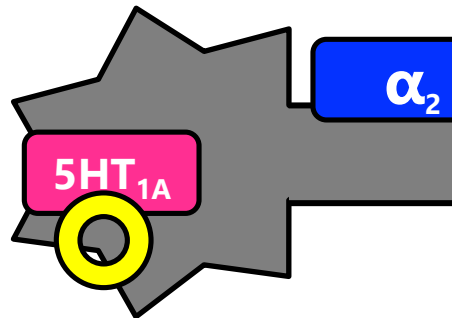
Derde generatie (TGA)

Aripiprazol

Brexpiprazol

Cariprazine

- ★ AGONIST
- PARTIELE AGONIST
- ⊘ ANTAGONIST
- INVERSE AGONIST



- SEROTONINE (5HT)
- NOREPINEFRINE (NE)
- DOPAMINE

FARMACOLOGIE

Cariprazine

Deel 2

Derde
generatie (TGA)

Aripiprazol

Brexpiprazol

Cariprazine

EFFECTIVITEIT



Sterkste D₃ partiële agonist t.o.v ari/brex
Effectief bij schizofrenie en manie (off-label)¹
Verbetering negatieve symptomen t.o.v.
risperidon?²

VOORDELEN



Weinig gewichtstoename
Weinig slaperigheid
Geen hyperprolactinemie
Lange t_{1/2} bij therapie-ontrouw (?)

NADELEN



Hoogste EPS-risico binnen de TGA
Acathisie³: NNH = 15
Lange t_{1/2} bij optreden van bijwerkingen
Duur, geen LAI, weinig ervaring

³J Clin Psychopharmacol
2017;37: 138–147

²Eur Arch Psych Clin Neurosci.
2018 Oct;268(7):625-639

¹Ther Adv Psychopharmacol
2017, Vol. 7(1) 29–41

DEEL 3 BIJWERKINGEN

Deel 3

Sedatie

Metabool
syndroom

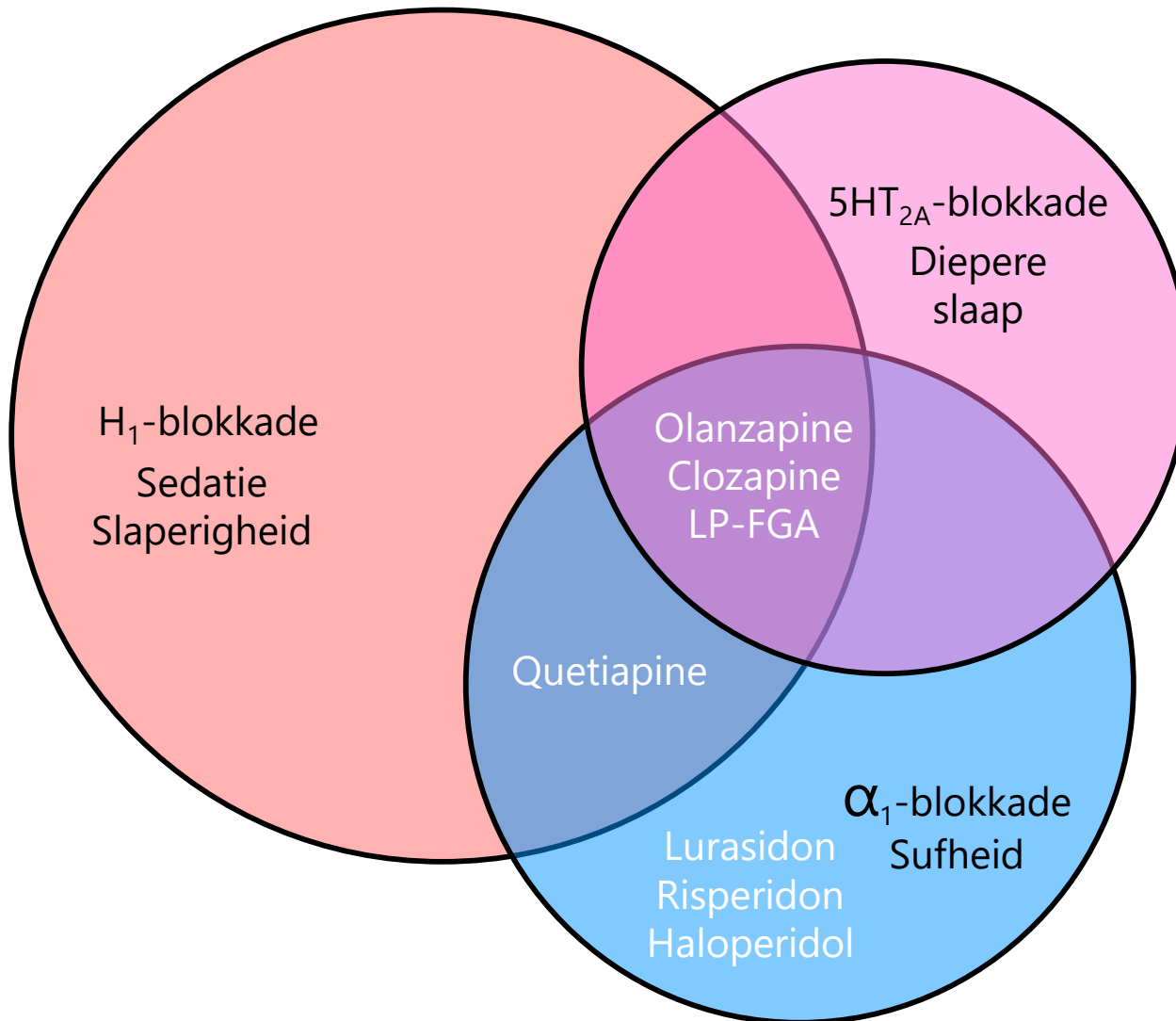
Cardiovasculair

Seksuele
disfunctie

EPS & Tardieve
dyskinesie

BIJWERKINGEN

Farmacologie



Deel 3

Sedatie

Metabool
syndroom

Cardiovasculair

Seksuele
dysfunctie

EPS & Tardieve
dyskinesie

BIJWERKINGEN

Sedatie: evidence

Deel 3

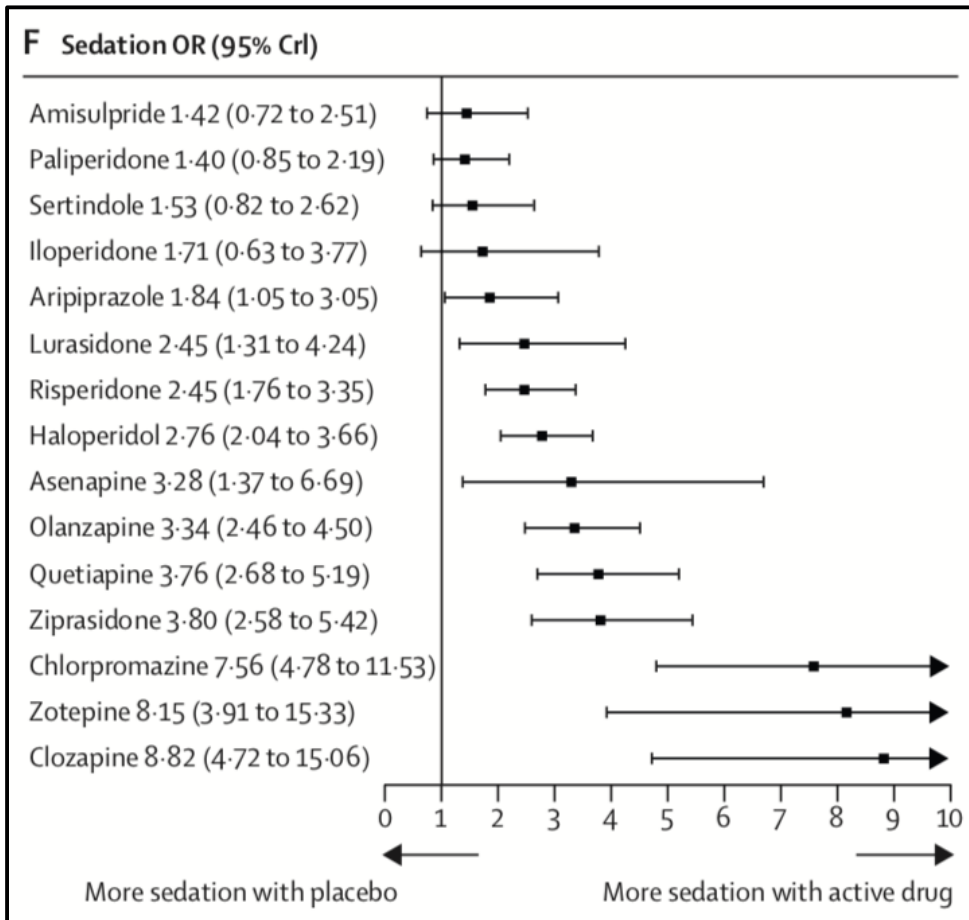
Sedatie

Metabool syndroom

Cardiovasculair

Seksuele disfunctie

EPS & Tardieve dyskinesie



Amisulpride
Paliperidon
Aripiprazol

Lurasidon
Risperidon
Haloperidol

Olanzapine
Quetiapine
Clozapine
LP-FGA

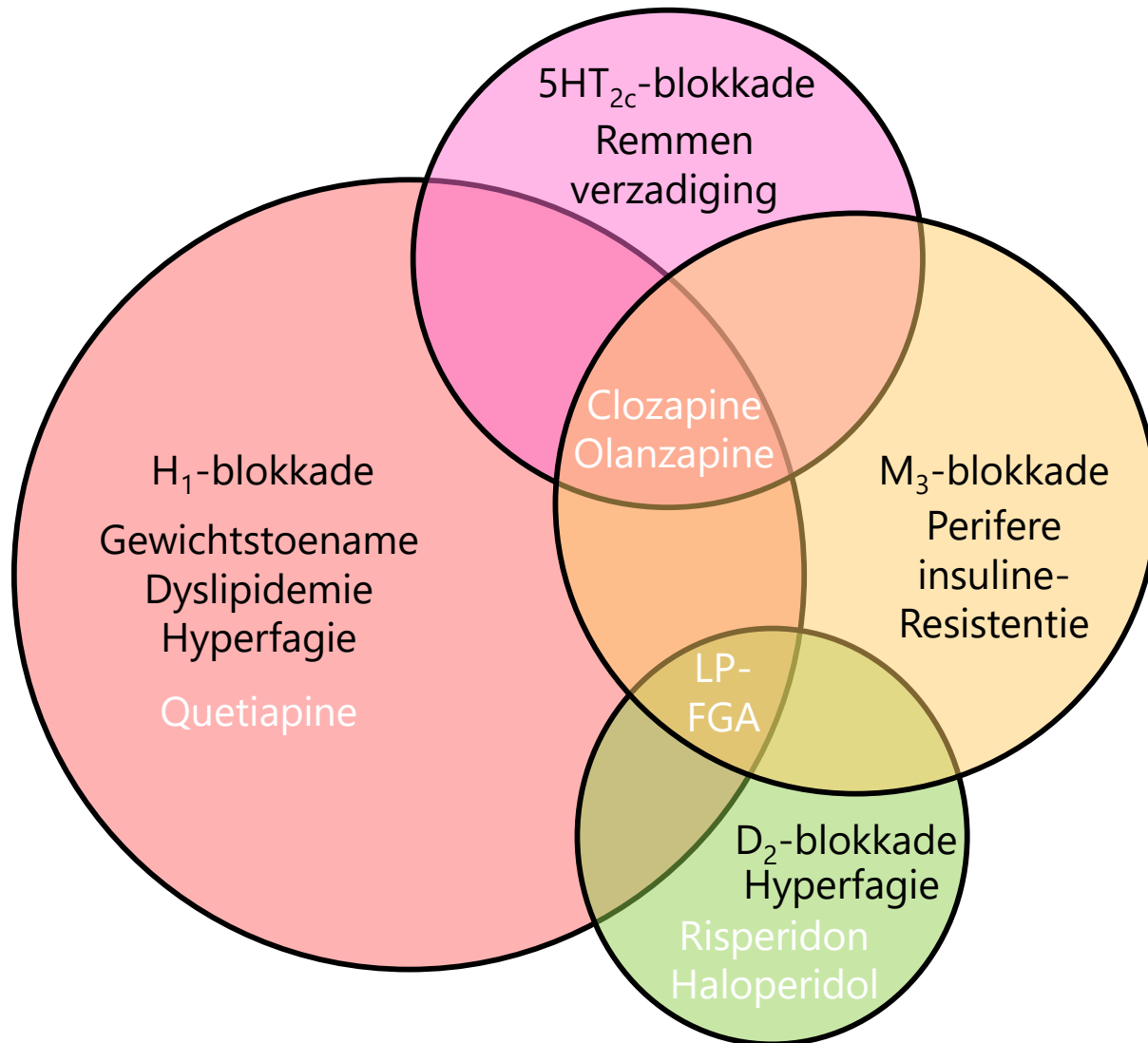
J Clin Psychopharmacol. 2002 Oct;22(5):511-5.

Pharmacotherapy. 2009 Jan;29(1):64-73.

Leucht S, et al. Lancet. 2013; 382(9896):951-62.

BIJWERKINGEN

Farmacologie



Deel 3

Sedatie

Metabool
syndroom

Cardiovasculair

Seksuele
disfunctie

EPS & Tardieve
dyskinesie

BIJWERKINGEN

Gewichtstoename: evidence

Deel 3

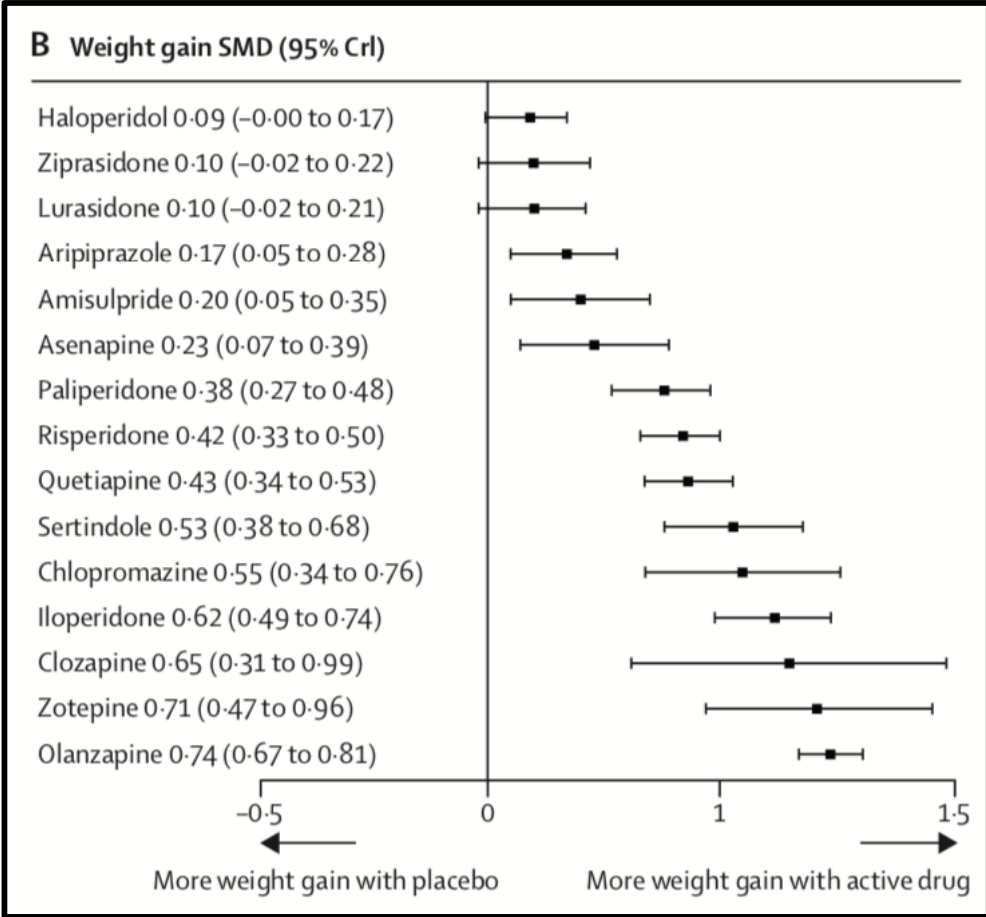
Sedatie

Metabool
syndroom

Cardiovasculair

Seksuele
disfunctie

EPS & Tardieve
dyskinesie



Haloperidol
Lurasidone
Aripiprazol

Paliperidone
Risperidone
Quetiapine

Olanzapine
Clozapine

BIJWERKINGEN

Gewichtstoename: evidence

Deel 3

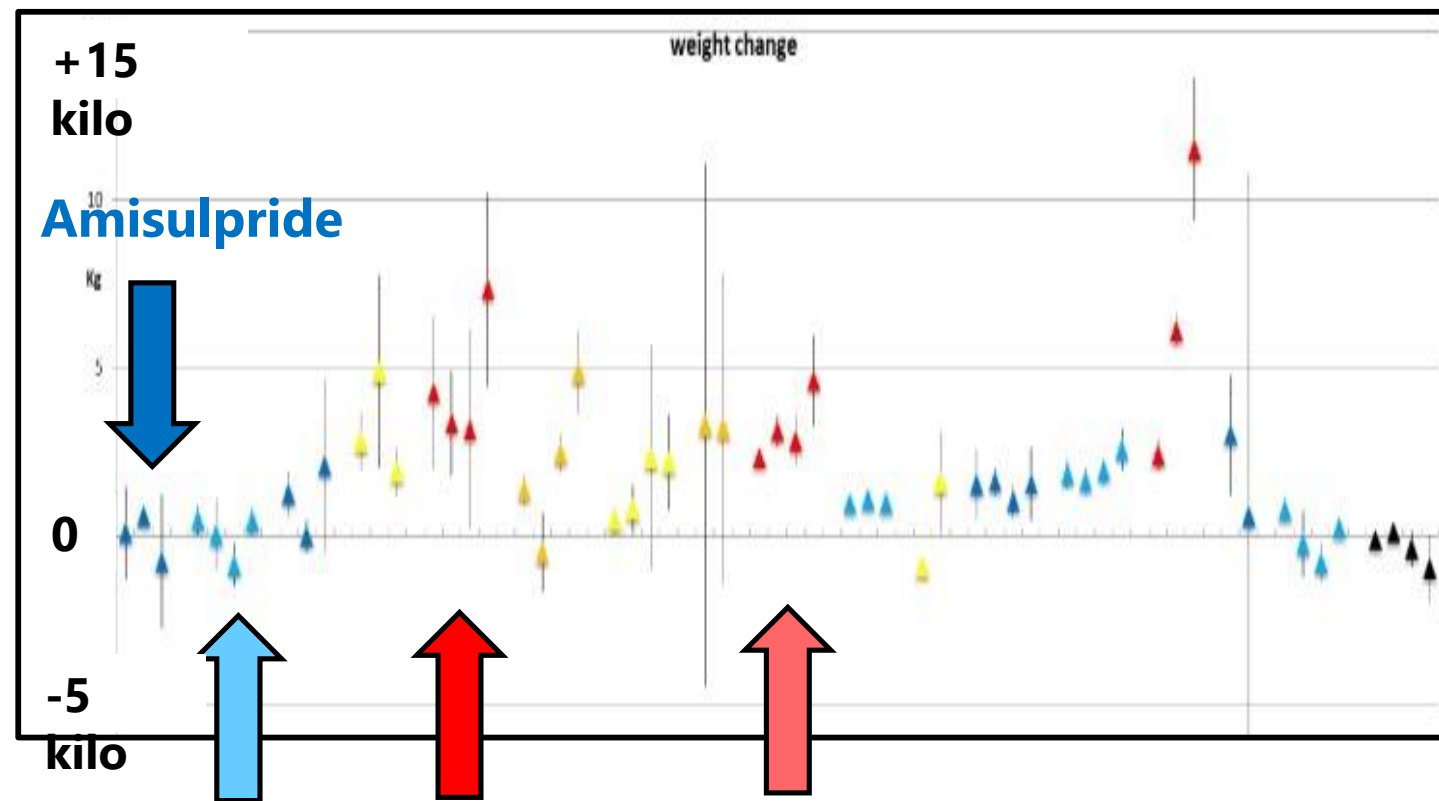
Sedatie

Metabool
syndroom

Cardiovasculair

Seksuele
disfunctie

EPS & Tardieve
dyskinesie



BIJWERKINGEN

Opties

Deel 3

Sedatie

Metabool
syndroom

Cardiovasculair

Seksuele
disfunctie

EPS & Tardieve
dyskinesie

GUNSTIG



Aripiprazol¹
Amisulpride¹
Ziprasidon¹

ON-
GUNSTIG



Olanzapine¹
Clozapine¹
Quetiapine¹
Risperidon¹

OPLOSSING

1. Leefstijlinterventies
2. Switchen, evidence voor aripiprazol²
3. Add-on metformine³
4. Add-on aripiprazol, topiramaat³

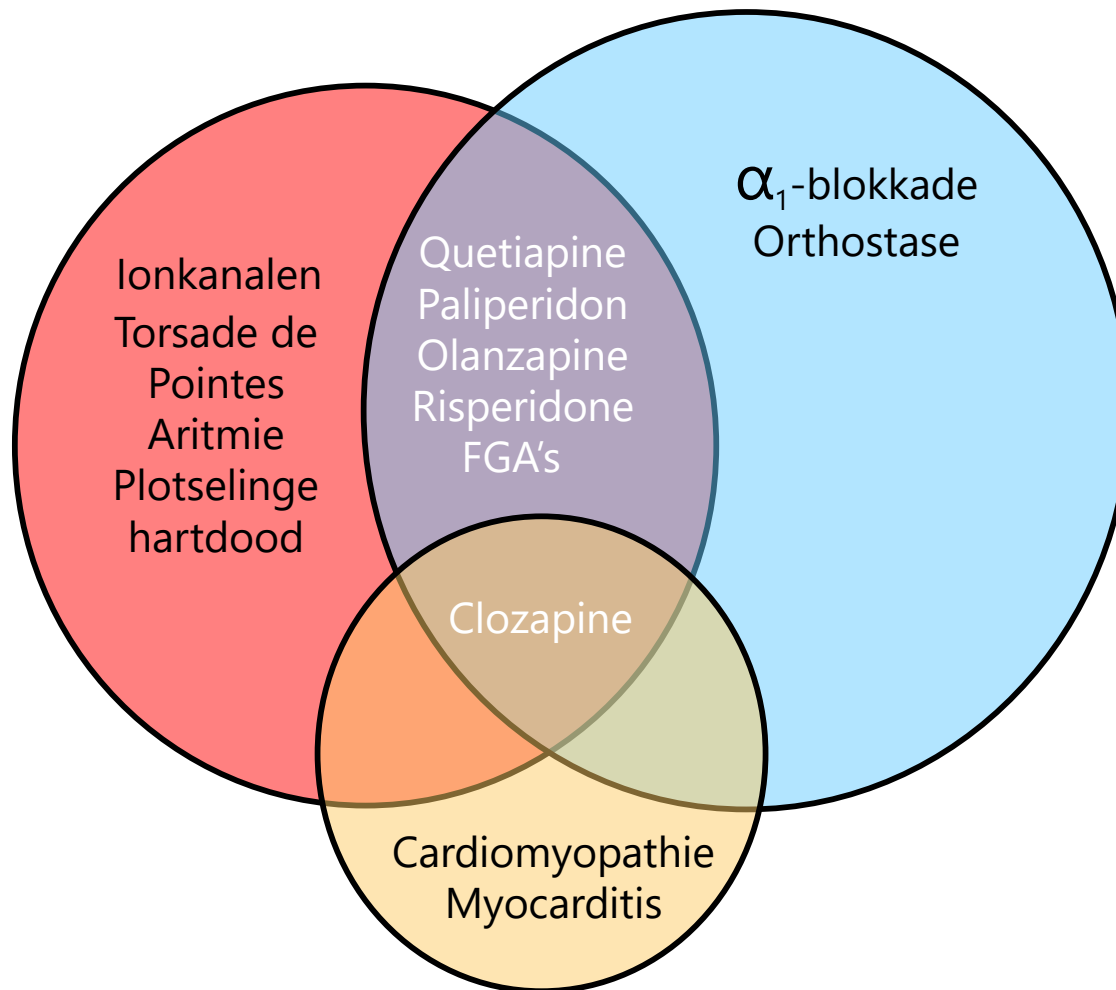
¹Bak M, et al. PLoS One
2014; 9: e94112.

²Stroups TS. Am J Psychiatry.
2011 Sep;168(9):947-56.

³Mizuno Y, et al. Schizophr Bull.
2014;40(6):1385.

BIJWERKINGEN

Farmacologie



Deel 3

Sedatie

Metabool
syndroom

Cardiovasculair

Seksuele
disfunctie

EPS & Tardieve
dyskinesie

BIJWERKINGEN

QT-verlenging

Deel 3

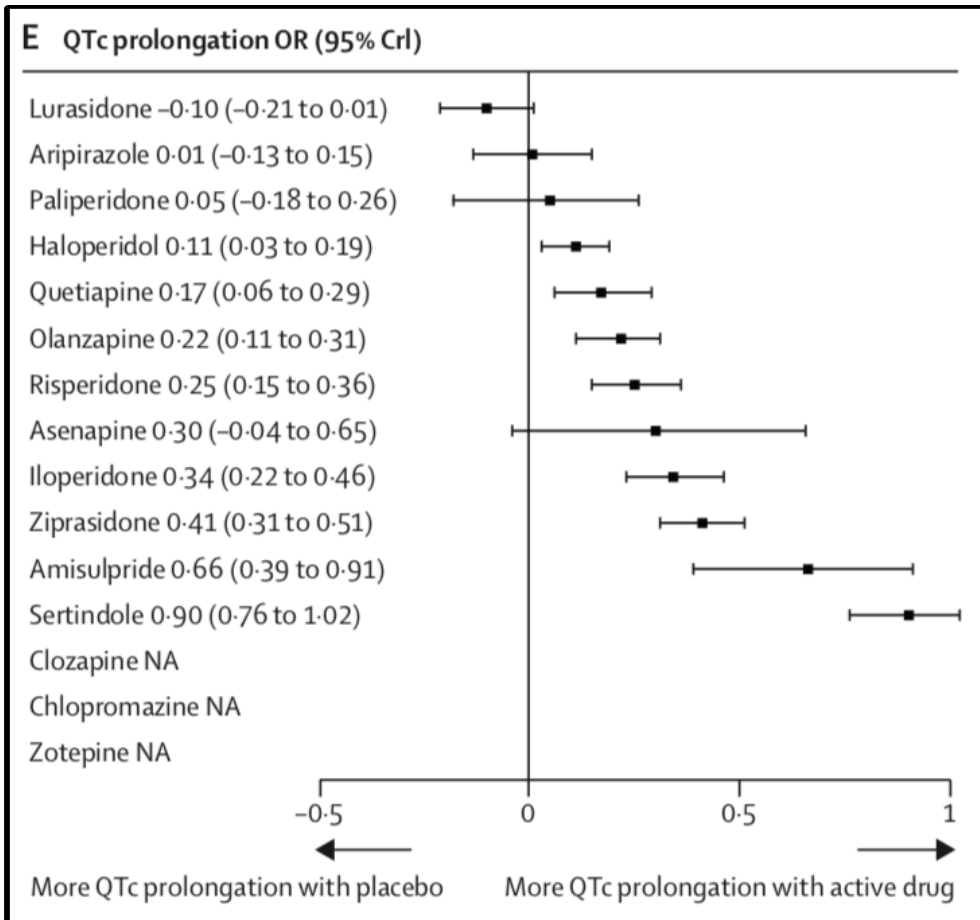
Sedatie

Metabool syndroom

Cardiovasculair

Seksuele disfunctie

EPS & Tardieve dyskinesie



Lurasidon
Aripiprazol
Paliperidon?

Haloperidol
Quetiapine
Olanzapine
Risperidon

Sertindol
Amisulpride

Leucht S, et al. Lancet. 2013; 382(9896):951-62.

BIJWERKINGEN

QT-verlenging

Deel 3

RISICO'S

Plotselinge hartdood: 1.5-1.8 patiënten per 1000 exposure jaren
Risico meer dan verdubbelt bij leeftijdsgematchte controles^{1,2}

Sedatie

Metabool
syndroom

Cardiovasculair

IN- SCHATTING

Risico TdP bij gecorrigeerd QT interval (QTc) > 500 ms of toename van 60 ms²

Seksuele
disfunctie

EPS & Tardieve
dyskinesie

MONI- TOREN

Routinematig ECG-controle niet aanbevolen^{3,4}
Risicofactoren: hoge dosering
Cave bij geneesmiddelinteracties
Vooral bij sertindol en pimozide

⁴ Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie 2012

³ Shah AA, et al. J Psychiatr Pract. 2014 May;20(3):196-206.

² Ray WA, et al. N Engl J Med 2009; 360:225.

¹ Nielsen J, et al. CNS Drugs 2011; 25:473.

BIJWERKINGEN

Farmacologie

Deel 3

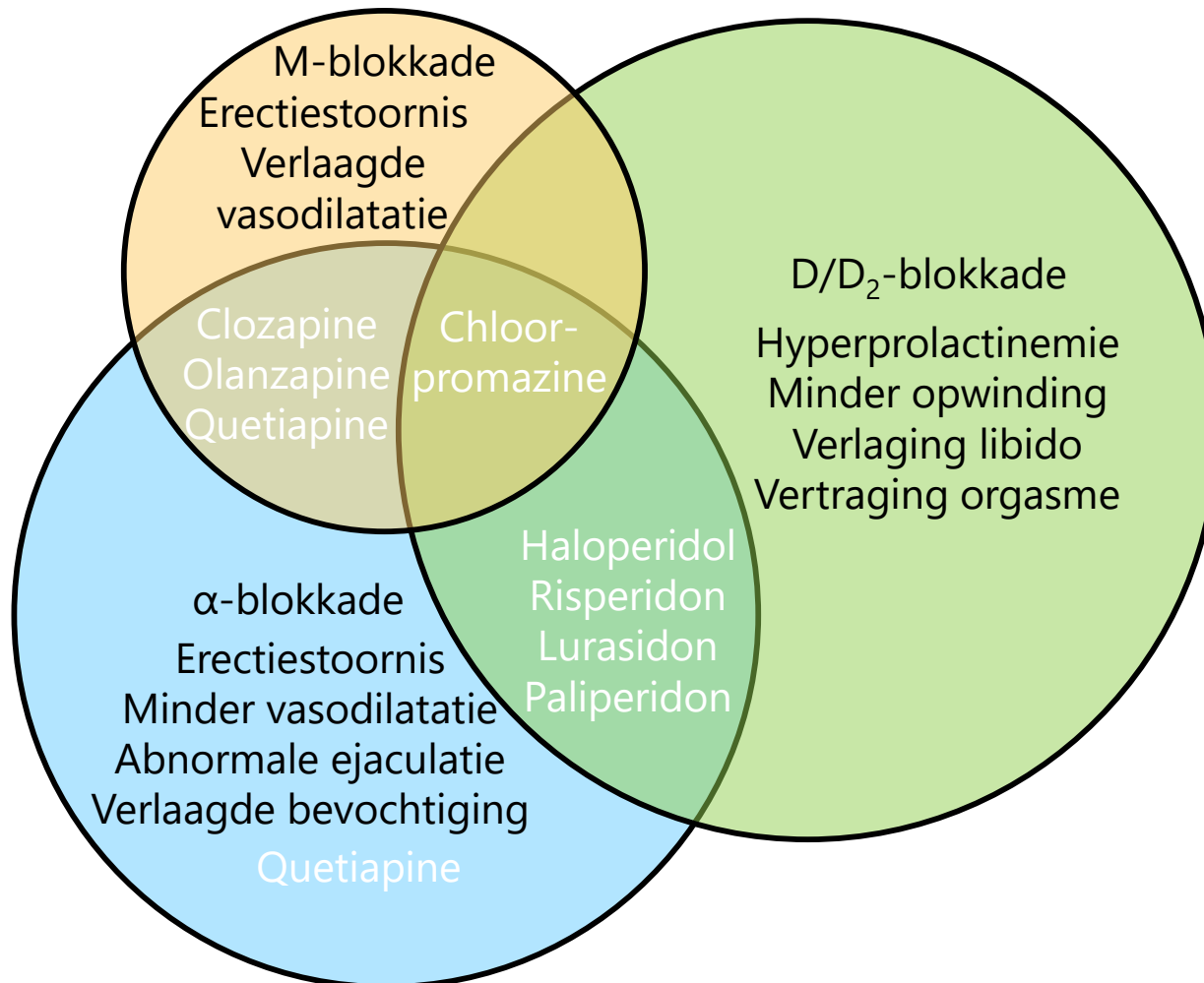
Sedatie

Metabool
syndroom

Cardiovasculair

Seksuele
disfunctie

EPS & Tardieve
dyskinesie



BIJWERKINGEN

Hyperprolactinemie

Deel 3

Sedatie

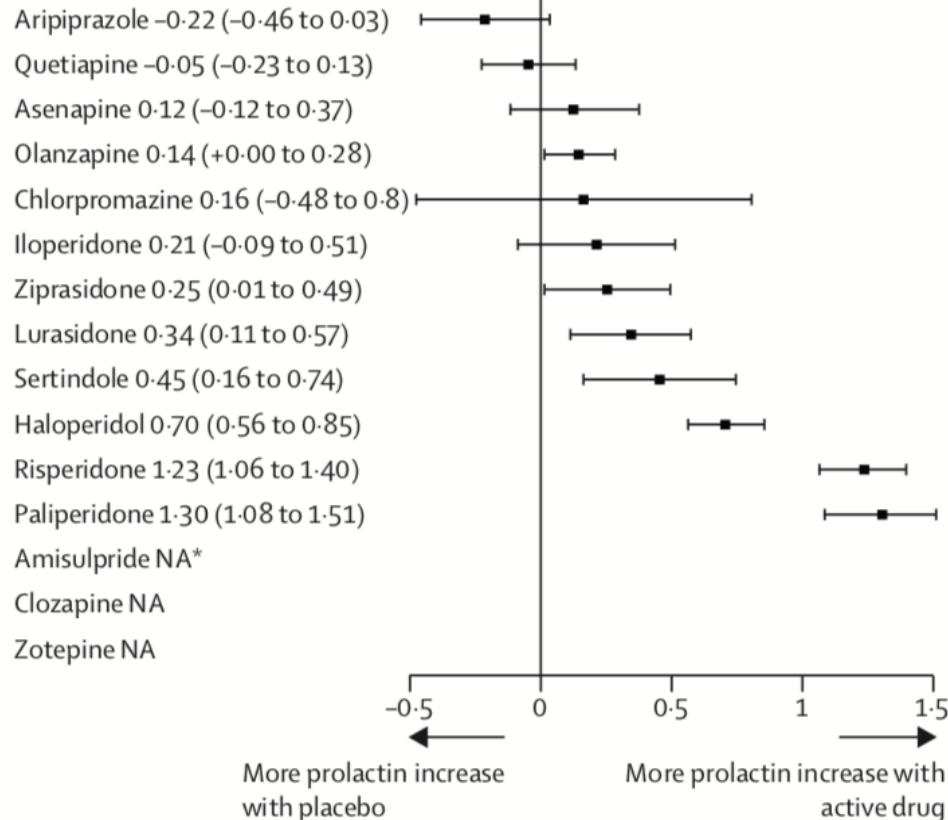
Metabool
syndroom

Cardiovasculair

Seksuele
disfunctie

EPS & Tardieve
dyskinesie

D Prolactin increase SMD (95% CrI)



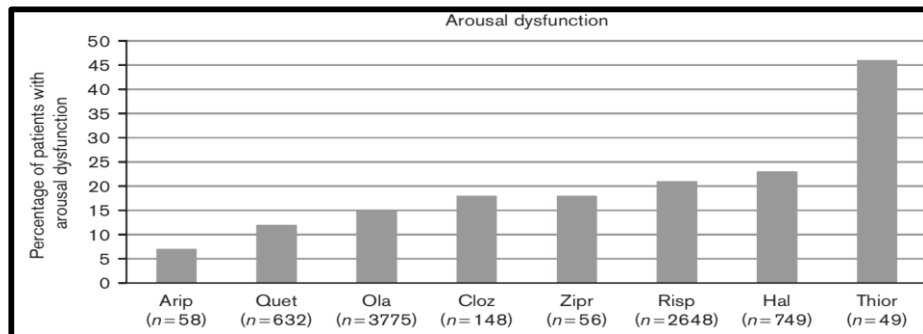
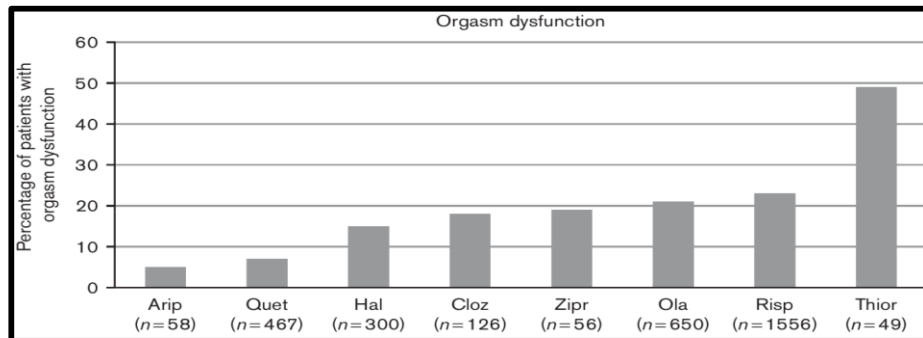
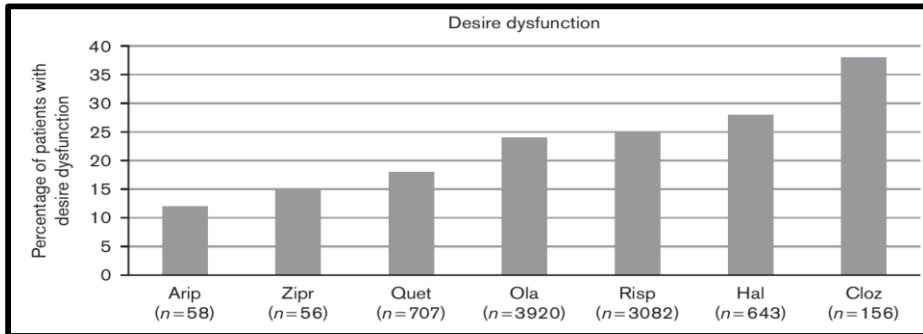
Aripiprazol
Quetiapine

Olanzapine
Lurasidon

Haloperidol
Risperidon
Paliperidon
Amisulpride

BIJWERKINGEN

Verschillen in SD



Clozapine
Haloperidol
Risperidon
Aripiprazol

Risperidon
Clozapine
Aripiprazol
Quetiapine

Haloperidol
Risperidon
Aripiprazol
Quetiapine

Deel 3

Sedatie

Metabool
syndroom

Cardiovasculair

Seksuele
disfunctie

EPS & Tardieve
dyskinesie

BIJWERKINGEN

Verschillen in SD

Deel 3

Sedatie

Metabool
syndroom

Cardiovasculair

Seksuele
dysfunctie

EPS & Tardieve
dyskinesie

PRO- LACTINE

Gynaecomastie en galactorroe¹
Menstruatiestoornissen¹
Seksuele disfunctie¹
Hypofyseadenoom?⁴

VER- SCHILLEN

Laag risico bij aripiprazol^{1,5}
Paliperidon en risperidon: sterkste stijging
prolactine en meeste seksuele disfunctie^{1,5}
Alle pines: middenmoot¹

OPLOSSING

Evidence voor switch naar aripiprazol³
Add-on 10 mg aripiprazol: daling prolactine²
Add-on sildenafil of dopamine-agonist⁵
Laag risico bij brexpiprazol en cariprazine

⁵Multidisciplinaire richtlijn
schizofrenie 2012

Pharmacotherapy.
2006;26(6):748.

³Int Clin Psychopharmacol
2011; 26:130.

²PLoS One.
2015;10(10):e0139717.

¹Pharmacopsychiatry. 2013
Sep;46(6):201-8.

BIJWERKINGEN

Farmacologie

Deel 3

Sedatie

Metabool
syndroom

Cardiovasculair

Seksuele
disfunctie

EPS & Tardieve
dyskinesie

RISICO	HOGER	VERLAGEND				
		5HT _{2A} Blokkade	5HT _{1A} Partieel agonisme	M ₁ Blokkade	D ₂ Partieel agonisme	D ₂ Snelle dissocatie
ANTI- PSYCHOTICUM	D ₂ - blokkade					
Haloperidol						
Lurasidon						
Risperidon						
Paliperidon						
Amisulpride						
Cariprazine						
Aripiprazol						
Brexpiprazol						
Olanzapine						
Quetapine						
Clozapine						

BIJWERKINGEN

Evidence

Deel 3

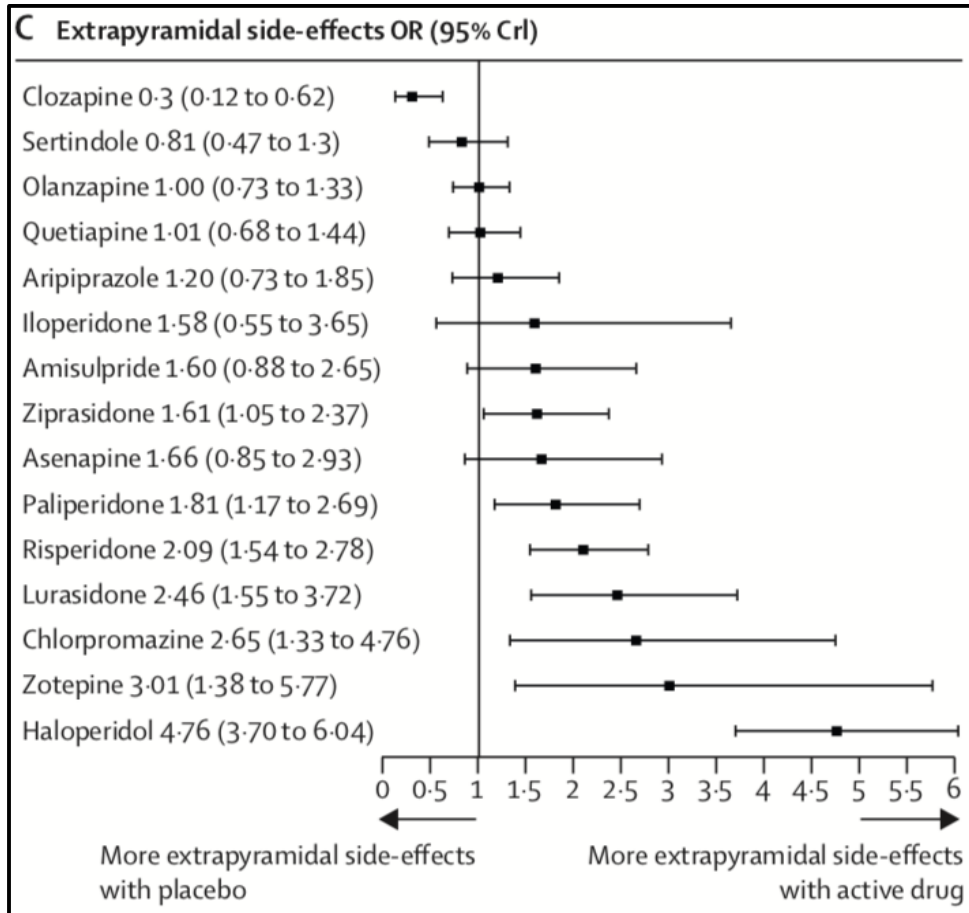
Sedatie

Metabool
syndroom

Cardiovasculair

Seksuele
disfunctie

EPS & Tardieve
dyskinesie



Clozapine
Olanzapine
Quetiapine
Aripiprazol

Amisulpride
Paliperidon
Risperidon
Lurasidon

Haloperidol
HP-FGA's

BIJWERKINGEN

Verschillen in EPS

Deel 3

Sedatie

Metabool
syndroom

Cardiovasculair

Seksuele
disfunctie

EPS & Tardieve
dyskinesie

EPS

Parkinsonisme, acute dystonie, TD, acathisie
Hoogste risico EPS/TD bij HP-FGA
Hoger risico acute dystonie bij I.M.
haloperidol
Laag risico bij TGA (vooral brex) en pines^{1,2}

ACUUT OPLOSSING

Parkinsonisme: dosisverlaging, biperideen p.o.²
Acute dystonie: biperideen I.M. (prev. oraal)²
Acathisie: dosisverlaging, mirtazapine³
Minder zinvol: propranolol, benzo²

TARDIEF OPLOSSING

Tardieve dyskinesie: preventie!²
Parkinsonisme: waarschijnlijk voorspellend²
Switch naar clozapine (of andere pine)²
Bij TD laatste optie: tetrabenazine (depletor)²

³Ther Adv Psychopharmacol
2015, Vol. 5(5) 307-313

²Multidisciplinaire richtlijn
schizofrenie 2012

¹ Pharmacopsychiatry. 2013
Sep;46(6):201-8.

DEEL 4 SWITCHEN

Deel 4

Respons:
remissie?

Switch of
dosisverhoging

Techniek
switchen

Kinetiek en
dynamiek

Onttrekking

Switch-
voorbeelden

SWITCHEN

Psychiatrienet switchen

Deel 4

UITGANGS- PUNTEN

1. In verband met onttrekking altijd afbouwen
2. Twee weken taperen
3. 25% dosisreductie elke 2-3 dagen
4. Bij middel met korte $t_{1/2}$ naar middel met lange $t_{1/2}$: 4 dagen 50% als startdosis
5. Nieuw antipsychoticum: elke 3-4 dagen de dosis 25% verhogen

GEEN REKENING

Comorbiditeit en leeftijd
Genetische variatie
Gebruiksduur
Interacterende medicatie
Specifiek receptorprofiel/partieel agonisme

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D_2 -blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

Bepalende factoren

**STAP
1**

Bepaal snelheid

Bijwerking?
Acute episode?
Geen effect?

**STAP
2**

Vergelijk D₂-blokkade

CAVE aripiprazol

**STAP
3**

Bepaal onttrekkingsrisico (afbouwen)

Volledig receptorprofiel (5-HT, D, H, M, α)
Halfwaardetijd (Steady-state na 4-5 keer de $t_{1/2}$)

Geb. Bij gebruik: hoe langer, hoe hoger

**STAP
4**

Bepaal interacties (dosisaanpassing)

Farmacodynamisch
Farmacokinetisch: CYP-remming

CAVE gebruik fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

Uitgangspunten switchen

**STAP
1**

Bepaal snelheid

Bijwerking?
Acute episode?
Geen effect?

**STAP
2**

Vergelijk D₂-blokkade

CAVE aripiprazol

**STAP
3**

Bepaal onttrekkingsrisico (afbouwen)

Volledig receptorprofiel (5-HT, D, H, M, α)
Halfwaardetijd (SS na 4-5 keer de $t_{1/2}$)

Geb. Bijssels: hoe langer, hoe hoger

**STAP
4**

Bepaal interacties (dosisaanpassing)

Farmacodynamisch
Farmacokinetisch: CYP-remming

CAVE gebruik fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

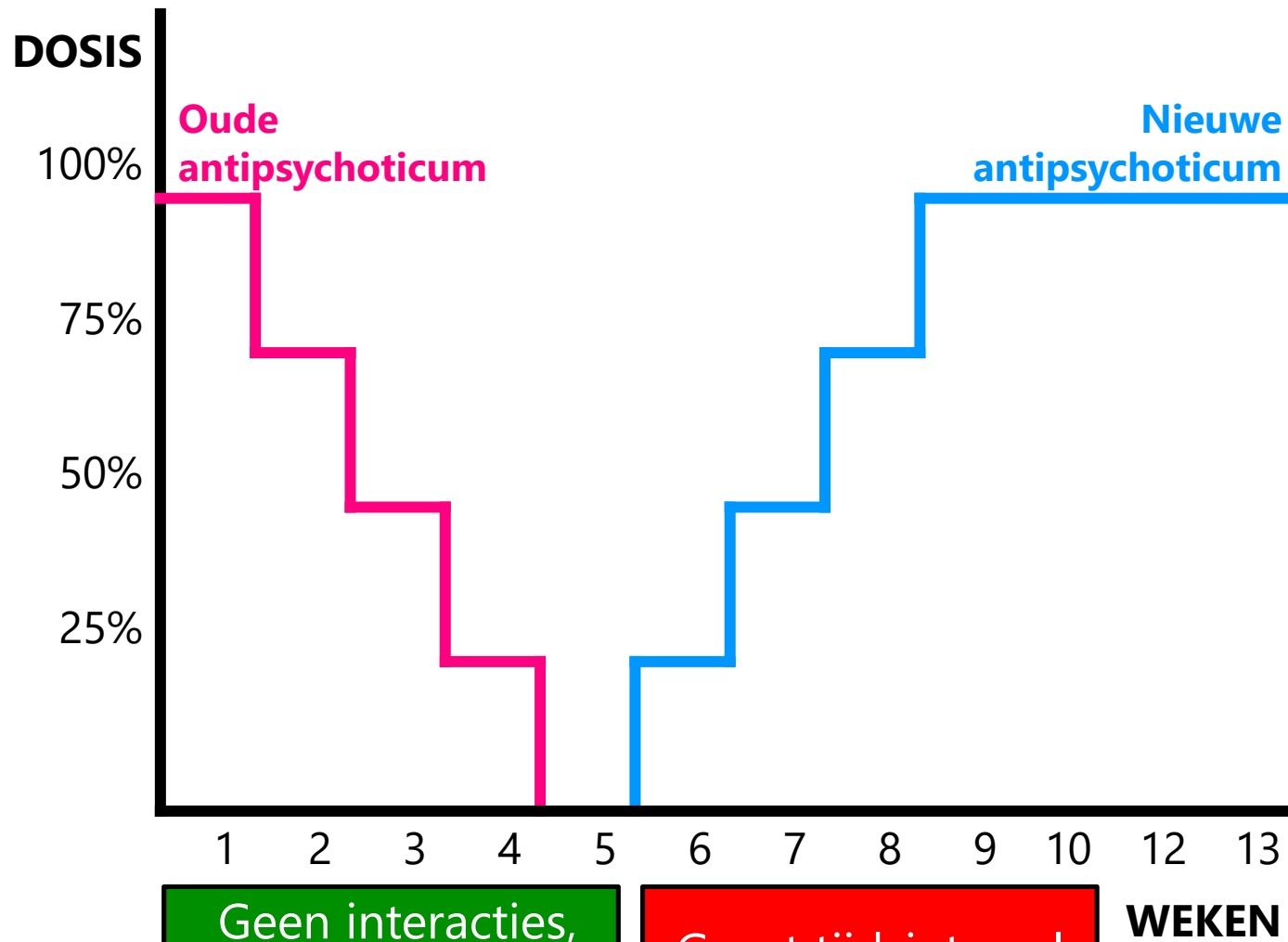
Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

1. Drug-free interval



Geen interacties,
onttrekking en
bijwerkingen

Groot tijdsinterval
on(der)behandeld

WEEKEN

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-
blokkade

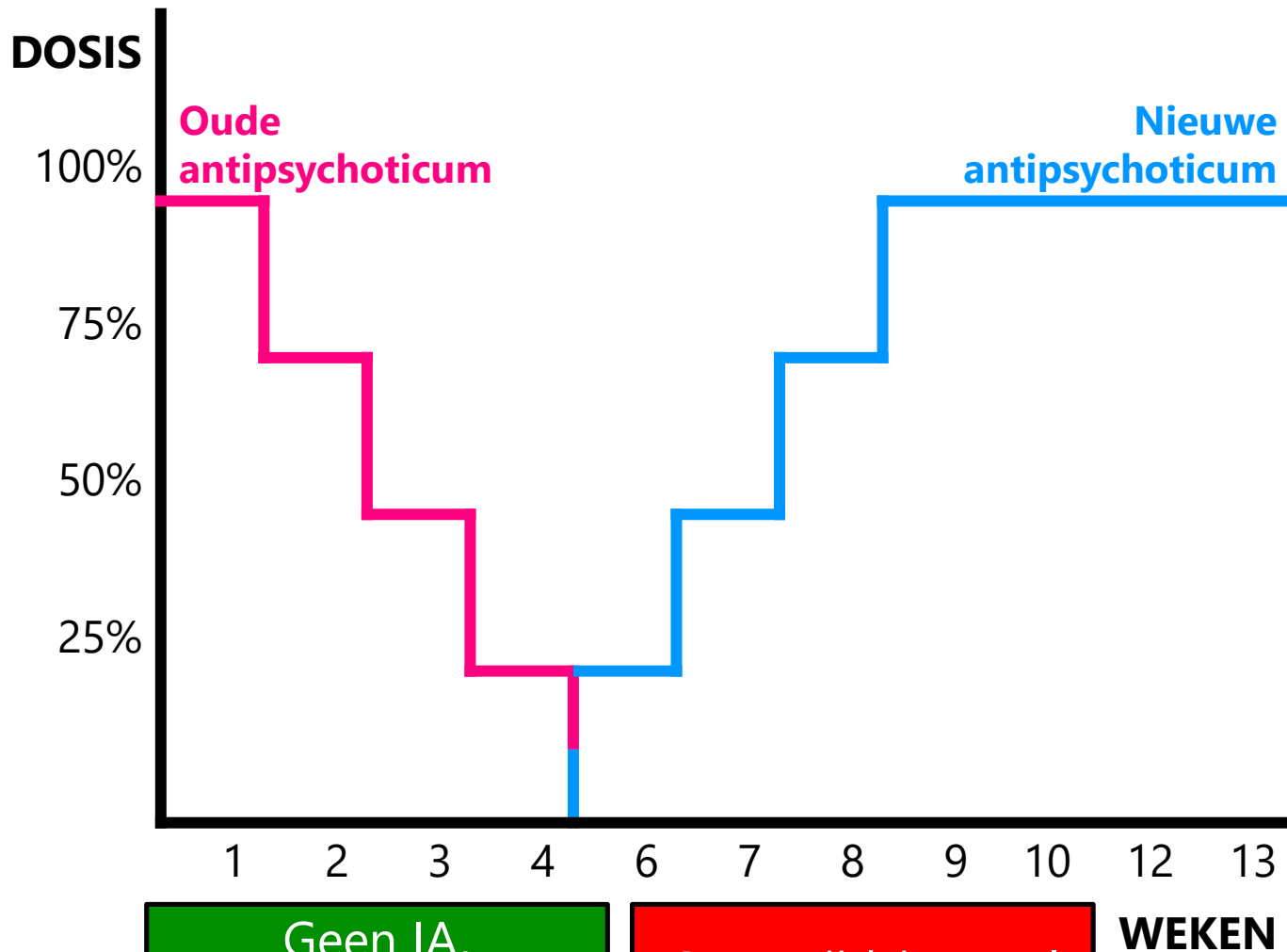
Bepaal
onttrekking

Bepaal
interactierisico

Switch-
voorbeelden

SWITCHEN

2. Geen interval



Geen IA,
onttrekking
bijwerkingen

Groot tijdsinterval
onderbehandeld

WEKEN

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

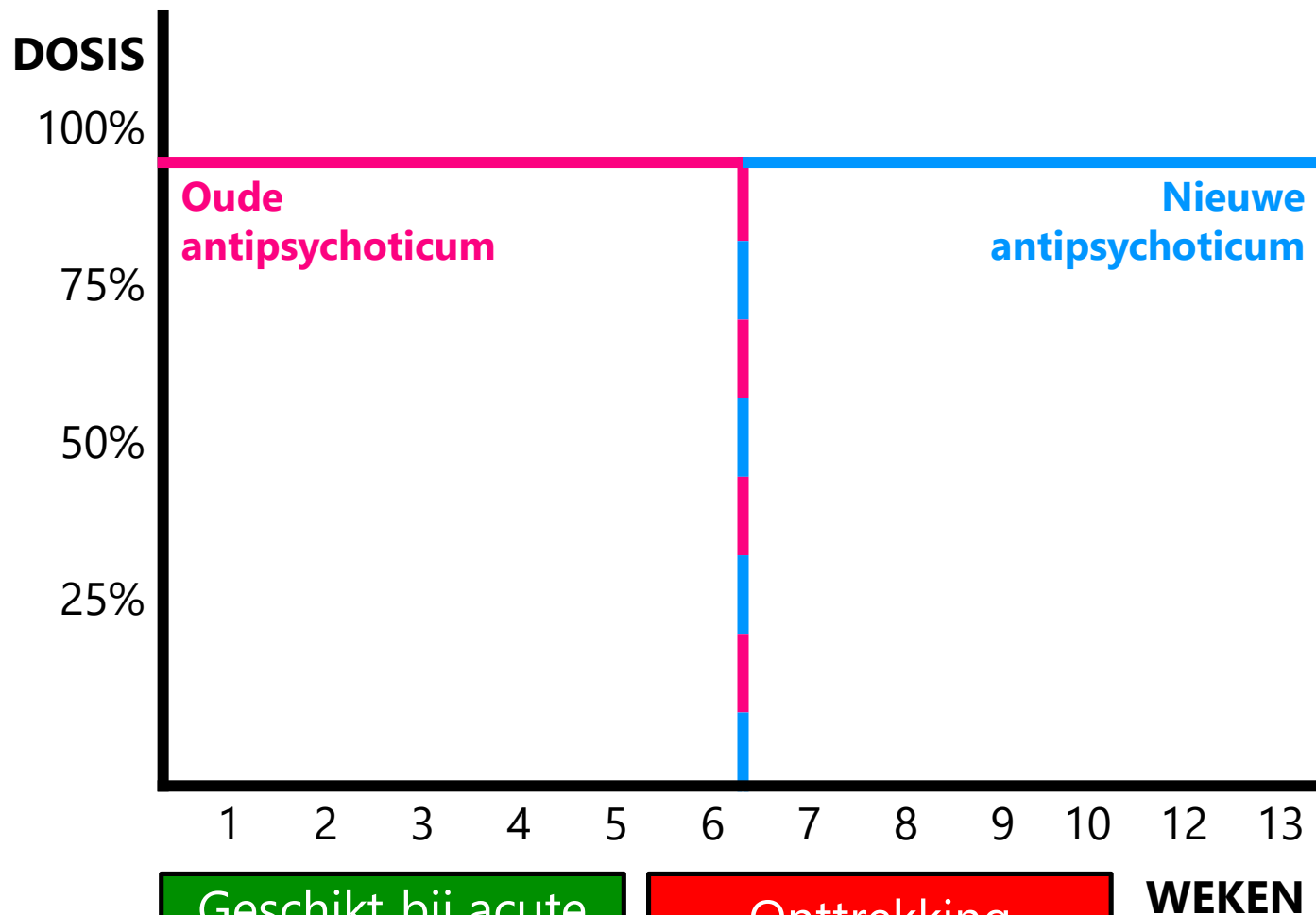
Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

3. Abrupt switchen



Geschikt bij acute
bijwerking of
exacerbatie

Onttrekking
Bijwerkingen
(niet te differentiëren)

Deel 4

Uitgangs-
punten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-
blokkade

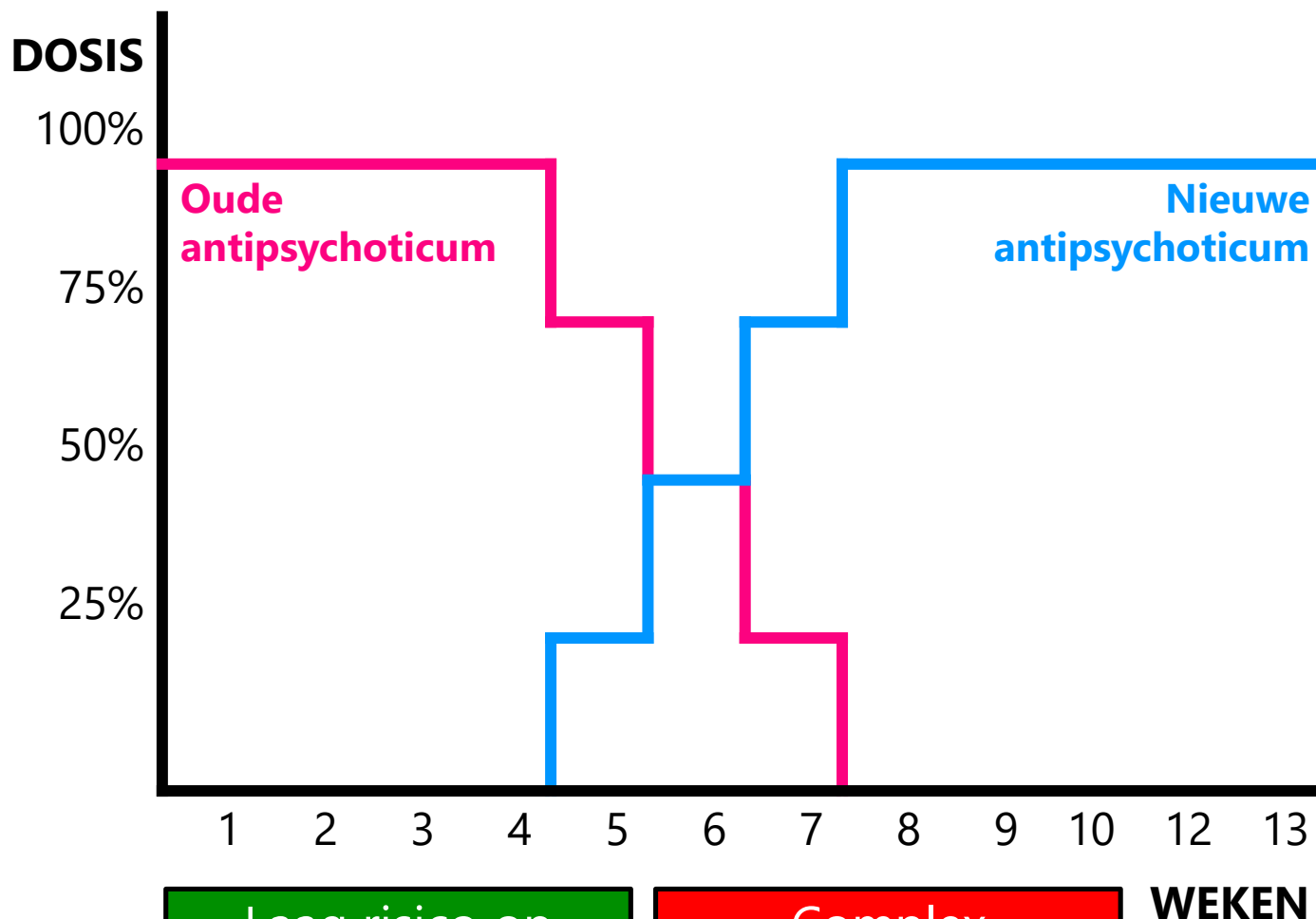
Bepaal
onttrekking

Bepaal
interactierisico

Switch-
voorbeelden

SWITCHEN

4. Kruis-titratie (cross-taper)



Laag risico op
bijwerkingen en
onttrekking

Complex
Relatieve
onderbehandeling

WEKEN

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-
blokkade

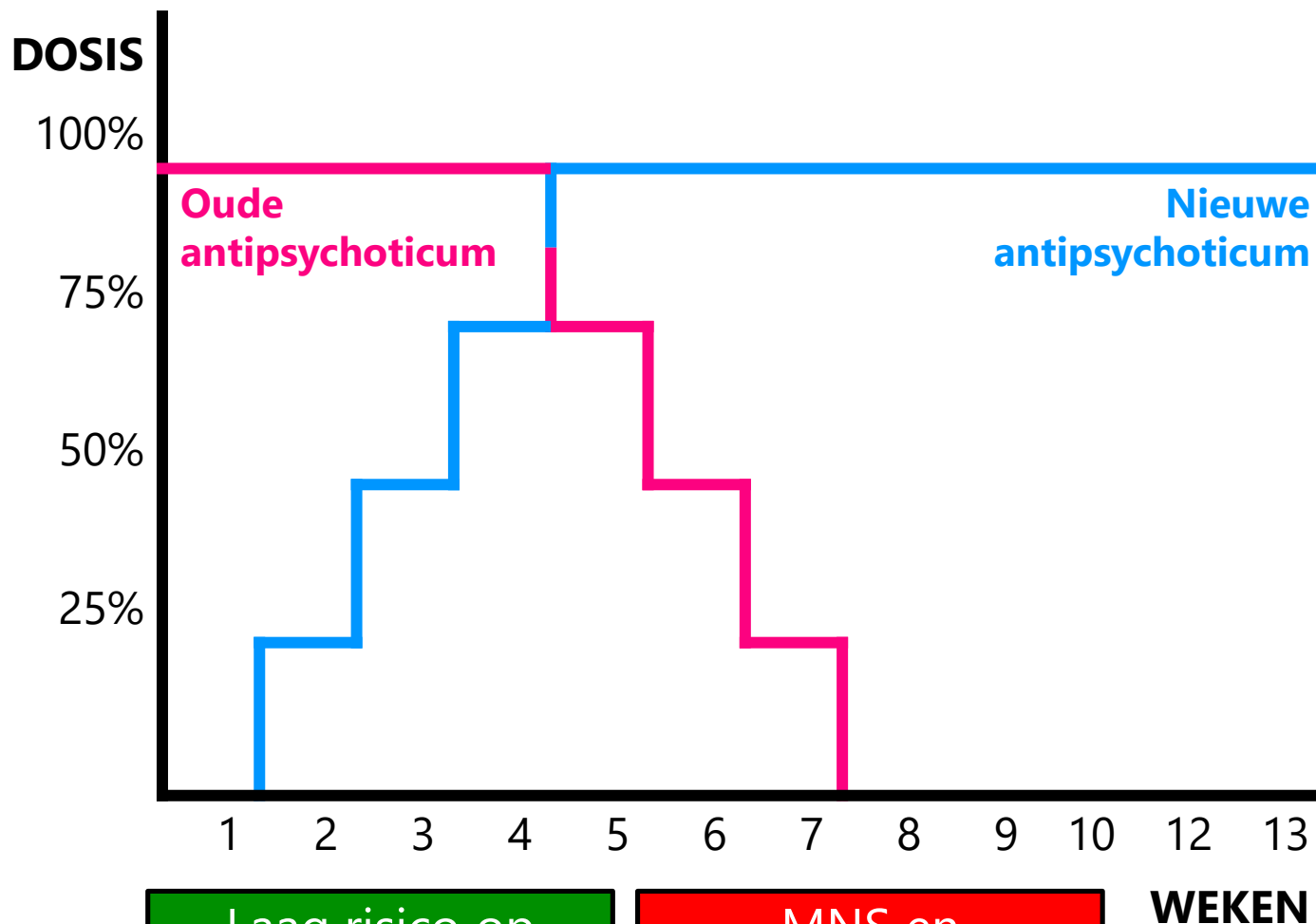
Bepaal
onttrekking

Bepaal
interactierisico

Switch-
voorbeelden

SWITCHEN

5. Partiële overlap



Laag risico op
onttrekking en
bijwerkingen

MNS en
bijwerkingen
Polyfarmacie

WEKEN

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

6. Volledige overlap

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

S. Bazir. Psychotropic Drug Directory 2018

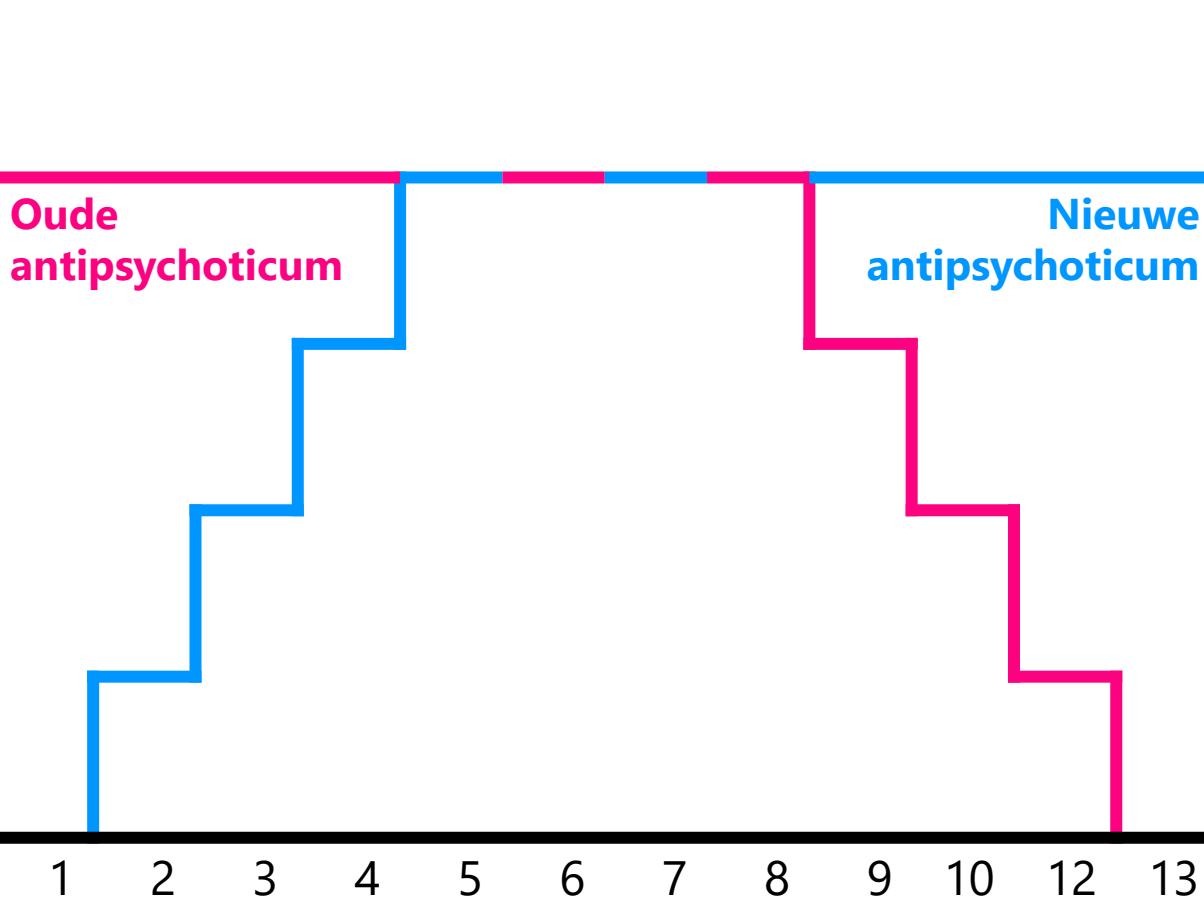
DOSIS

100%

75%

50%

25%



Oude antipsychoticum

Nieuwe antipsychoticum

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

12

13

WEKEN

Laag risico
exacerbatie

MNS en
bijwerkingen
Polyfarmacie

SWITCHEN

Uitgangspunten switchen

**STAP
1**

Bepaal snelheid

Bijwerking?
Acute episode?
Geen effect?

**STAP
2**

Vergelijk D₂-blokkade

CAVE aripiprazol

**STAP
3**

Bepaal onttrekkingsrisico (afbouwen)

Volledig receptorprofiel (5-HT, D, H, M, α)
Halfwaardetijd (SS na 4-5 keer de $t_{1/2}$)

Geb. Bijssels: hoe langer, hoe hoger

**STAP
4**

Bepaal interacties (dosisaanpassing)

Farmacodynamisch
Farmacokinetisch: CYP-remming

CAVE gebruik fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

D₂-affiniteit

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

KNMP Kennisbank
geraadpleegd op 13-08-2018.

Aripiprazol

Amisulpride

Haloperidol

Risperidon
Paliperidon
Lurasidon

Olanzapine

Clozapine

Quetiapine

SWITCHEN

Uitgangspunten switchen

STAP

1

Bepaal snelheid

Bijwerking?
Acute episode?
Geen effect?

STAP

2

Vergelijk D₂-blokkade

CAVE aripiprazol

STAP

3

Bepaal onttrekkingsrisico (afbouwen)

Volledig receptorprofiel (5-HT, D, H, M, α)
Halfwaardetijd (SS na 4-5 keer de $t_{1/2}$)

Geb. Bijssels: hoe langer, hoe hoger

STAP

4

Bepaal interacties (dosisaanpassing)

Farmacodynamisch
Farmacokinetisch: CYP-remming

CAVE gebruik fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

Halfwaardetijden

SUBSTRAAT	PLASMAHALFWAARDETIJD
HALOPERIDOL	12-38 uur
AMISULPRIDE	12 uur
OLANZAPINE	30 uur
CLOZAPINE	12 uur
QUETIAPINE	IR 6-7 uur, XR 24 uur
RISPERIDON	3 uur, ca. 24 uur metaboliet paliperidon
PALIPERIDON	21-30 uur
LURASIDON	20-40 uur
ARIPIPRAZOL	75-146 uur in EM/PM CYP2D6
BREXPIPRAZOL	91 uur
CARIPRAZINE	48-92 uur, actieve metaboliet 1-3 weken

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

Depotpreparaten

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

AP	FORMULERING	INTERVAL	BIJZONDERHEDEN
Aripiprazol monohydraat	300 mg 400 mg	1 x per 4 weken	2 weken overlap met oraal aripiprazol
Olanzapine pamoaat	210 mg 300 mg 405 mg	Afhankelijk van dosering 1 x per 2-4 weken	Vereist 3 uur post-injectie monitoring
Paliperidon palmitaat	39 mg, 78 mg 117 mg, 156 mg 234 mg	1 x per maand	Geen orale overlap noodzakelijk
Paliperidon palmitaat	273mg, 410 mg 546 mg, 819 mg	1 x per 3 maanden	Na instelling op maandelijks preparaat
Risperidon microsferen	12.5 mg 25 mg 37.5 mg, 50 mg	1 x per 2 weken	3 weken overlap met oraal risperidon

SWITCHEN

Onttrekking per receptor

RECEPTOR	ONTTREKKINGSVERSCHIJNSELEN
D₂	Psychose, manie, agitatie, acathisie onttrekkingsdyskinesie
M₁ centraal	Agitatie, verwarring, psychose, angst, slapeloosheid, sialorroe, EPS/acathisie
M₁₋₄ perifeer	Diarree, zweten, misselijkheid, braken, bradycardie, hypotensie, syncope
H₁	Angst, opwinding, slapeloosheid, rusteloosheid, EPS/acathisie
α₁	Tachycardie, hypertensie, onrust
5HT_{1A}	Angst, EPS/acathisie
5HT_{2A}	EPS/acathisie, psychose?
5HT_{2C}	Verminderde eetlust?

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

Uitgangspunten switchen

**STAP
1**

Bepaal snelheid

Bijwerking?
Acute episode?
Geen effect?

**STAP
2**

Vergelijk D₂-blokkade

CAVE aripiprazol

**STAP
3**

Bepaal onttrekkingsrisico (afbouwen)

Volledig receptorprofiel (5-HT, D, H, M, α)
Halfwaardetijd (SS na 4-5 keer de $t_{1/2}$)

**STAP
4**

Bepaal interacties (dosisaanpassing)

Farmacodynamisch
Farmacokinetisch: CYP-remming
CAVE gebruik fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

Metabolisme antipsychotica

Deel 4

SUBSTRAAT	2D6	1A2	3A4	2C19	DIVERS	KNMP
HALOPERIDOL	++		++		UGT	PM/UM 2D6
SULPIRIDE						
AMISULPIRIDE						
OLANZAPINE	+	+++			UGT	
CLOZAPINE	++	+++	+++	++		
QUETIAPINE	++		+++			
RISPERIDON	+++		++			
PALIPERIDON	++		++		UGT	
LURASIDON	+++					
ARIPIPRAZOL	+++		+++			PM 2D6
BREXPIPRAZOL	+++		+++			
CARIPRAZINE	+++					

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

Resumerend

STAP
1

Bepaal snelheid

Bijwerking?
Acute episode?
Geen effect?

STAP
2

Vergelijk D₂-blokkade

CAVE aripiprazol

STAP
3

Bepaal onttrekkingsrisico (afbouwen)

Volledig receptorprofiel (5-HT, D, H, M, α)
Halfwaardetijd (SS na 4-5 keer de $t_{1/2}$)

Geb. Bidsolus: hoo- langer, hoe hoger

STAP
4

Bepaal interacties (dosisaanpassing)

Farmacodynamisch
Farmacokinetisch: CYP-remming

CAVE gebruik fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

Casus 1

UITGANGS- PUNTEN

De Heer G, 26 jaar, is bekend met schizofrenie. Hij is vrij stabiel, maar wil niet meer zonder medicatie. Momenteel gebruikt hij enkele jaren olanzapine 15 mg. Hij ervaart echter een aanhoudend hongergevoel en is al veel aangekomen. U besluit om de heer P over te zetten van olanzapine op risperidon. Hoe gaat u dit aanpakken?

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

Casus 1

**STAP
1**

Bepaal snelheid

Bijwerking, dus we kunnen de tijd nemen!

**STAP
2**

Vergelijk D₂-blokkade

CAVE aripiprazol

**STAP
3**

Bepaal onttrekkingsrisico (afbouwen)

Volledig receptorprofiel (5-HT, D, H, M, α)
Halfwaardetijd (SS na 4-5 keer de $t_{1/2}$)

Geb. Bij gebruik: hoe langer, hoe hoger

**STAP
4**

Bepaal interacties (dosisaanpassing)

Farmacodynamisch
Farmacokinetisch: CYP-remming

CAVE gebruik fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

Casus 1

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

S. Bazir. Psychotropic Drug Directory 2018

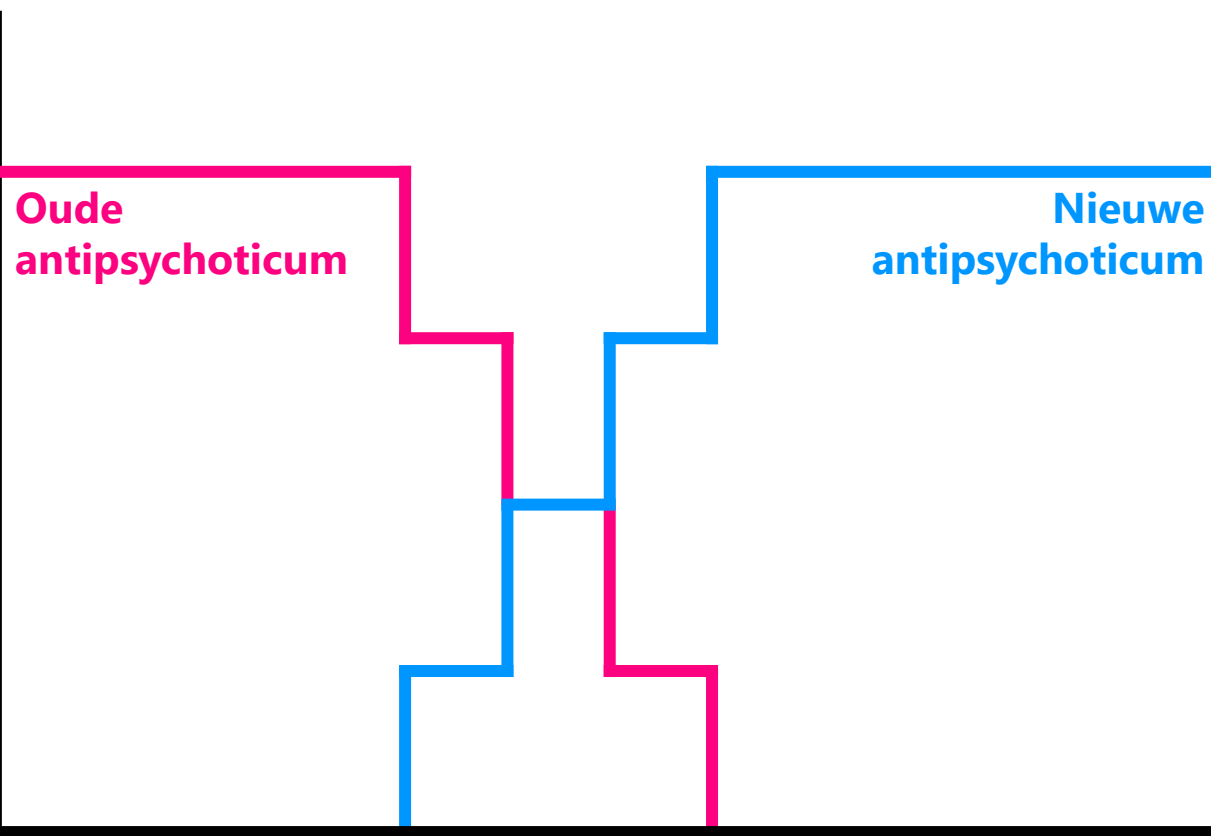
DOSIS

100%

75%

50%

25%



Oude antipsychoticum

Nieuwe antipsychoticum

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 13

WEKEN

SWITCHEN

Casus 1

STAP

1

Bepaal snelheid

Bijwerking, dus we kunnen de tijd nemen!

STAP

2

Vergelijk D₂-blokkade

Geen switch naar aripiprazol

STAP

3

Bepaal onttrekkingsrisico (afbouwen)

Volledig receptorprofiel (5-HT, D, H, M, α)
Halfwaardetijd (SS na 4-5 keer de $t_{1/2}$)

Gebied van gebruik: hoe langer, hoe hoger

STAP

4

Bepaal interacties (dosisaanpassing)

Farmacodynamisch
Farmacokinetisch: CYP-remming

CAVE gebruik fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

Casus 1

**STAP
1**

Bepaal snelheid

Bijwerking, dus we kunnen de tijd nemen!

**STAP
2**

Vergelijk D₂-blokkade

Geen switch naar partiële D₂-antagonist

**STAP
3**

Bepaal onttrekkingsrisico (afbouwen)

Risico op anticholinerge en antihistaminerge
onttrekking

**STAP
4**

Bepaal interacties (dosisaanpassing)

Farmacodynamisch
Farmacokinetisch: CYP-remming

CAVE gebruik fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

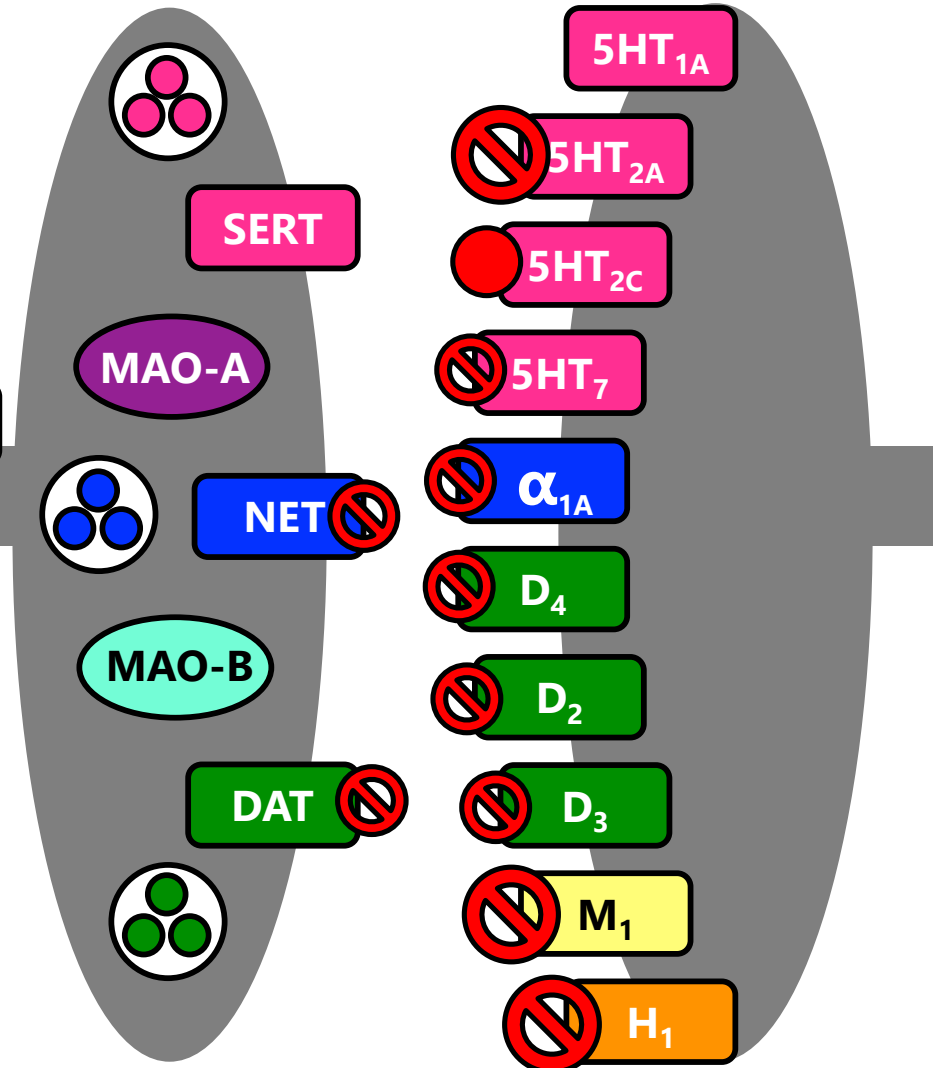
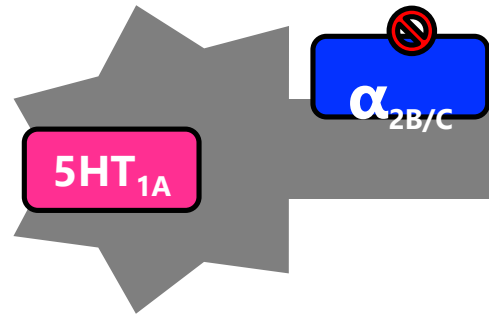
Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

Casus 1 (olanzapine)

- ★ AGONIST
- PARTIELE AGONIST
- ⊘ ANTAGONIST
- INVERSE AGONIST



- SEROTONINE (5HT)
- NOREPINEFRINE (NE)
- DOPAMINE

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

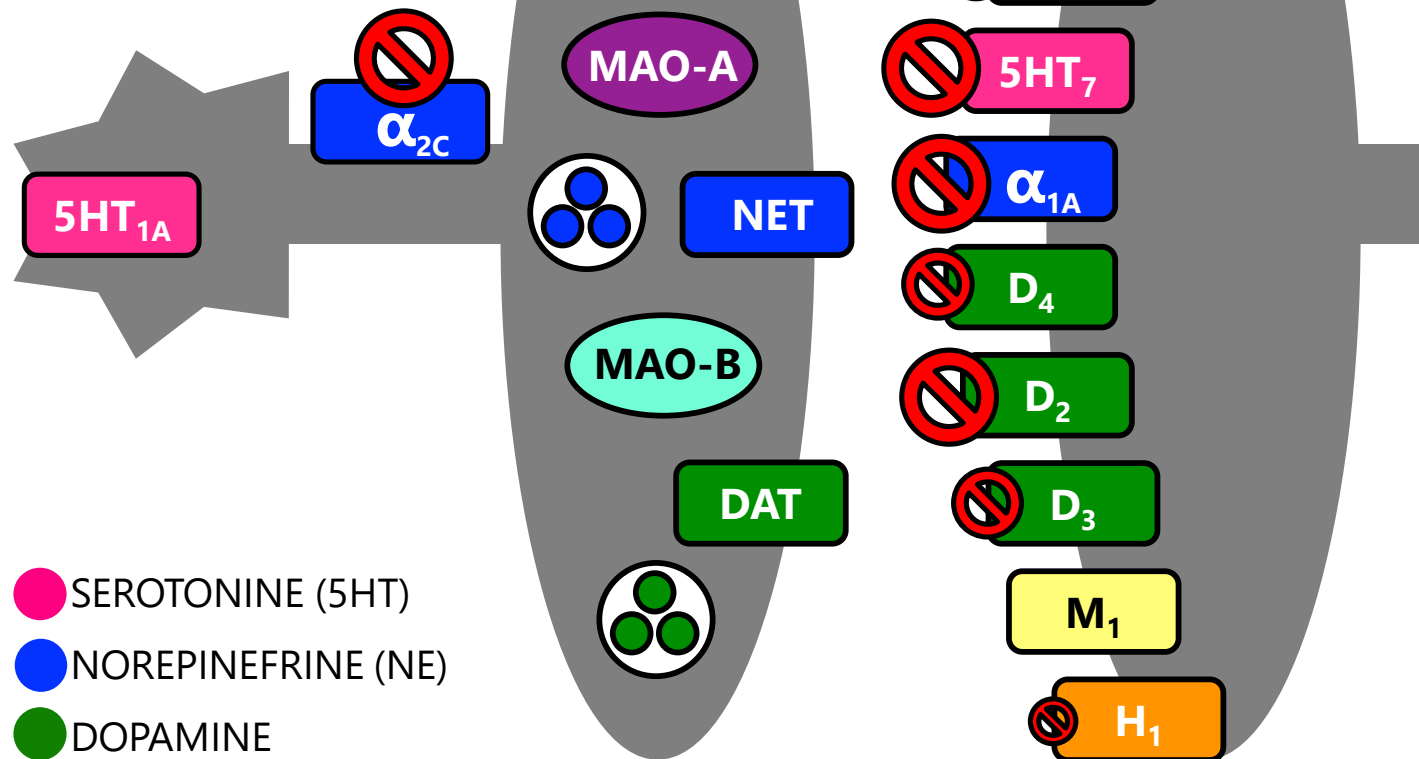
Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

Casus 1 (risperidon)

- ★ AGONIST
- PARTIELE AGONIST
- ⊘ ANTAGONIST
- INVERSE AGONIST



Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

Casus 1

**STAP
1**

Bepaal snelheid

Bijwerking, dus we kunnen de tijd nemen!

**STAP
2**

Vergelijk D₂-blokkade

Geen switch naar aripiprazol

**STAP
3**

Bepaal onttrekkingsrisico (afbouwen)

Risico op anticholinerge en antihistaminerge
onttrekking

**STAP
4**

Bepaal interacties (dosisaanpassing)

Niet van toepassing

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

Casus 2

UITGANGS- PUNTEN

De Heer P, 28 jaar, is bekend met schizofrenie. Hij heeft reeds enkele malen een ernstige psychose gehad, waarvoor 3 maal gedwongen opname vereist was. Momenteel gebruikt hij olanzapine 15 mg en dat is inmiddels ruim 1,5 jaar effectief. Echter, de heer P klaagt over een totaal verlies van zijn libido, terwijl hij net een nieuwe vriendin heeft. U besluit om de heer P over te zetten van olanzapine op aripiprazol. Hoe gaat u dit aanpakken?

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

Casus 2

**STAP
1**

Bepaal snelheid

Bijwerking, dus we kunnen de tijd nemen!

**STAP
2**

Vergelijk D₂-blokkade

CAVE aripiprazol

**STAP
3**

Bepaal onttrekkingsrisico (afbouwen)

Volledig receptorprofiel (5-HT, D, H, M, α)
Halfwaardetijd (SS na 4-5 keer de $t_{1/2}$)

Geb. Bij gebruik: hoe langer, hoe hoger

**STAP
4**

Bepaal interacties (dosisaanpassing)

Farmacodynamisch
Farmacokinetisch: CYP-remming

CAVE gebruik fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

Casus 2

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

S. Bazir. Psychotropic Drug Directory 2018

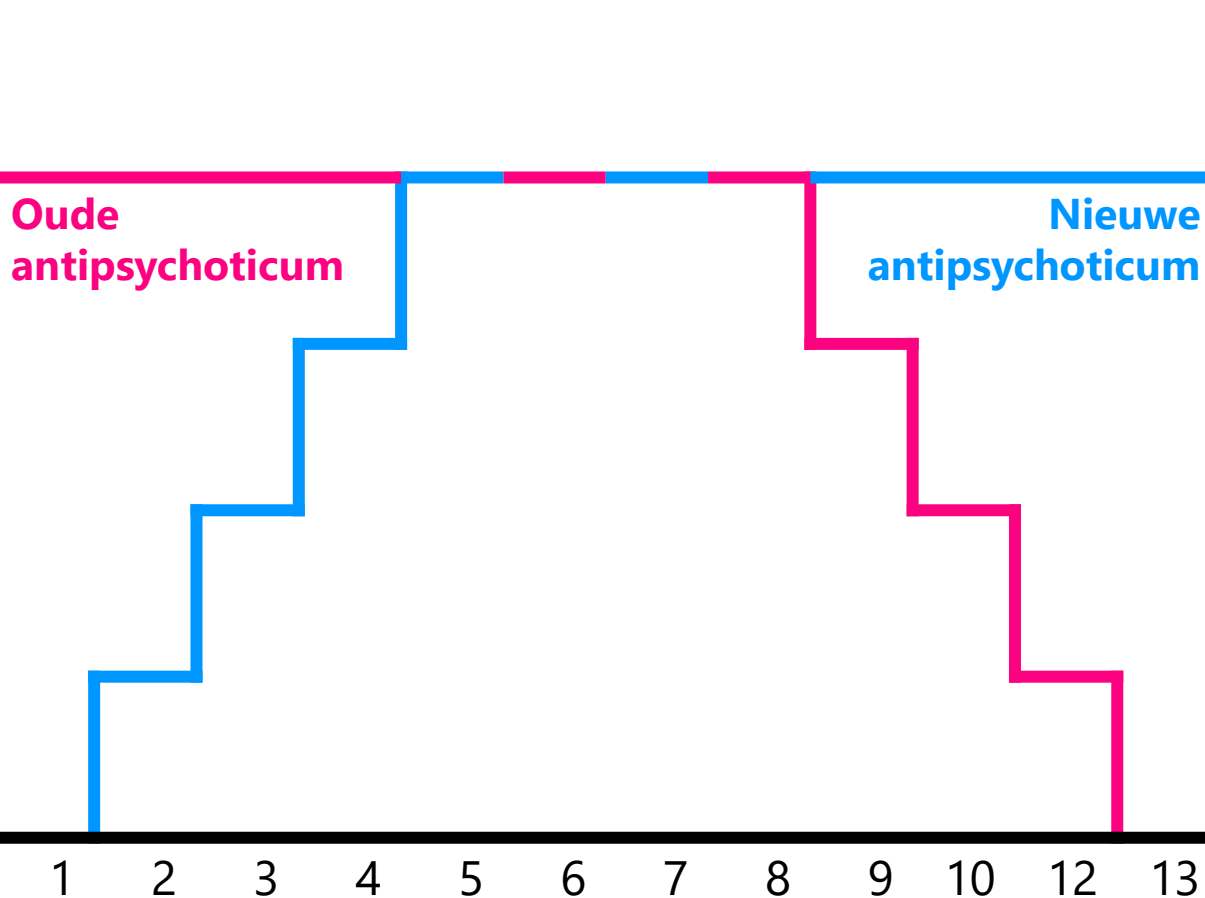
DOSIS

100%

75%

50%

25%



Oude antipsychoticum

Nieuwe antipsychoticum

Laag risico exacerbatie

MNS en bijwerkingen Polyfarmacie

WEKEN

SWITCHEN

Casus 2

STAP

1

Bepaal snelheid

Bijwerking, dus we kunnen de tijd nemen!

STAP

2

Vergelijk D₂-blokkade

Switch naar aripiprazol, dus niet te hoog en niet te laag doseren!

STAP

3

Bepaal onttrekkingsrisico (afbouwen)

Volledig receptorprofiel (5-HT, D, H, M, α)
Halfwaardetijd (SS na 4-5 keer de $t_{1/2}$)

Geb. Bij gebruik: hoe langer, hoe hoger

STAP

4

Bepaal interacties (dosisaanpassing)

Farmacodynamisch
Farmacokinetisch: CYP-remming

CAVE gebruik fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

Casus 2

STAP

1

Bepaal snelheid

Bijwerking, dus we kunnen de tijd nemen!

STAP

2

Vergelijk D₂-blokkade

Geen switch naar partiële D₂-antagonist

STAP

3

Bepaal onttrekkingsrisico (afbouwen)

Risico op anticholinerge en antihistaminerge
onttrekking

STAP

4

Bepaal interacties (dosisaanpassing)

Farmacodynamisch
Farmacokinetisch: CYP-remming

CAVE gebruik fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

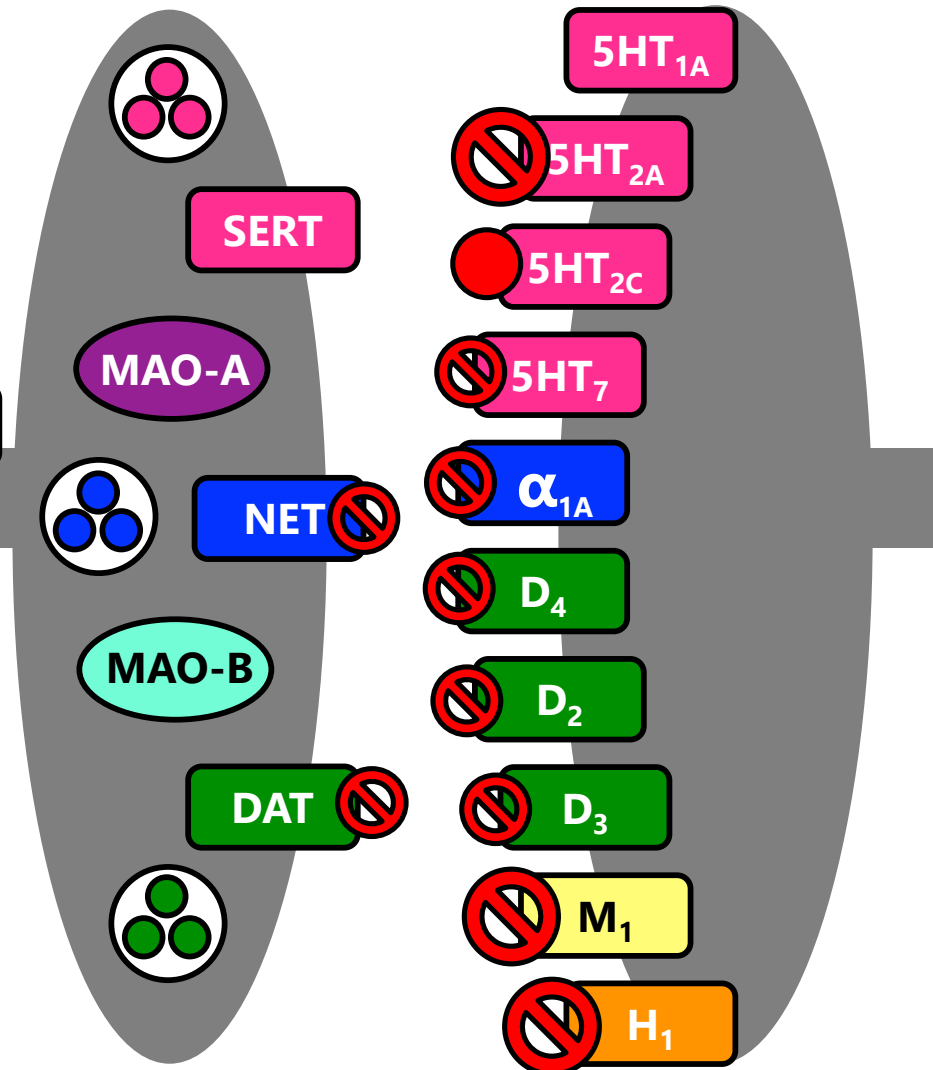
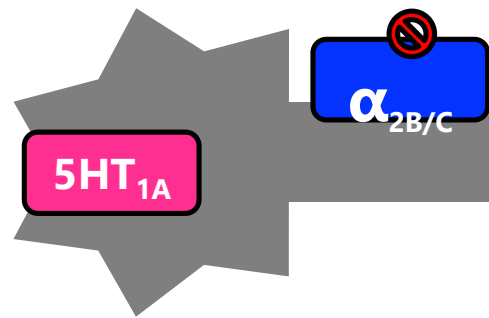
Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

Casus 2 (olanzapine)

- ★ AGONIST
- PARTIELE AGONIST
- ⊘ ANTAGONIST
- INVERSE AGONIST



- SEROTONINE (5HT)
- NOREPINEFRINE (NE)
- DOPAMINE

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

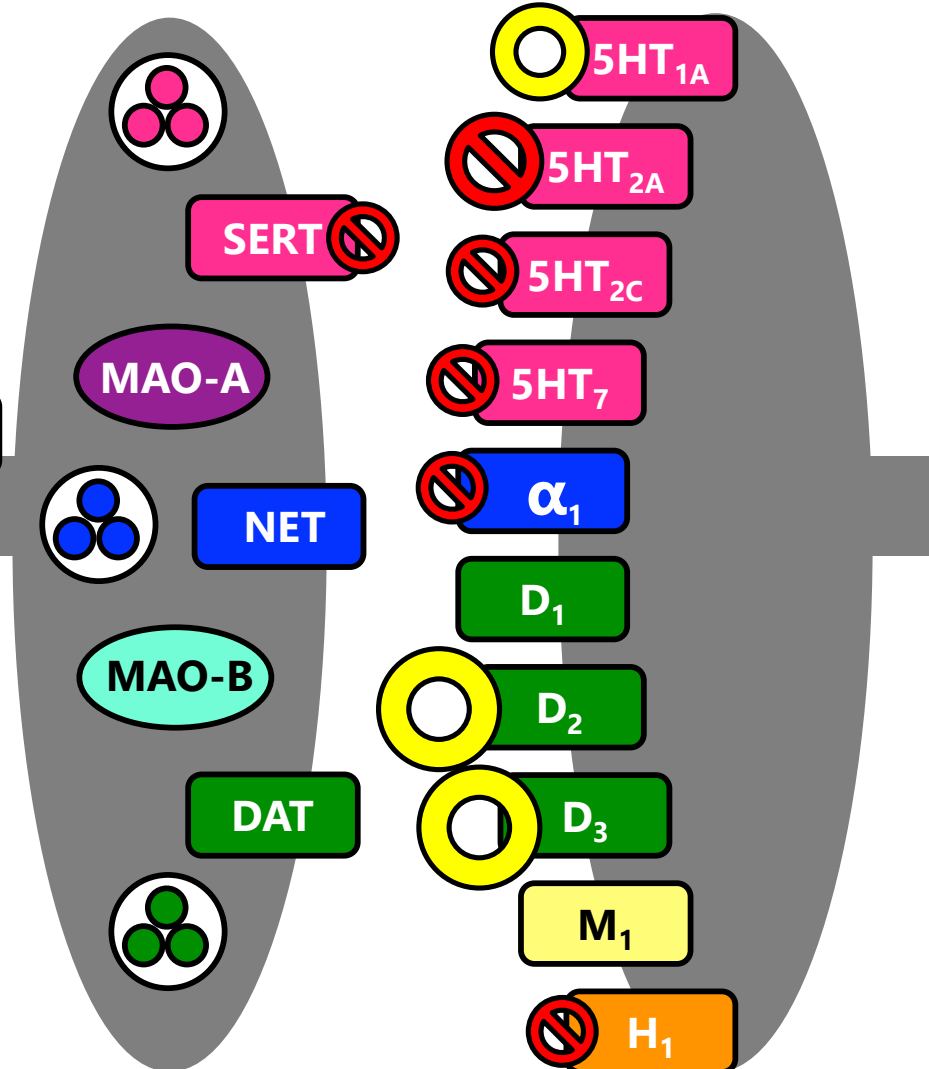
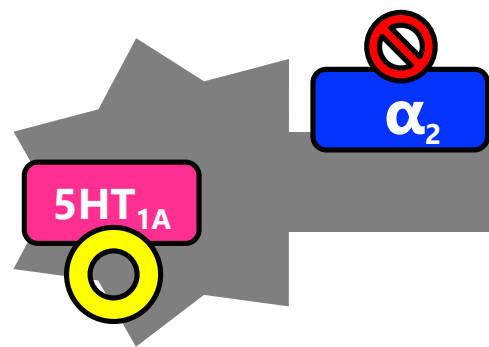
Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

Casus 2 (aripiprazol)

- ★ AGONIST
- PARTIELE AGONIST
- ⊘ ANTAGONIST
- INVERSE AGONIST



- SEROTONINE (5HT)
- NOREPINEFRINE (NE)
- DOPAMINE

Deel 4

Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

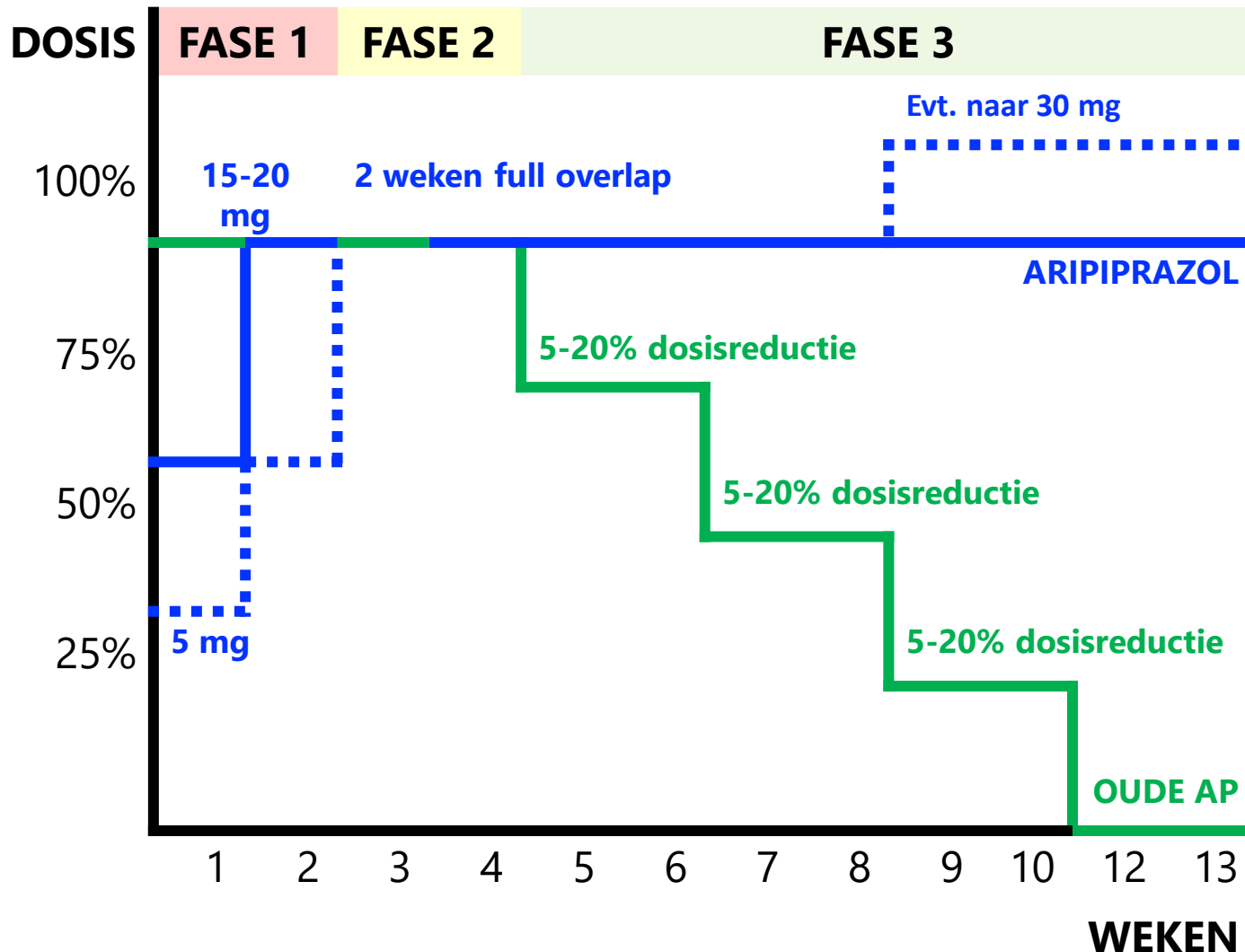
Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

SWITCHEN

Casus 2

Deel 4



Uitgangspunten switch

Bepaal snelheid

Bepaal D₂-blokkade

Bepaal onttrekking

Bepaal interactierisico

Switch-voorbeelden

Expert Opin. Pharmacother. (2015) 16(5):727-737

DEEL 5 AFSLUITING

Deel 5

Inleiding

Farmacologie

Bijwerkingen

Switchen

Afsluiting

Deel 5

Clozapine blijft het meest effectieve antipsychoticum

Kennis van farmacologie kan veel bijdragen aan optimale match patiënt-AD

Kennis van werking, bijwerking, farmacologie en interacties draagt bij aan goed kiezen

Switchen is sterk patientafhankelijk; evidence voor een voorkeurstrategie ontbreekt grotendeels

Vragen? Altijd welkom! **C.F.Ebbelaar@uu.nl**

Inleiding

Farmacologie

Bijwerkingen

Switchen

Afsluiting