

Klinisch redeneren

in het voorschrijven van antipsychotica



Mariëlle de Ruijter
vs ggz

Disclosure belangen Mariëlle de Ruijter

Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="235 505 1283 553">• Honorarium of andere (financiële) vergoeding:<li data-bbox="235 613 747 662">• Sprekers vergoeding	Lundbeck B.V.

Leerdoelen

Na het volgen van de nascholing

- Heb je meer parate kennis over eigenschappen en effecten van de verschillende groepen antipsychotica
- Weet je welke stappen je kan doorlopen om tot een medicatie plan te komen;
- Weet je hoe je deze stappen kunt nemen;
- Ken je de tools, redeneerhulpen, apps en meetinstrumenten die je nodig hebt om te kunnen komen tot gegronde beslissingen in het voorschrijven;
- Heb je geoefend met het bepalen welke medicatie te stoppen, te switchen of juist te starten en waarom.

Programma

- Kennismaking
- Placemat oefening
- Plenaire bespreking
- Inleiding antipsychotica
- Werken met de casus
 - Laboratorium onderzoek, spiegels antipsychotica, oefenen met beoordelingDeel 2 werken met de casus
- Plenaire bespreking conclusie en medicatie plan casus
- Bewegingsstoornissen
- Testen van de opgedane kennis

Kennismaking

- Wie ben je?
- Wat kom je halen?
- Wat kom je brengen aan
ervaring, werkplek, expertise?

Placemat oefening

- Maak een groepje van vier om een grote tafel
- Pak een placemat en vier whiteboard stiften
- **Denken:** Welke woorden horen voor jou bij klinisch redeneren? Ieder voor zich opschrijven op eigen kwadrant
- **Delen:** Vergelijk de woorden in de kwadranten met overige deelnemers in het groepje en bereik met elkaar consensus over 6 woorden die in het midden van jullie placemat komen te staan
- **Doen:** De 6 woorden die voor jullie groepje horen bij klinisch redeneren in het midden schrijven

Klinisch redeneren

Over welke woorden hebben jullie consensus bereikt in de groepjes?



Theorie van klinisch redeneren

- Proces van kritisch denken om tot het beste besluit te komen over de zorg voor individuele patiënten.
- Door nadenken een standpunt bepalen, een gedachtegang ontwikkelen m.b.t. een gezondheidssituatie; onderbouwen van redeneringen met waarnemingen of metingen
- Continue proces van gegevens verzamelen, analyse gericht op vragen en problemen van individuen en hun naasten, gericht op ziekte en gezondheid. Het proces omvat risico-inschatting, vroeg-signalering, probleemherkenning, interventie en monitoring.
- Cognitieve vaardigheid m.b.t. klinische besluitvorming rondom patiënten-situaties in alle fasen van het verpleegkundige proces.

Klinisch redeneren

Hoe zou ik het zelf omschrijven?

Het klinisch redeneren in het voorschrijven omvat een proces van het koppelen van de eigen observaties en interpretaties aan de medische kennis om zodoende te beredeneren welke volgende stappen genomen moeten worden. Het omvat het kritisch denken over differentiaaldiagnose*, risico-inschatting** , vroeg-signalering, probleemherkenning, interventie en monitoring rond medicatie.

NHQQIV

NUIWIVFK #GHQNHQ

UIVIFR QQVFKDWIQQJ

*Beschrijving van het meest waarschijnlijk is en wat ik niet gemist wil hebben

**Moet ik dit overleggen en met wie?

Inleiding antipsychotica

We gaan kennis herhalen en vooral uitbouwen

Parate kennis over de verschillende antipsychotica vergroten

Nieuwe inzichten, nieuw onderzoek rond o.a. bewegingsstoornissen, metabole- en seksuele bijwerkingen

Let op, kennis wordt getest aan het eind van de nascholing!



"This probably won't work, but we do have medications that will take care of the side effects."

Antipsychotica

Onderdrukken psychotische symptomen ongeacht de oorzaak

Nauwelijks verschil in effectiviteit behalve voor clozapine, amisulpride en olanzapine

Niet alleen door dopamine receptor bezetting

Negatieve symptomen verergeren als dopamine te veel wordt geblokkeerd

Onderhoudsdosering aantal terugval na 1 jaar;

27% met antipsychoticum

64% met placebo

Minimaal 3 jaar na eerste psychose blijven gebruiken (N=178)

Leucht S. (2012) Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2063-71.

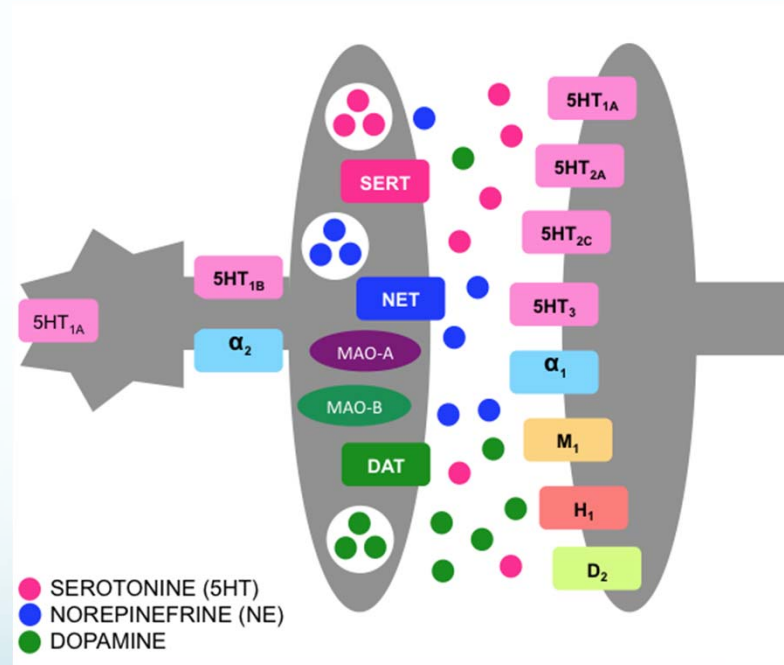
Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S, et al. (2012) Antipsychotics in Adults With Schizophrenia: Comparative Effectiveness of First-Generation Versus Second-Generation Medications: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 498-511.

Lieberman JA, Stroup S, McEvoy JP, et al (2005). (CATIE) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209– 23.

Hui CLM, Honer WG, Lee EHM et al. (2018) Long-term effects of discontinuation from antipsychotic maintenance following first-episode schizophrenia and related disorders: a 10 year follow-up of a randomised, double-blind trial. *Lancet Psychiatry* 2018;5:432-442

Belangrijke begrippen

- Agonisme, antagonisme en partieel agonisme
- Receptor affiniteit



Receptor bezetting

Receptor	Eigenschappen
agonist	stof past op receptor dosisafhankelijke, sterke respons tot 100% stimuleert sterk
antagonist	stof past niet goed op receptor wel in staat om receptor te blokkeren voor agonisten stimuleert niet, blokkeert
partiële agonist	past gedeeltelijk op receptor blokkeert en stimuleert tegelijk

Antipsychotica receptor-antagonisme antipsychotica

	Afnemende affiniteit (van links naar rechts)					
Aripiprazol	D2*	5HT1A*	5HT2A	α 1	H1	
Clozapine	H1	α 1 (nor)	5HT2A	M1	5HT2C	D2
Haloperidol	D2	α 1 (nor)	5HT2A	H1		
Olanzapine	H1	5HT2A	M1	5HT2C	D2	α 1 (nor)
Quetiapine	H1	α 1 (nor)	5HT2A	M1	5HT2C (nor)	D2
Risperidon	5HT2A	α 1 (nor)	D2	H1	5HT2C	

*Partieel agonisme

Antipsychotica

Eerste generatie

- Flupentixol - Fluanxol®
- Haloperidol - Haldol®
- Perfenazine - Trilafon®
- Pimozide - Orap®
- Penfluridol - Semap®
- Zuclopentixol - Cisordinol®

Tweede generatie

- Amisulpride - Solian®
- Clozapine - Leponex®
- Olanzapine - Zyprexa®, Zypadhera®
- Lurasidon - Latuda®
- Paliperidon - Invega®, Xeplion®, Trevicta®
- Quetiapine - Seroquel®
- Risperidon - Risperdal®, Risperdal Consta®
- Sertindol – Serdolect®
- Sulpiride - Dogmatil®

Derde generatie?

- Aripiprazol - Abilify®, Abilify Maintena®
- Brexpiprazol – Rxulti®
- Cariprazine – Reagila®

Eerste generatie antipsychotica

- Bijvoorbeeld haloperidol en zuclopentixol
- Sterke (hoog-potente) affiniteit voor de D2 receptor
- Pas op voor de Qtc-tijd verlenging (bijv. samen met citalopram), antipsychotica syndroom en agranulocytose
- Meest voorkomende bijwerkingen:
 - Bewegingsstoornissen
 - Seksuele functiestoornissen
- Zuclopentixol meer sederend dan haloperidol, beide in depot-vorm te verkrijgen
- Let op bij CYP2D6-polymorfisme

Tweede generatie antipsychotica deel 1

- Tricyclische kernstructuur
- Bijvoorbeeld clozapine (1972), olanzapine (1996) en quetiapine (1997)
- Lijken qua chemische structuur op elkaar
- Clozapine (oorspronkelijk ontwikkeld als TCA) werd het prototype voor de tweede generatie antipsychotica
- Meest voorkomende bijwerkingen:
 - Metabole belasting
 - Sedatie
 - Anticholinerge belasting
- Sterk anticholinerg en sederend, hoge affiniteit met de H1 receptor
- Quetiapine XR heeft de Tmax na 6-7 uur
- Clozapine en olanzapine: roken versnelt de afbraak, 1,5 keer dosering nodig

Tweede generatie antipsychotica deel 2

- Selectieve D2/D3 antagonisten met lage affiniteit met D2
- Bijvoorbeeld sulpiride (1968) en amisulpride (1999)
- Amisulpride laat na clozapine de beste effectiviteit zien in meta-analyses
- Hoge prolactine spiegels
- Weinig bewegingsstoornissen
- Beide worden niet noemenswaardig beïnvloed door de CYP systemen

Tweede generatie antipsychotica deel 3

- Serotonine – dopamine antagonisten
- Bijvoorbeeld risperidon (1993), paliperidon (2007), sertindol (1997), lurasidon (2010)
- Blokkeren 5-HT_{2a} in combinatie met een (niet te hoge) D₂ blokkade
- Meest voorkomende bijwerkingen
 - Prolactine stijging
 - Bewegingsstoornissen
- Geen anticholinerge effecten
- Risperidon = CYP2D6

Pikalov A. et al. ((2015) Long-term use of lurasidone in patients with bipolar disorder: safety and effectiveness over 2 years of treatment. *Bipolar Disorders* 17(1):88-89 · June 2015

Farmacotherapeutisch kompas 2019

Cahn W., Myin-Germeys I., Bruggeman R., Haan de L., (2019) Handboek schizofreniespectrumstoornissen. *Uitgeverij de tijdstroom* 2019

Derde generatie antipsychotica?

- Partiele dopamine agonisten
- Bijvoorbeeld aripiprazol, brexpiprazol en cariprazine
- Aripiprazol (2002) was de eerste, ook in depot verkrijgbaar (Maintena®)
- Gemiddelde doseringen in de praktijk; 7,5-10 mg oraal, 300-400 mg per vier weken depot
- Bewegingsdrang bij hogere doseringen



Derde generatie antipsychotica?

- Partiele dopamine agonisten
- Brexpiprazol (2015) is een partiële agonist van de D2- en de 5-HT1a-receptor. Daarmee lijkt het profiel sterk op aripiprazol en in mindere mate op cariprazine. Neutraal op prolactine op de lange termijn
 - Gemiddelde dosering 2-3 mg
- Cariprazine (2015) mogelijk goede resultaten op negatieve symptomen? Wel meer EPS (parkinsonisme 17,5%, acathisie 13,6%) Verlaagt prolactine iets.
 - Gemiddelde dosering 3-4 mg
- Alle drie lange halfwaardetijd, cariprazine langst; 7 dagen
- Hou rekening met metabolisme door CYP2D6 bij alle drie
- Cariprazine CYP3A4 heeft een grote rol, pas op met bijvoorbeeld grapefruit

Citrome L. (2015) Brexpiprazole for schizophrenia and as adjunct for major depressive disorder: a systematic review (...) likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract.* 2015 Sep;69(9):978-97.

Citrome L. (2016) Cariprazine for the Treatment of Schizophrenia: A Review of this Dopamine D3-Preferring D3/D2 Receptor Partial Agonist. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2016 Summer;10(2):109-19.

Garnock-Jones K.P., (2017) Cariprazine: A Review in Schizophrenia. *CNS Drugs.* 2017 Jun;31(6):513-525.

Ivkovic J, Lindsten A, George A et al. (2019) Effect of brexpiprazol on prolactin. An analysis of short- and long-term studies in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2019;39:13-19

- [kws v=22 | rxwx1eh2nx \JMR forK ;](#)

Samenvatting soorten atypische AP

Effectiviteit antipsychotica

De onderlinge verschillen in effectiviteit zijn klein

Keuze hangt sterk samen met het bijwerkingenprofiel

Eerste 'netwerk'-meta-analyse van 12 antipsychotica die werden vergeleken op effectiviteit en tolerantie

Effectiviteit top 3:

1) clozapine, 2) amisulpride, 3) olanzapine

Tolerantie top 3:

1) amisulpride, 2/3) clozapine, 2/3) olanzapine

Brexpiprazol en cariprazine hierbij niet onderzocht

Antipsychotica vergeleken

antipsychoticum	effect	uitval	gewicht	EPS	prolactine	QT-verlenging	sedatie
clozapine	1	2/3	11	1	?	?	12
amisulpride	2	1	5	6	?	9	1
olanzapine	3	2/3	12	3	3	6	8
risperidon	4	5	7	9	11	7	6
paliperidon	5	4	6	8	12	3	2
haloperidol	6	12	1	12	8	4	7
quetiapine	7	6/7	8	4	2	5	9
aripiprazol	8	6/7	4	5	1	2	4
sertindol	9/10	11	9	2	7	11	3
ziprasidon	9/10	9	2/3	7	5	8	10
chloorpromazine	11	8	10	11	4	?	11
lurasidon	12	10	2/3	10	6	1	5

? = te weinig gegevens voor plaatsbepaling.

1 is de beste plaats; ingedeeld naar effect (antipsychotische werkzaamheid), uitval uit het onderzoek (als maat voor acceptabiliteit: 'hoe tevreden zijn patiënt en behandelaar over het antipsychoticum?'), gewichtstoename, extrapiramidale symptomen (EPS), prolactineverhoging, QT-verlenging en sedatie.⁷³

Effectiviteit antipsychotica

Tweede 'netwerk'-meta-analyse van 32 antipsychotica (2019)

Werd vergeleken op effectiviteit, tolerantie en de verschillende veel voorkomende bijwerkingen

402 RCTs; N= 53.463

Effectief top 3:

1. Clozapine

2. Amisulpride

3 / 4 Olanzapine/ risperidon

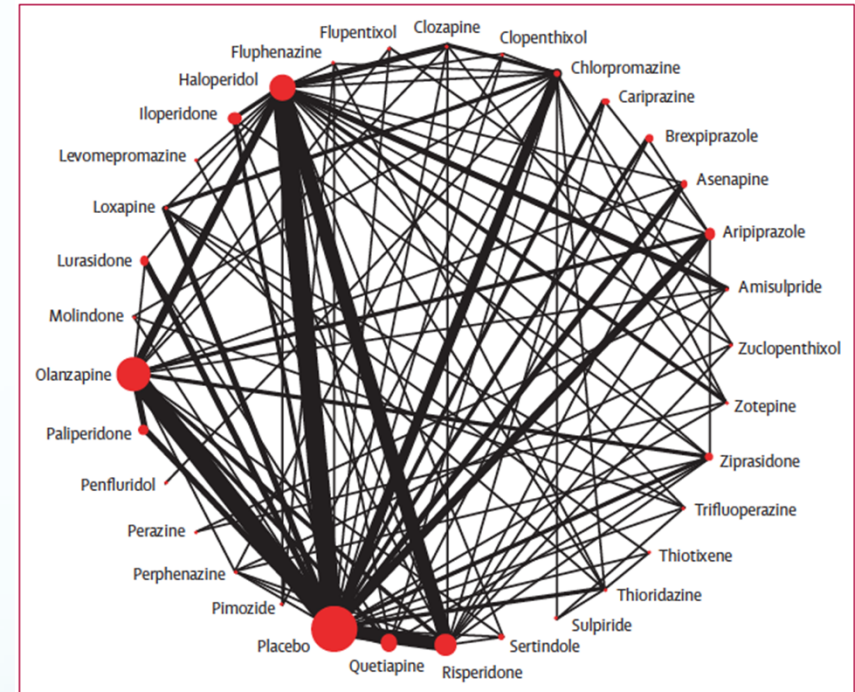


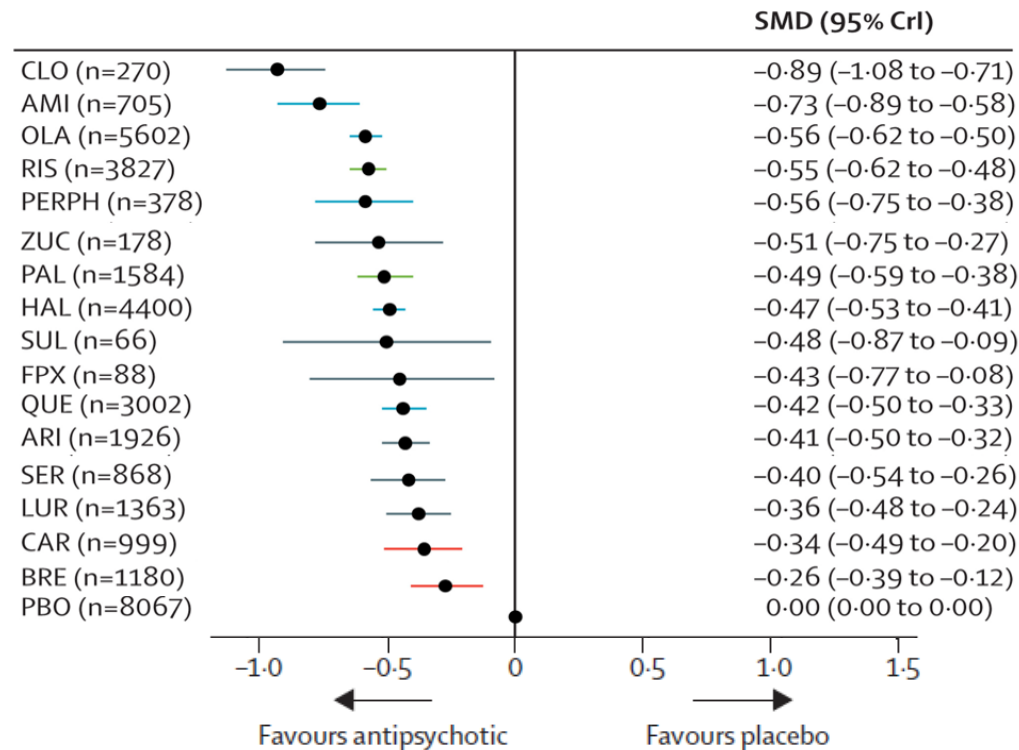
Figure 1: Network plot of overall efficacy

The size of the nodes corresponds to the number of participants assigned to each treatment. Treatments with direct comparisons are linked with a line; its thickness corresponds to the number of trials evaluating the comparison.

Algemene verandering symptomen

— High — Moderate — Low — Very low

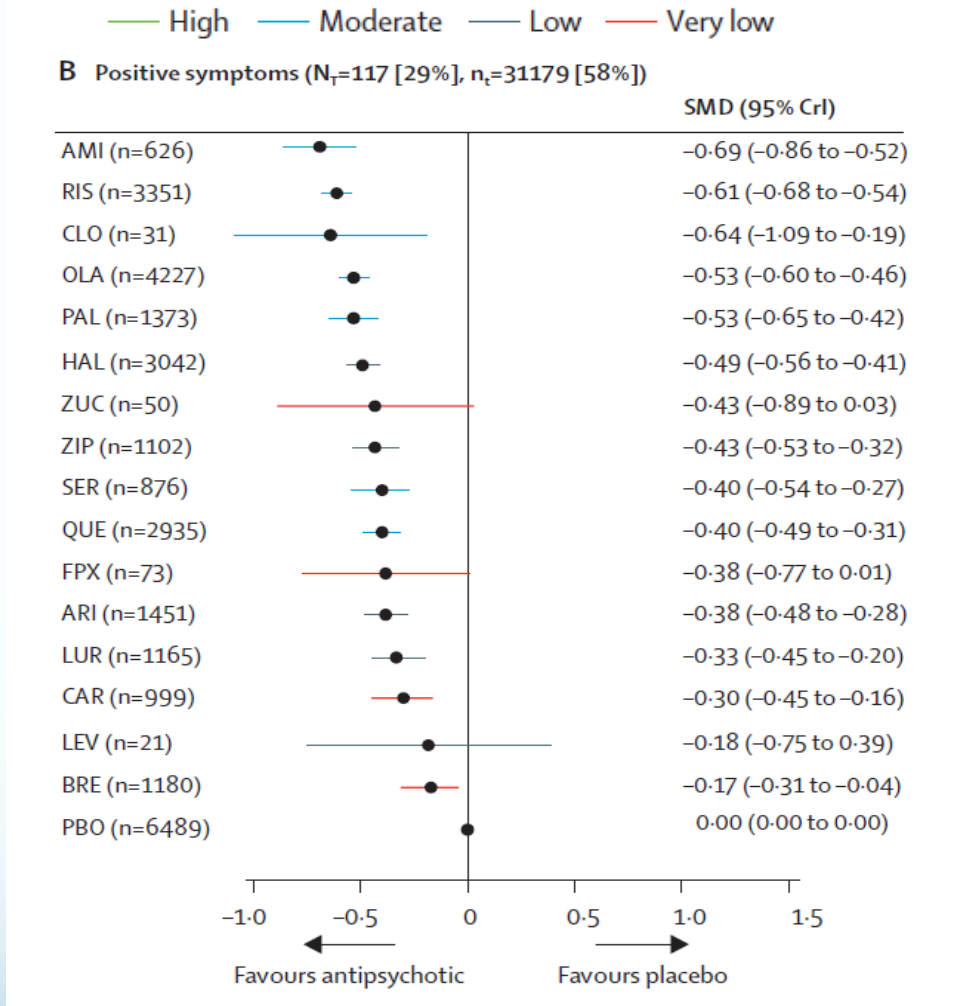
A Overall change in symptoms ($N_T=218$ [54%], $n_T=40815$ [76%])



Aangepast naar Huhn et al. Lancet 2019; 394: 939 - 951

Alleen antipsychotica die significant effectiever zijn dan placebo en niet op de Nederlands markt beschikbaar zijn.

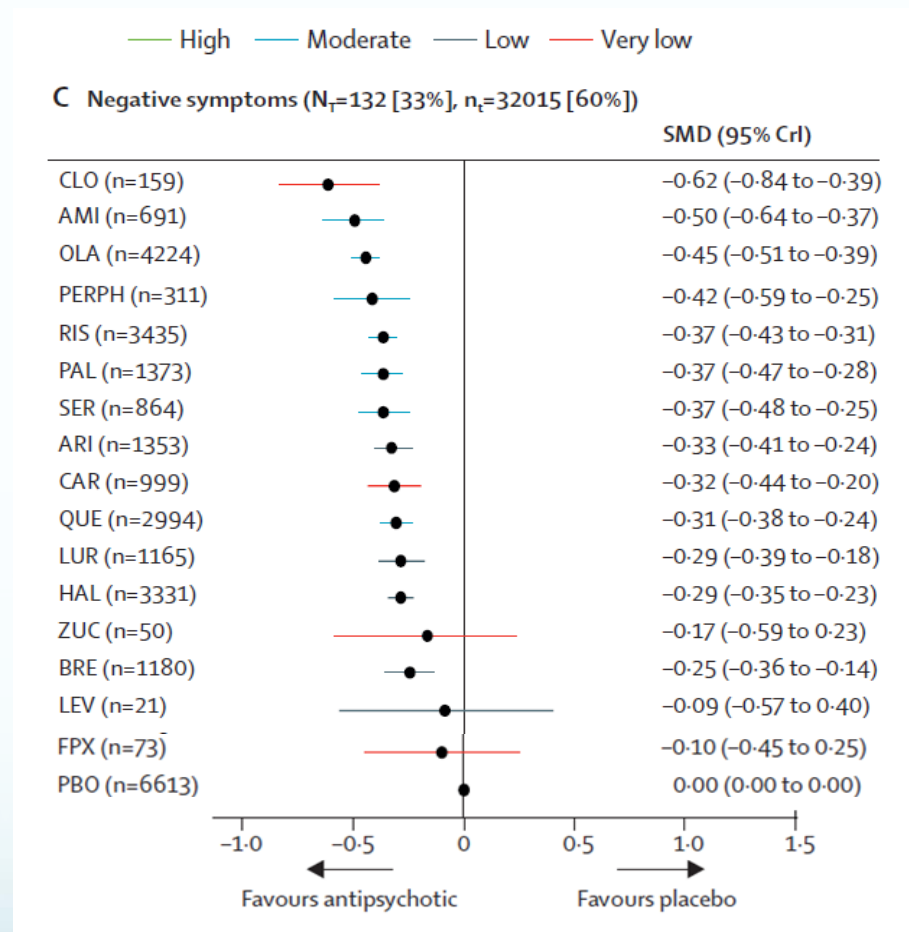
Effect op positieve symptomen



Aangepast naar Huhn et al. Lancet 2019; 394: 939 - 951

Alleen antipsychotica die significant effectiever zijn dan placebo en niet op de Nederlands markt beschikbaar zijn.

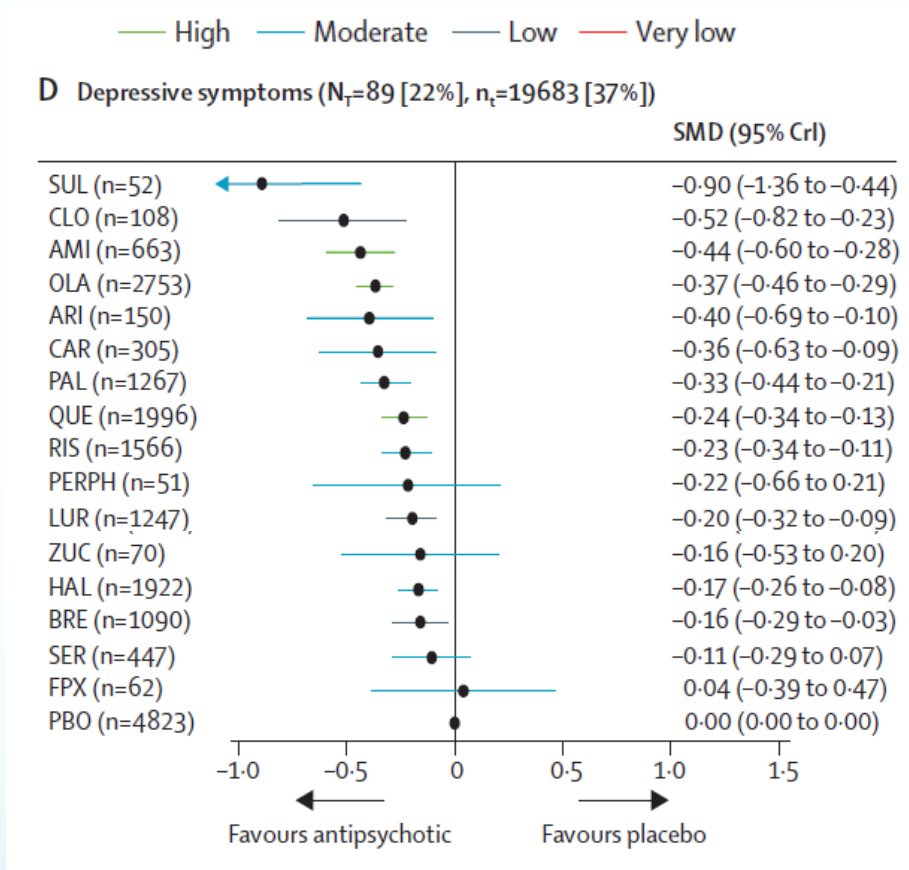
Effect op negatieve symptomen



Aangepast naar Huhn et al. *Lancet* 2019; 394: 939 - 951

Alleen antipsychotica die significant effectiever zijn dan placebo en niet op de Nederlands markt beschikbaar zijn.

Effect op depressieve symptomen



Aangepast naar Huhn et al. Lancet 2019; 394: 939 - 951

Alleen antipsychotica die significant effectiever zijn dan placebo en niet op de Nederlands markt beschikbaar zijn.

Antipsychotica polyfarmacie of monotherapie

- In dit grote cohortonderzoek (n=62.250), met een follow up tot 20 jaar en het gebruik van 29 verschillende antipsychotica in monotherapie en combinaties van deze middelen, werd het risico op psychiatrische re-hospitalisatie onderzocht.
- Meest effectief is de combinatie clozapine met aripiprazol
- Dit is significant effectiever dan monotherapie clozapine en alle andere antipsychotica in monotherapie of als polyfarmacie
- Van antipsychotica in monotherapie is clozapine het meest effectief.

Clozapine spiegel, vraag

De referentiewaarden voor clozapine zijn 200-600 µg/l.

- Patiënt A gebruikt sinds lang clozapine, momenteel 350 mg/dag. Je neemt de patiënt over van een collega en besluit de spiegel te controleren. De spiegel is 184 µg/l. Toch lijkt het effect voldoende te zijn. Kan dat?

Men vond in studies dat het bij non-respons op clozapine zinvol was om de spiegel te verhogen naar 300-350 µg/l. Vanaf die waarde werd de respons opvallend groter. Echter, een deel van de studiepopulatie had al respons bij lagere spiegels. Dat zien we ook in de praktijk.

Clozapine, toch onvoldoende effect

Effectiviteit verhogen bij therapie resistentie

- Eerst minimaal 8 weken lang een spiegel boven 450 ug/l
- Aripiprazol additie

- Memantine additie

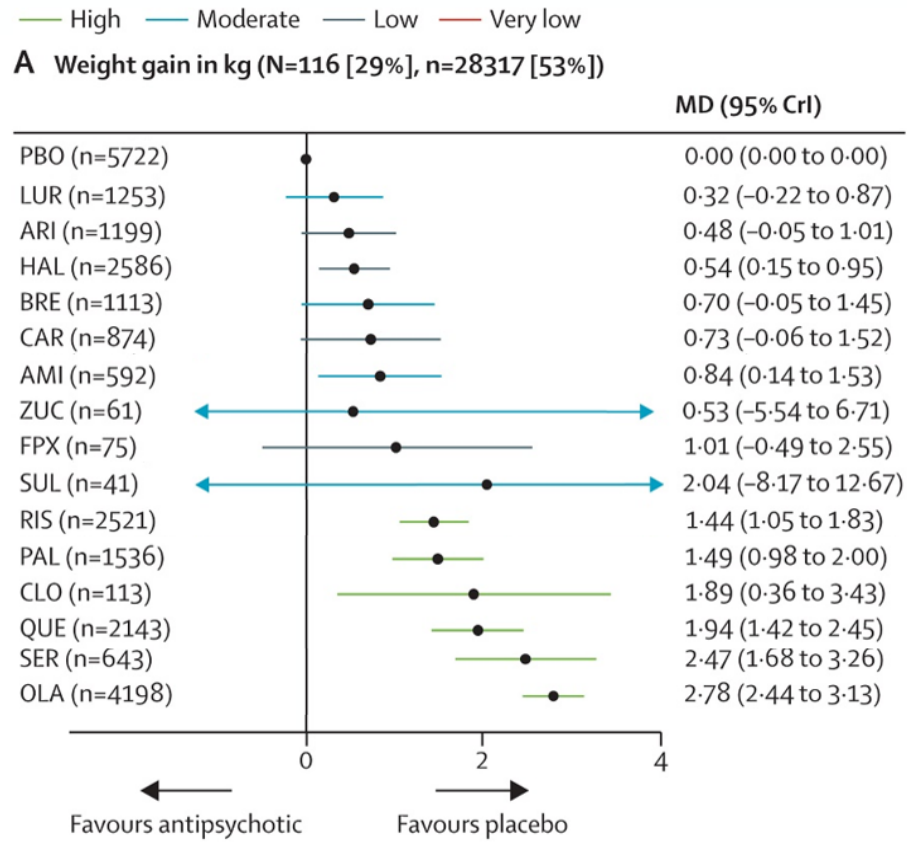
Enkele aanwijzingen voor;

- Topiramaat additie
- Lamotrigine additie



Sommer IE, Begemann MJH, Temmerman A, et al. (2011) Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophrenia Bulletin* 2011; doi:10.1093/schbul/sbr004
Tiihonen J, Taipale H, Mehtala J et al. (2019) Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2019;76(5):499-507
Farmacotherapeutisch kompas 2019

Gewichtstoename bij antipsychotica



Aangepast naar Huhn et al. Lancet 2019; 394: 939 - 951

Alleen antipsychotica die significant effectiever zijn dan placebo en niet op de Nederlands markt beschikbaar zijn.

Metabole effecten bij adolescenten

- Adolescenten: vroege verslechtering van metabole waarde is voorspellend voor verslechtering op de lange termijn
- Bij een snelle verslechtering, in een vroeg stadium switchen naar een antipsychoticum met een beter metabool profiel



Metabole metformine

- Effectiviteit van metformine op vermindering van lichaamsgewicht bij mensen zonder diabetes, maar met overgewicht
- 34 RCT's met meer dan 8000 deelnemers (niet psychiatrie)
- Start met 1dd 500 mg metformine na controle van de nierfunctie, waarbij langzaam de dosering kan worden opgehoogd mede op basis van de mate van bijwerkingen (in intervallen van 1-2 weken) tot maximaal 2000 mg/dag. Bij voorkeur deze dagdosering over meerdere giften per dag geven.
- Evalueer na 12 weken de gewichtsafname. Als er meer dan 3 kg gewichtsafname is bereikt, dan is er indicatie om metformine additie te continueren
- Monitor periodiek (per 3 maanden) de nierfunctie en vitamine B spiegels in ieder geval voorafgaand aan metformine therapie.

Behandelen metabole bijwerkingen

- Leefstijlcoaching. Bij onvoldoende effect na drie maanden, verwijzen naar een diëtist
- > 7% gewichtstoename in eerste 8 weken; switch naar een middel met een lager metabool-risico overwegen
- Metformine additie overwegen (500-500)
- Het vaststellen van diabetes type II en/of dyslipidemie na twee keer lab. Hypertensie na twee metingen. Daarna het verzoek aan de huisarts om te behandelen

Richtlijn somatische screening bij EPA patienten, 2014

Mizuno Y. et.al. (2014) Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2014; 40(6): 1385-403

Hui F, Zhang Y, Ren T et al. (2019) Role of metformin in overweight and obese people without diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75:437-450

Silva de V, Suraweera C, Suhashini S. et al. (2016) Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* (2016)

GGZstandaarden.nl/generieke-modules/bijwerkingen

Anticholinerge effecten

- Muscarine receptoren
- M1 = centraal zenuwstelsel
- M2 = hart
- M3 = Gladspierweefsel
- blaas
- darmen
- pupillen
- longen
- transpiratie- en speekselklieren
- Anticholinerge overbelasting / delier
 - tremor
 - myoclonieën
 - insulten
 - coma

Psychisch:

cognitieve problemen, verwardheid, rusteloosheid, plukkerig gedrag, sleurende spraak, agitatie

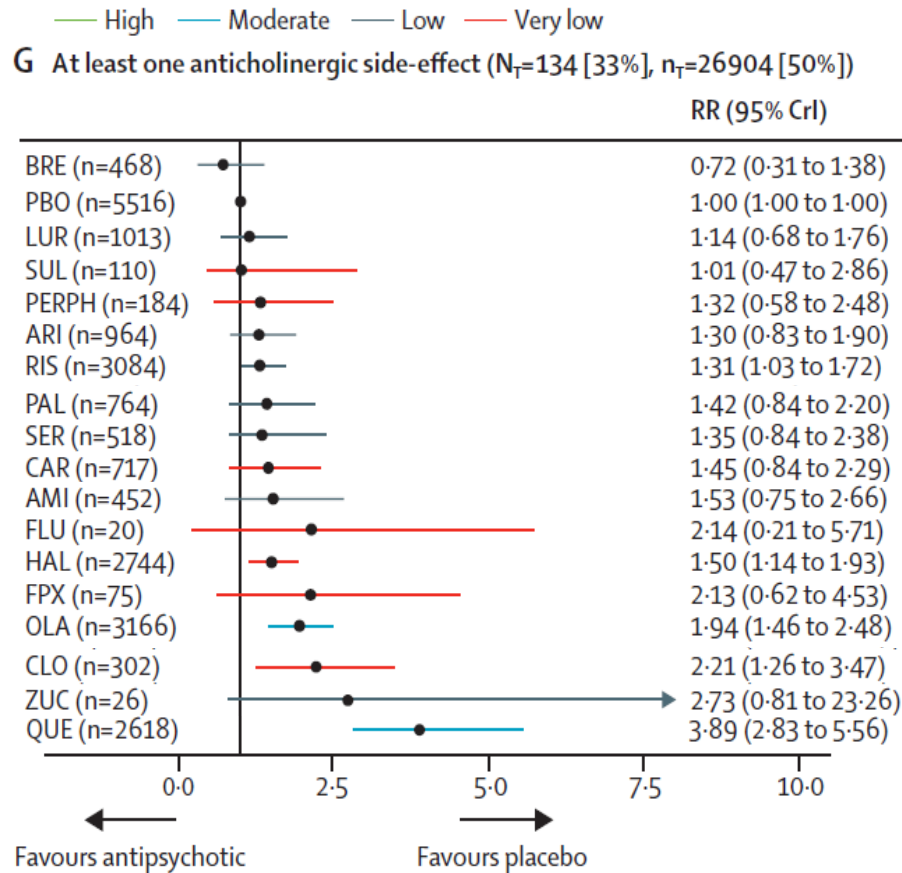
Automatisch anticholinerge belasting uitrekenen:
<http://www.acbcalc.com>

anticholinerge effecten

- droge mond
- droge huid
- visusstoornissen / Glaucoom
- obstipatie
- mictiestoornissen / Urineretentie
- hyperthermie / roodheid
- sufheid, slaperigheid, moeheid
- verwardheid
- erectiestoornissen
- verergering tardieve dyskinesie



Kans op anticholinerge bijwerkingen



Aangepast naar Huhn et al. *Lancet* 2019; 394: 939 - 951

Alleen antipsychotica die significant effectiever zijn dan placebo en niet op de Nederlands markt beschikbaar zijn.

- alcoholisme
- veranderde voeding (anorexia nervosa, hongerdieet, ondervoeding)
- bradycardie (< 50 slagen/min)
- cerebrovasculaire aandoeningen (intracranieële en subarachnoïdale bloeding, beroerte, intracranieel trauma)
- congenitaal lang QT-syndroom*
- diabetes mellitus
- hoge leeftijd*
- elektrolytenbalans (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie)
- vrouwelijke sekse*
- hartfalen (cardiomyopathie)*
- hypertensie
- hypoglykemie
- hypothermie
- hypothyreoïdie
- myocardinfarct of -ischemie*
- zwaarlijvigheid
- vergiftiging (arsenicum, organosfosfaten, zenuwgas)
- schildklierinsufficiëntie

Willekeurige volgorde; factoren met een * zijn waarschijnlijk de belangrijkste.

Tabel 2 Niet-medicamenteuze risicofactoren# voor verlenging van het QT-interval²⁸

ECG verandering

- Kwetsbaar in combinatie met AP

Of

- Twee risicofactoren in combinatie AP = ECG

Of

- Twee middelen met Qtc-tijd verlenging = ECG

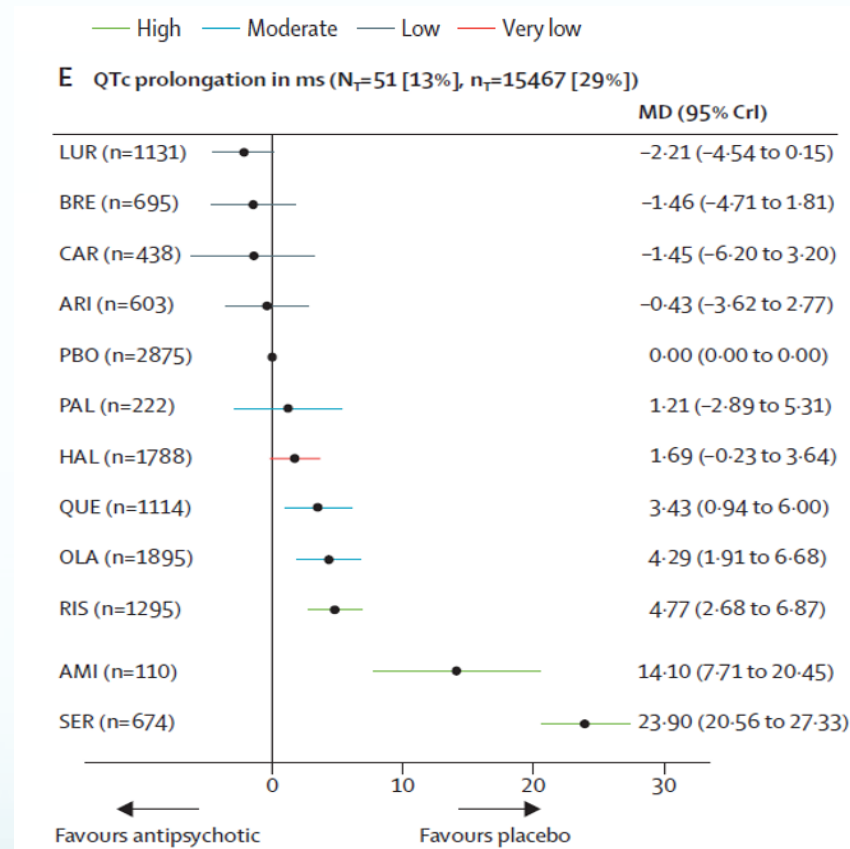
<https://youtu.be/2riaGiFzg84>



Simoons M., Pot H., Roon van E. et al. Psyfar editie 2; 2014

<https://www.ggzstandaarden.nl/generieke-modules/bijwerkingen/samenvatting>

QTc-tijd verlenging bij antipsychotica



Aangepast naar Huhn et al. *Lancet* 2019; 394: 939 - 951

Alleen antipsychotica die significant effectiever zijn dan placebo en niet op de Nederlands markt beschikbaar zijn.

Seksuele bijwerkingen

- Hoge prevalentie 17-20 % algemeen, 22 % polikliniek bijwerkingen
- Negatieve invloed op kwaliteit van leven en medicatietrouw
- Zelden spontaan gemeld
- Onderliggende mechanismen o.a.:
 - Dopamine antagonisme
 - Prolactine stijging
 - Serotonerge werking

Kennis van onderliggende mechanismen leidt tot het maken van beargumenteerde keuzes in de klinische praktijk

Betrokken receptoren

	effecten op seksueel functioneren
D2-agonisme	toegenomen seksueel verlangen (anticipatie voor beloning)
D2-antagonisme	afgenomen seksueel verlangen, seksuele activiteit, erectie en ejaculatie
5-HT ₂ -agonisme	uitgesteld orgasme
5-HT _{1A} -agonisme	activatie van seksueel gedrag, bevordering van orgasme
5-HT _{2C} - (en 5-HT _{2A} -?) antagonisme	waarschijnlijk stimulatie van seksueel gedrag
α 1-antagonisme	centraal effect: afname van erectie, lubricatie en ejaculatie; perifeer effect: mogelijk stimulerend effect op bijvoorbeeld erectie
α 2-antagonisme	bevordering van erectie
H1-antagonisme	indirect remmend effect op seksueel functioneren door sedatie
M1-antagonisme	afgenomen erectie en lubricatie

Wat is bekend over prolactine?

Verhoogd bij:

- seksuele activiteit; piek na orgasme
- borstvoeding
- chronisch cocaïne of cannabisgebruik
- Traag werkende schildklier

Veroorzaakt naast seksuele disfuncties;

- borstvorming en tepelvloed
- menstruatie stoornissen

Geen opbouw van tolerantie

Lange termijn; nadelig effect botdichtheid en botsterkte



Serretti A, Chiesa A. (2010) A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *International clinical psychopharmacology* 52 26(3):130-40
56 December 2010

Roke Y., van Harten P.N., Buitelaar J.K. et al. (2012) Bone mineral density in male adolescents with autism spectrum disorders and disruptive behavior disorder with or without antipsychotic treatment. *Eur J Endocrinol.* 2012 Dec; 167(6):855-63

Prolactine verhoging door antipsychotica

Studies vanaf 2002 Review

Verhogend

1. Risperidon +++++
2. klassieke antipsychotica +++
3. Olanzapine ++
4. Clozapine +

Sparend in aflopende mate

1. Aripiprazol -
2. Cariprazine -
3. Quetiapine -/+
4. Brexpiprazol neutraal

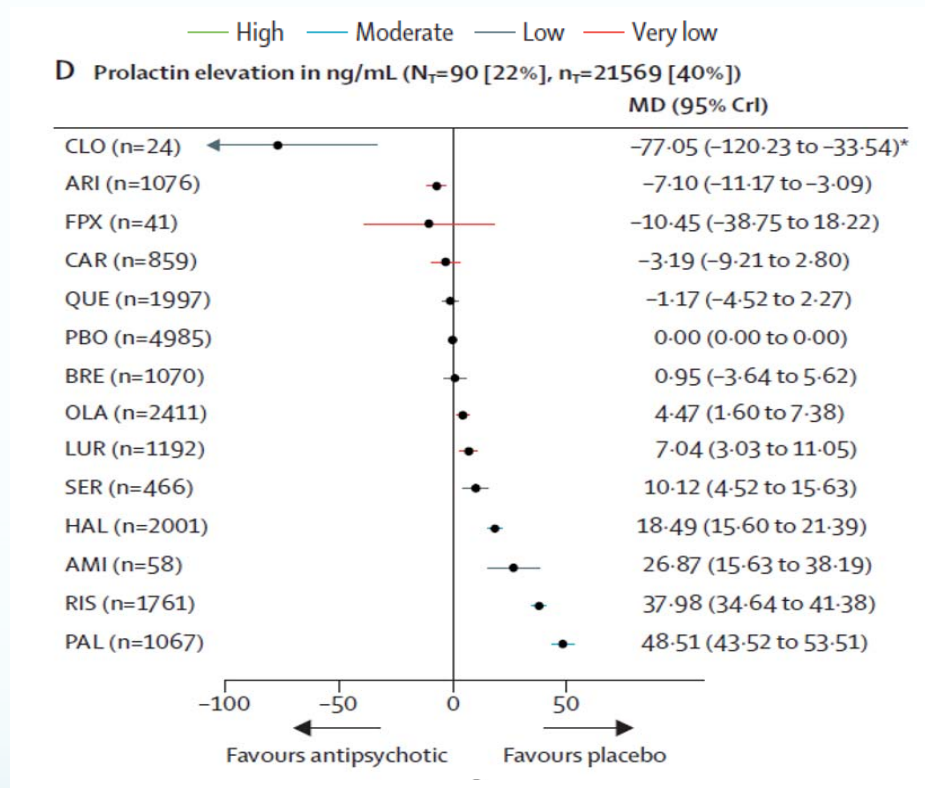
Clozapine en olanzapine wel erectie stoornissen en geremde ejaculatie

Aripiprazol en cariprazine verminderen prolactine

Serotonerg 5-HT_{2c}-R betrokken bij erectievorming
5-HT_{1A}-R betrokken bij de zaadlozing

Serretti A, Chiesa A. (2010) A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *International clinical psychopharmacology* 52 26(3):130-40 56 December 2010
Meaney A. et al.,(2004) Effect of long term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizofrenia. *Br.J Psychiatry* 2004 184 503-8
Ivkovic J, Lindsten A, George A et al. Effect of brexpiprazol on prolactin. An analysis of short- and long-term studies in schizofrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2019;39:13-19
Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider J et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizofrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394: 939-951

Prolactine bij antipsychotica



Aangepast naar Huhn et al. Lancet 2019; 394: 939 - 951

Alleen antipsychotica die significant effectiever zijn dan placebo en niet op de Nederlands markt beschikbaar zijn.

Behandeling bij AP

Uitleg; de seksuele functiestoornis is reversibel

Reduceer de dosering ↓ prolactine binnen 96 uur

Switch naar prolactine – sparend antipsychoticum

Additie aripiprazol 2,5-5 mg (off-label)

Additie middelen tegen erectiestoornissen (PDE-5 remmer) alleen na somatisch akkoord van de huisarts

Tadalafil Cialis® lange T_{1/2} (17 uur)

Sildenafil Viagra® korte T_{1/2} (3-5 uur)



Waar kun je de informatie over medicatiekosten vinden?

Internet: www.medicijnkosten.nl en de app: receptprijs

Klinisch redeneren aan de hand van casuïstiek

Deelnemers worden verdeeld over de grote tafels in groepjes van vier en werken in tweetallen samen.

Deel 1 = ... minuten

Deel 2 = ...minuten

Enz.

Therapeutic drug monitoring (TDM)

- Grote variatie in activiteit van de enzymen
- Daarom concentraties van medicijnen in het bloed ook grote verschillen
- TDM om de concentratie en de actieve metabolieten te bepalen
- Te lage spiegels (geen werking) of te hoge (ernstige bijwerkingen) voorkomen

Laboratorium onderzoek beoordelen

Dqwlsv fkrwlfxp	Uhuhqwlh	Ehrrugholqj	Srwhqwlhc# wr{lvfkh# z ddugh	Ehrrugholqj
Fa}ds lqh	5330933#j2o	Dijddq#rs#dqlvfk# hihfw E l#j rhg#hihfw#lv# yhughu#yhukrjhq# qlhw#rglj	A#: 33#j2o	Wkhudshxwlvfk#gubp shc# urgg#683#j2c# A#783#j2c#e l#khuds lh# uhv lvwhqwlh Surehhu#rs#g}hcgh#wng# wh#suhnhq
Kdarshulgro	408#j2o	Yul#wulw#uhghdm# rgghuerxzg# P rjhdm#liqdp h# hihfwylwlv#e l# krjhuh#vs lhjhov## +A43,	A#63#j2o	Wh#krjh#vs lhjh#jhhiw# hhg#arhgdph#g# ehzhjlqjvwrruqlvvhq
Ra}ds lqh	530; 3#j2o	Uhghdm# rgghuerxzg	A#33#j2o	Udssruwdjh#arhgdph# elw hunlqjhq#e l#krjhuh# vs lhjhov
Txhwds lqh	830833#j2o	Dijddq#rs#dqlvfk# hihfw Vsljh#}hjw#qlhw# yhho	A#: 33#j2o	Vdfkw#hhg#lqglfdwlh/# jhulqjh#wr{flwlv
Ulvshulgrq <OR K Oulvshulgrq#@# sdolshulgrq	6083#j2o <0<3#j2o Vrp #53073#j2o Nlgghug= 44150<1; #j2o	Uhghdm# rgghuerxzg/# vrp vs lhjhov#	Vrp #A#33# °j2o	Vsljh#ndq#wlmgq#e l# lqihfwlv
]xfarshqwl(ro	8063#j2o	Uhghdm# rgghuerxzg	A#33#j2o]hcg}ddp /#ldqz lm}lqj# yrru#ryhugrvhulqj

Vandenberghe F, Guidi M, Choong E, et al (2015). Genetics-Based Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risperidone in a Psychiatric Cohort. *Clin Pharmacokinet.* 2015 Dec;54(12):1259-72
<https://tdm-monografie.org/monografie>

CYP enzymen

- Belangrijk bij de afbraak van diverse lichaamsvreemde stoffen
- De hoogste concentratie wordt gevonden in de lever
- CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 zijn de belangrijkste enzymen in het metabolisme van geneesmiddelen
- CYP2D6 = 25% van alle psychofarmaca
- CYP2C19 vooral bij antidepressiva
- Bij CYP1A2 en in iets mindere mate CYP3A4: leefstijl van invloed (eten, drinken, roken)
- Bij CYP2C19 en CYP2D6 zijn genetische variaties van grote invloed

CYP enzymen

Type metabolizers

1. Extensive metabolizer = EM = Normaal metabolisme, 75-80%
2. Intermediate metabolizer = IM = Tussen PM en EM in, hogere spiegels dan verwacht, 10-15%
3. Poor metabolizer = PM = Hoge spiegel bij lage dosering, 5-10%
4. Ultra rapid metabolizer = UM = Geen effect bij hoge doseringen, lage spiegels, 2-7%

Etnische diversiteit

	Nederland	Saoedi-Arabië	Turkije	Spanje	Ethiopië
CYP2D6 PM	5 à 9%	2%	4%		1.8%
CYP2D6 IM	10%	3 à 9%	12%		
CYP2D6 EM	80%	70%	77%		
CYP2D6 UM	1 à 2%	21%	9%	10%	29%

	Nederland	Saoedi-Arabië	Turkije	Aziatisch	Ethiopië
CYP2C19 PM	3%	0.5%	1%	12-23%	1-7.5
CYP2C19 IM	22%	8.2%	14%	IM + EM	IM + EM
CYP2C19 EM	75%	81.3%	85%	75-90%	89-96%
CYP2C19 UM		8%		0-0.2%	3

Cyp termen



- Stof (medicijn) = substraat
- Inhibitie = remmen = plasmaspiegels stijgen
- Inductie = stimulering = plasmaspiegels dalen

Interactie en CYP systemen

Wat zou jij doen als je voorschrijver op basis van kans zou beslissen of je 3,6 mg of 12 mg risperidon zou krijgen?

Geen goed idee, zou ik zeggen. Waarom zou je dan risperidon wel combineren met paroxetine, terwijl dat ongeveer hetzelfde effect heeft?



Dosis aanpassing bij polymorfisme

- Aripiprazol: PM 67% - 75% van standaarddosering Niet meer dan 10mg per dag of 300 mg per maand
- Haloperidol: PM oraal 50% van standaarddosering; PM depot 31% van standaarddosering
- Risperidon: PM 56% van standaarddosering; IM 75% van standaarddosering
- Olanzapine: PM 60% van standaarddosering
- Pimozide: PM 25% - 50% van standaarddosering IM 60% - 80% van standaarddosering IM Volwassenen maximaal 16mg per dag
- Zuclopentixol: PM 50% van standaarddosering IM 75% van standaarddosering
- Flupentixol: PM 74% van standaarddosering

Geen actie nodig: clozapine – quetiapine

Lab uitslagen casus

- Hb 7.3 (8.5-10.5); MCV 79 (83-103); MCH 1.5 (1.7-2.0); MCHC 18 (19-22); ijzer 5 (10-30); ijzerverzadiging 7 (20-45); ferritine 4 (18-370); HbA1C 52 (<42), haloperidol spiegel 3.0 (3-15), quetiapine-spiegel 165 (50-500) Wat betekend dit?
- Open de app 'Saltro' (playstore) of 'Diagnostiek voor u' (app store) plenair en bekijk de mogelijke betekenis hiervan
- valproïnezuurspiegel 98 (40-120); Dit is de referentiewaarde van het lab. Is dit ook een goede waarde voor de spiegel tijdens de onderhoudsfase? <https://tdm-monografie.org/tdm-monografieen>
- Is het afnemen van een quetiapine spiegel zinvol? <https://tdm-monografie.org/tdm-monografieen>

Klinisch redeneren aan de hand van casuïstiek deel 2

Deelnemers worden opnieuw verdeeld over de grote tafels in groepjes van vier en werken in tweetallen samen.

Deel 1 = ... minuten

Deel 2 = ...minuten

Enz.

Ontstaan van bewegingsstoornissen

- Bewegingskwetsbaarheid
- Van de algemene bevolking heeft 5% dyskinesie, zonder gebruik van psychofarmaca
- Bewegingsstoornissen symptoom van de psychotische stoornissen (voornamelijk bij parkinsonisme en dyskinesie)

Ontstaan van acute bewegingsstoornissen

- Hypotheses voor het ontstaan acute bewegingsstoornissen
- Serotonine/dopamine ratio
- Binding aan de dopaminereceptor
- Basale ganglia



Ontstaan van acute bewegingsstoornissen

- Serotonine (5HT₂)/dopamine (D₂) ratio
- Serotonerg werkende middelen minder bewegingsstoornissen
- Bij olanzapine en risperidon komen wel bewegingsstoornissen voor, omdat zij in hogere dosering vooral dopamine blokkeren (en hun atypisch profiel verliezen)



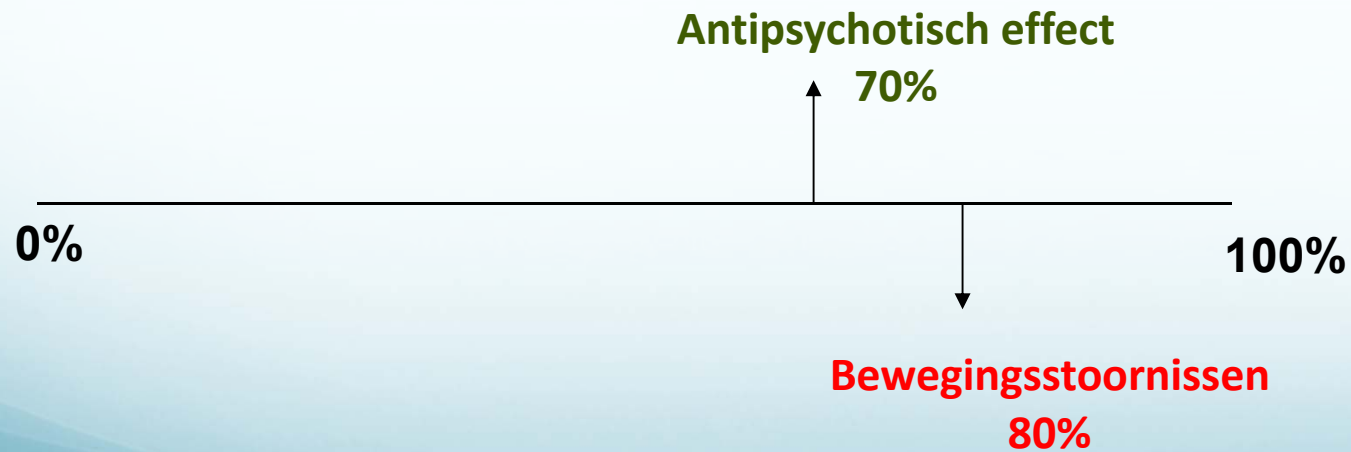
Ontstaan van acute bewegingsstoornissen

Binding met de dopaminereceptor

- Alle antipsychotica blokkeren in meer of mindere mate de dopaminereceptor

Dopamine beïnvloedt:

- stemming
- gevoel van eigenwaarde
- doelgerichtheid
- beweging



Ontstaan van acute bewegingsstoornissen

Binding met de dopaminereceptor

- Fast dissociation = de mate waarin dopaminereceptor wordt losgelaten.
- Hoe hoger deze waarde, hoe sneller losgelaten
- Hierdoor kan het dopamine systeem op natuurlijke manier blijven functioneren
- Clozapine en quetiapine hebben een hoge waarde voor fast dissociation en zijn nauwelijks geassocieerd met bewegingsstoornissen

Ontstaan van bewegingsstoornissen

Basale ganglia

- In de hersenen: Basale ganglia is verbonden met de cortex door banen of 'loops'
 - Motore loop
 - Associatieve (cognitief) loop
 - Limbische (emotionele) loop
- Deze loops controleren beweging, gedrag, cognitie en emotionele reacties
- Stoornis in basale ganglia geven naast bewegingsstoornissen, stoornissen in stemming en cognitie

Ontstaan van bewegingsstoornissen

Basale ganglia

Als een van de loops niet meer goed functioneert dan kan dit problemen geven op gedrag (lees ook beweging), cognitie en emotie regulatie

Dopamine is een belangrijke neurotransmitter in dit systeem

Disregulatie van de dopamine activiteit geeft zowel positieve als negatieve symptomen

Positieve symptomen - tegenhanger - hyperkinesie
(beweging die er niet hoort te zijn)

Negatieve symptomen – tegenhanger – hypokinesie
(vermindering van beweging)

Ontstaan van bewegingsstoornissen

Basale ganglia

<https://youtu.be/lnJByqg1x-0>

W11#5.18 :



Feiten en cijfers



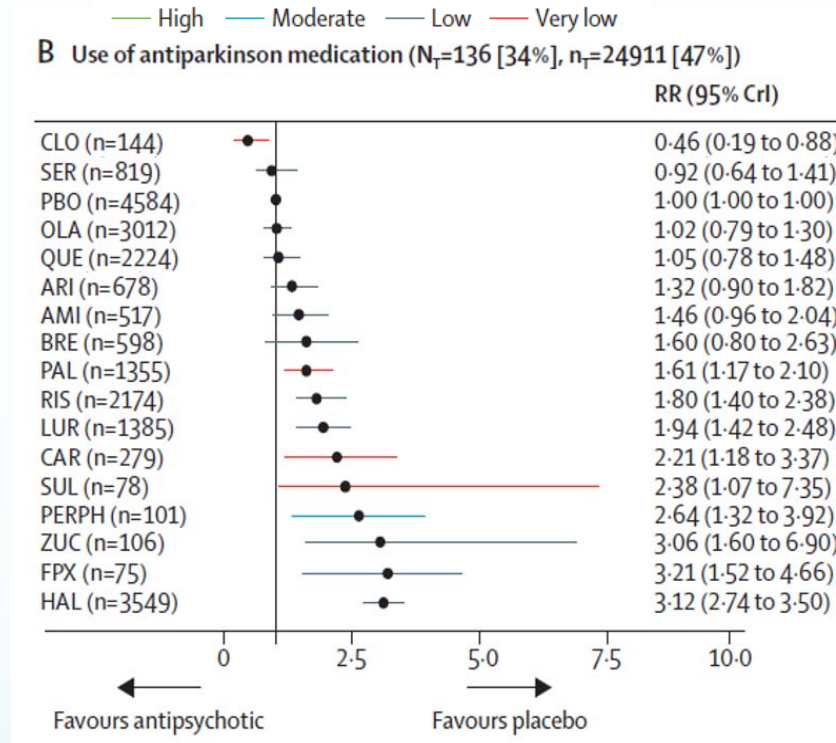
Parkinsonisme: 20-50%

Bewegingsdrang (acathisie): 20-30%

Acute spiertrekkingen (dystonie): 2-3%

Tardieve dyskinesie: de kans op TD neemt per jaar cumulatief toe met 3-5%. Na acht jaar stabiliseert die jaarlijkse toename van risico.

Meer risico op acute bewegingsstoornissen



Aangepast naar Huhn et al. *Lancet* 2019; 394: 939 - 951

Alleen antipsychotica die significant effectiever zijn dan placebo en niet op de Nederlands markt beschikbaar zijn.

Casus

Een 60-jarige man gebruikt vanwege een bipolaire stoornis haloperidol (2 mg/dag) en natriumvalproaat (1000 mg/dag). Na voorafgaand telefonisch overleg had de behandelaar besloten vanwege aanhoudend ernstig parkinsonisme de haloperidol eerst af te bouwen. Echter, na vier maanden bleef het beeld ongewijzigd en wordt patiënt alsnog ingestuurd naar de second opinion poli in Amersfoort. Ik zie een man die schuifelend en gebogen loopt, geen armzwaai heeft en nauwelijks mimiek. Hij spreekt vrij zacht en monotoon en zijn meegekomen vrouw vindt hem ook veel trager dan vroeger. Ook vindt ze dat hij weinig initiatief heeft. Zij had begrepen dat de haloperidol de oorzaak was, maar nu deze gestaakt is en het beeld ongewijzigd blijft vermoedt ze dat haar man de ziekte van Parkinson heeft. Het huidige beeld bestaat al zeker vijf jaar.

Parkinsonisme

<https://youtu.be/sW-T307bkSM>

Neuroloog

Bradykinesie; traagheid of zelfs afwezigheid
(akinesie) van beweging

Rusttremor; een tremor met een relatief lage frequentie (4-8 Hz)

Rigiditeit; een verhoogde tonus van de spieren; spierstijfheid.

Verminderde mimiek, minder oogknipperen waardoor ogen kunnen gaan tranen, een monotone/zachtere stem, een beperkte armzwaai, speekselvloed (door minder slikken), langzaam lopen met kleine pasjes en een gebogen houding
20-50% krijgt parkinsonisme bij antipsychotica gebruik

Film 1

Maskergelaat



Behandeling van parkinsonisme

- Verlagen dosering veroorzakend middel
- Uitleg over reversibiliteit (en mogelijke spierpijn), herstel kan weken duren
- Tijdelijk toevoegen anticholinergica zoals biperideen, CAVE anticholinerge belasting, alternatief amantadine
- Starten 2 mg 2-3 maal per dag
- Een normale dosering anticholinergica geeft geen euforie (boven dosering van 8 mg per dag)

Acathisie / Bewegingsdrang

- Innerlijke rusteloosheid (subjectief)
- Drang om te bewegen (objectief)
- 20-30% krijgt bewegingsdrang bij antipsychotica gebruik

- <https://youtu.be/wSx21Ml8a7o>

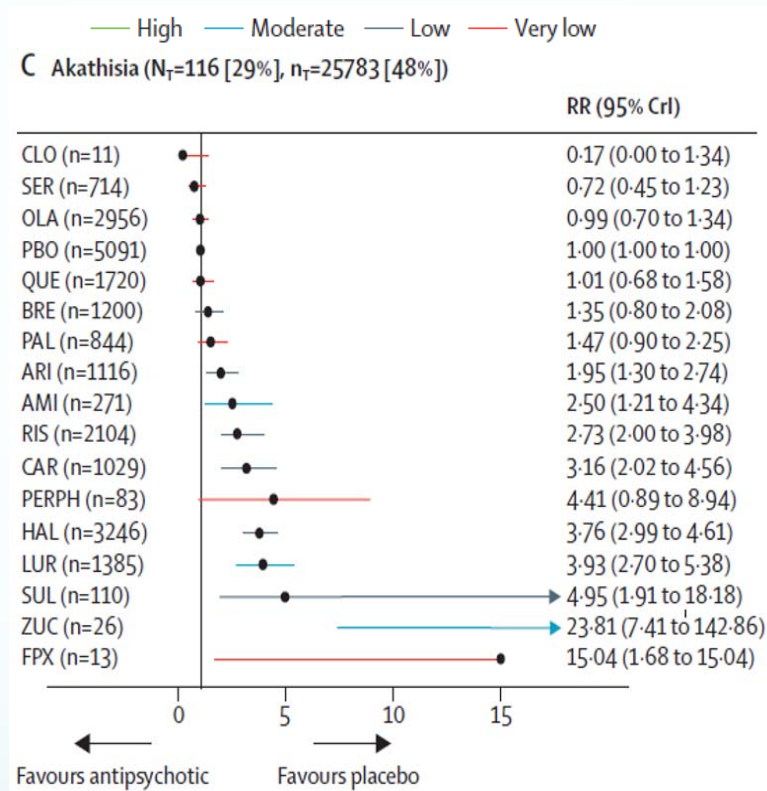
Man ijsberen

- Een snelle stijging van de dosering antipsychotica of een hoge dosering geeft relatief veel kans op acathisie.
- Een voorgeschiedenis van acathisie meer risico op opnieuw acathisie.
- Acathisie komt daarnaast regelmatig voor bij het gebruik van
 - een SSRI, TCA, carbamazepine, lithium, triptanen en tetrabenazine.



Film 3

Meer risico op acute acathisie



Aangepast naar Huhn et al. *Lancet* 2019; 394: 939 - 951

Alleen antipsychotica die significant effectiever zijn dan placebo en niet op de Nederlands markt beschikbaar zijn.

Behandeling van acathisie

- Behandeling:
- Verlagen dosering
- Tijdelijk toevoegen bètablokker propranolol 20-80 mg, mirtazapine 3,75 mg of trazodon < 100 mg (off-label)
- Tweede keus: benzodiazepine toevoegen
- Anticholinergica als er ook sprake is van parkinsonisme

Acute dystonie

Abnormale houdingen of spasmen

De prevalentie van acute dystonie hangt sterk af van de aanwezigheid van risicofactoren zoals

Lage leeftijd (het meeste risico van 10-19 jaar)

Mannelijk geslacht

Eerder door gemaakte acute dystonie

Recent cocaïne gebruik

Hoog potente antipsychotica



Wisseling van de dosering geeft meer risico op dystonie dan de absolute hoogte van de dosis.

[Film 4](#)
Meisje zonder geluid

[kwsv-22 | rxwx1eh2 | rgxz ejfS \](#)

Harten van P.N. (2017) Bewegingsstoornissen door psychofarmaca, herkennen en behandelen *Psyfar editie 4 2017 pag. 9-17*

www.rp.dg

Behandeling van acute dystonie

Voeg anticholinergica toe; houdt rekening met T1/2 waarde tijd van veroorzakend medicijn

intramusculair

intraveneus

Verlaag de dosering van veroorzakend psychofarmakon

Tardieve dyskinesie / dystonie

- Vloeiende, onwillekeurige, doelloze beweging, continue aanwezig (dyskinesie)
- Spiertrekkingen die dwangstanden en ritmische bewegingen veroorzaken (dystonie)
- Komt het meeste voor in hoofd / hals gebied
- Meer risico bij ouderen
- Vroege diagnostiek geeft betere prognose

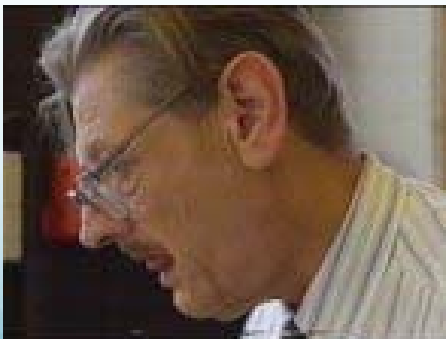
Harten van P.N. (2017) Bewegingsstoornissen door psychofarmaca, herkennen en behandelen Psyfar editie 4 2017 pag. 9-17



Tardieve dyskinesie / dystonie

- Dyskinesie [Film 5](#), [6](#) en [7](#)
- Ledenmaten / romp
- Respiratoire dyskinesie
- Blefarospasmen [Film 8](#)

Harten van P.N. (2017) Bewegingsstoornissen door psychofarmaca, herkennen en behandelen Psyfar editie 4 2017 pag. 9-17



Behandeling van dyskinesie / dystonie

- Noodzaak voor antipsychoticum?
- Verlagen dosering (cave onttrekking dyskinesie)
- Anticholinerge belasting verlagen
- Switch naar clozapine (eerste keuze)
- Switch naar quetiapine of olanzapine (tweede keuze)
- Toevoegen tetrabenazine
- Verhogen of toevoegen dopamine antagonist
- DBS

Specifiek voor tardieve dystonie, herstel percentage < 20%

- Botulinetoxine bij focale dystonie (1 spiergroep)
<https://dystonia.net/nl/healthsearcher>
- Benzodiazepinen zoals clonazepam, diazepam of lorazepam (off-label)
- Hoge dosering anticholinergica zoals artane 20 mg of een combinatie

Alternatieve behandeling

Ginkgo biloba extract 240 mg

Vitamine E 1600 IE: draagt bij tot de bescherming van cellen tegen oxidatieve stress

- en/of

BCAA supplementen 222mg/kg (aminozuren)

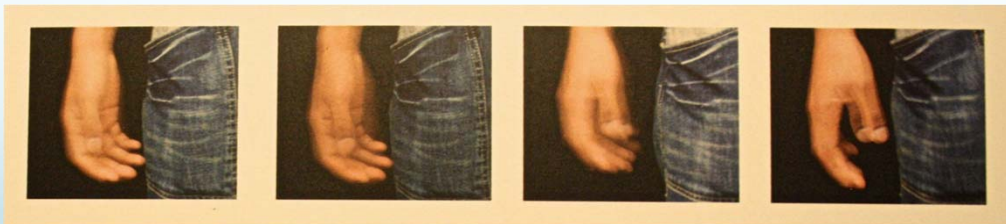
CAVE: effectiviteit bij tardieve bewegingsstoornissen is niet voldoende wetenschappelijk onderbouwd.

Tremor

- Tremor:
 - Tremor met lage frequentie, rust tremor
 - Behandeling: verlagen dosering, switch overwegen, toevoegen propranolol eventueel in combinatie met primidon (off label)

Loop #13

Loop #14



Meetinstrumenten

• Simpson-Angus Scale (SAS)	128	3
• Abnormal Involuntary Movements Scale (AIMS)	117	2
• Barnes Akathisia Rating Scale (BARS)	77	3
• Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS)	62	1
• Unified Parkinson's Disease Rating Scale	28	0
• Drug Induced Extrapyramidal Symptoms Scale (DIEPSS)	27	1
• Hillside Akathisia Scale	6	0
• Rockland Simpson Dyskinesia Scale	5	0
• St. Hans Rating Scale for extrapyramidal syndromes	4	1
• Abnormal Kinetic Effects Scale (TAKE)	2	0
• Dyskinesia Identification System Condensed User Scale (DISCUS)	2	2
• Mindham	1	1
• Akathisia Scale	1	0
• Australian Survey of Chan for parkinsonism	1	0
• Colombia University Rating Scale	1	0
• Cornell University Rating Scale for parkinsonism	1	0
• Dimascio Extrapyramidal Symptom Scale	1	0
• KLAWANS scale for extrapyramidal symptoms	1	0
• PERG survey for parkinsonism	1	0
• Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects (unpublished)	1	0
• Tardive Dyskinesia Rating Scale	1	0
• Schedule for the Assessment of Drug-Induced Movement Disorders (SADIMOD)	0	3
• Akathisia Ratings of Movement Scale (ARMS)	0	1

Rapportage

- De mate van ernst (licht, matig, ernstig)
- Welke bewegingsstoornis
- Waar (locatie)
- Specifieke kenmerken
- Last ervaring van patiënt



Voorbeeld:

Ernstige dystonie aan de rechter halsspier waardoor het hoofd in ritmische bewegingen over de rechterschouder naar achteren wordt getrokken. Er is sprake van een invaliderend beeld en sociale last, patiënt schaamt zich voor de bewegingen

Oefenen

Pak de hand-out erbij en een pen

- De mate van ernst (licht, matig, ernstig)
- Welke bewegingsstoornis
- Waar (locatie)
- Specifieke kenmerken

Mw de W

- [Film 12](#)
- [Film 13](#)

Vanaf 3.40 – 6.43



Oefenen

Geef antwoord op de volgende vragen per filmfragment:

- De mate van ernst (licht, matig, ernstig)
- Welke bewegingsstoornis
- Waar (locatie)
- Specifieke kenmerken (beschrijvend)

- [Film 14](#)

- [Film 15](#)

Beide zonder geluid

- [Film 16](#)

Mw v. S.

- [Film 17](#)

Mw

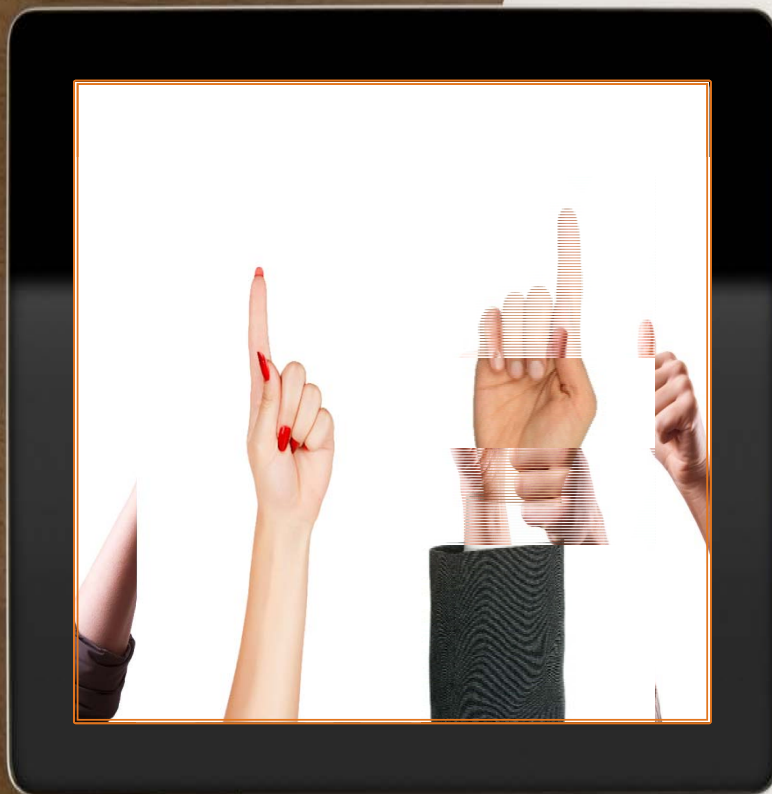


Informatie over behandeling bijwerkingen

- Polikliniekbijwerkingen@ggzcentraal.nl
- Psyfar vs
- Psychofarmaca Expert Platform Nederland (www.PEPNed.nl)
- Meetinstrumenten
- Standaard behandelingen bijwerkingen
- Generieke Module Bijwerkingen van Geneesmiddelen voor Psychiatrische aandoeningen (GMBGP)

Kennis test

YudjhgB



Mariëlle de Ruijter
Verpleegkundig specialist
GGZ | Coördinator polikliniek bijwerkingen
Hoofdredacteur Psyfar vs | Docent | Trainer
Psychofarmaca Expert Platform
Nederland | www.PEPNed.nl
T 036 5210200 | F 036 5353901 |
polikliniekbijwerkingen@ggzcentraal.nl

