

# Klinisch redeneren

in het voorschrijven van antipsychotica  
Online nascholing



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><li data-bbox="235 613 747 662">• Sprekers vergoeding</li></ul>	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.

# Wat is 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.

NHQQ IV

NUIWIWFK #GHQNHQ

UIWIFR OQ VFK DWWIQ J

\*Beschrijving van het meest waarschijnlijke 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. bijwerkingen vergroten

**Let op, kennis wordt getest tijdens de nascholing**



# Antipsychotica

Onderdrukken psychotische symptomen ongeacht de oorzaak

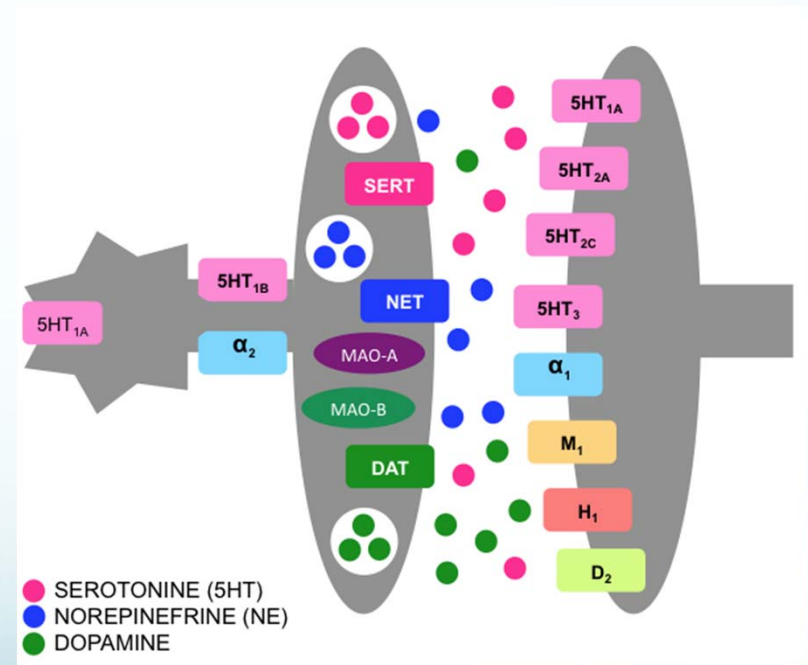
Nauwelijks verschil in effectiviteit behalve voor clozapine, amisulpride en olanzapine

Niet alleen door D2-receptor bezetting

Negatieve symptomen verergeren als dopamine te veel wordt geblokkeerd

Agonisme, antagonisme en partieel agonisme

Receptor affiniteit



Beers E., Naarding P. (2015) Molemans praktische psychofarmacologie. Volledig herziene editie. ISBN:9789085621423 Prelum uitgevers; 2015

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

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  
Farmacotherapeutisch kompas 2020

# 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

# Receptor-affiniteit van antipsychotica

	Afnemende affiniteit (van links naar rechts)					
Aripiprazol	D2*	5HT1A*	5HT2A	$\alpha$ 1	H1	
Clozapine	H1	$\alpha$ 1 (nor)	5HT2A	M1	5HT2C	D2
Haloperidol	D2	$\alpha$ 1 (nor)	5HT2A	H1		
Olanzapine	H1	5HT2A	M1	5HT2C	D2	$\alpha$ 1 (nor)
Quetiapine	H1	$\alpha$ 1 (nor)	5HT2A	M1	5HT2C (nor)	D2
Risperidon	5HT2A	$\alpha$ 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 - Aktiprol®
- 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

- Sterke (hoog-potente) affiniteit voor de D2 receptor
- Bijvoorbeeld haloperidol en zuclopentixol
- Pas op voor de QTc-tijd verlenging (bijv. bij interactie), 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 T-max 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<sub>2a</sub> in combinatie met een (niet te hoge) D<sub>2</sub> 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: aripiprazol, brexpiprazol of cariprazine
- 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
  - Dosering 2-4 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 het 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

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

402 RCTs; N = 53.463

De onderlinge verschillen in effectiviteit zijn klein

Keuze hangt sterk samen met het bijwerkingenprofiel

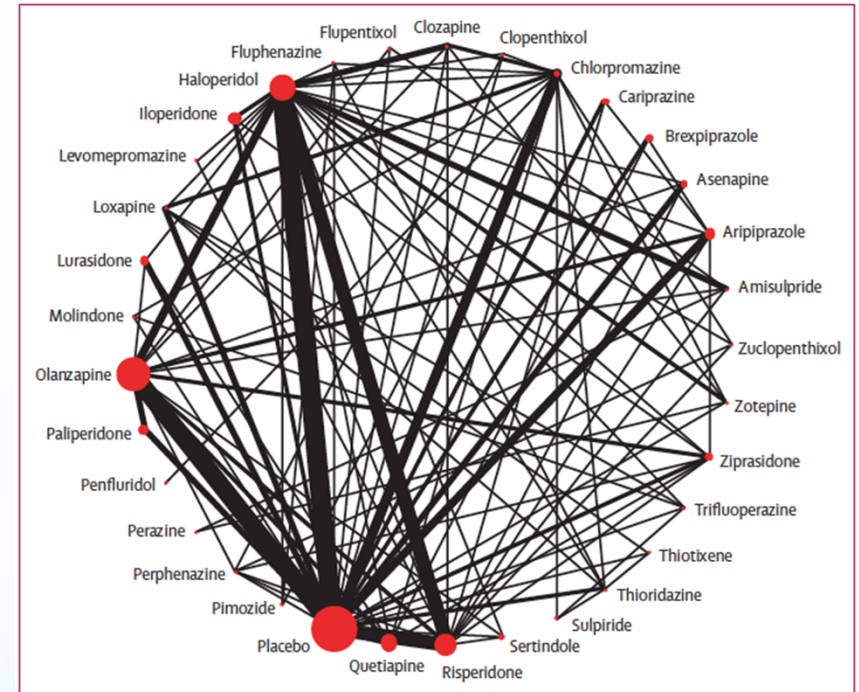
Werd vergeleken op effectiviteit, tolerantie en de verschillende veel voorkomende bijwerkingen

Effectief top 3:

1. Clozapine

2. Amisulpride

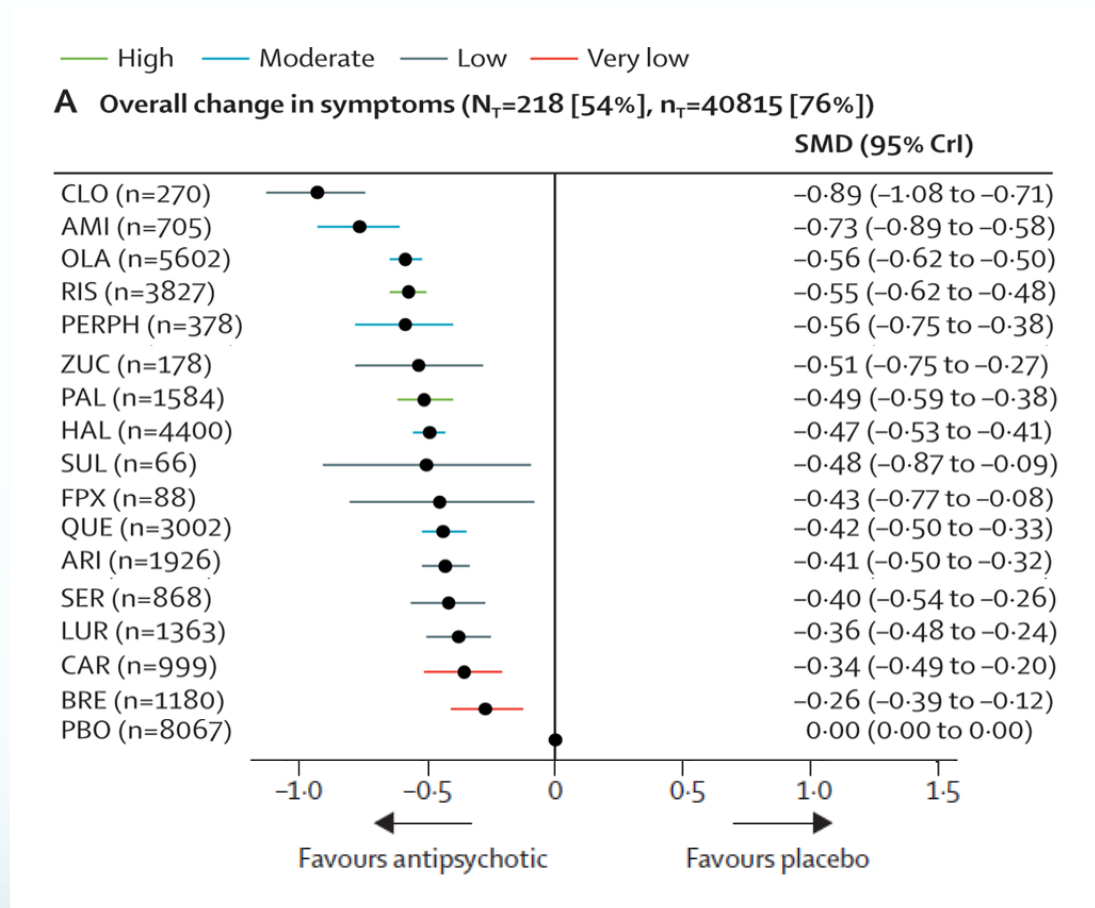
3 / 4 Olanzapine/ risperidon



**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.

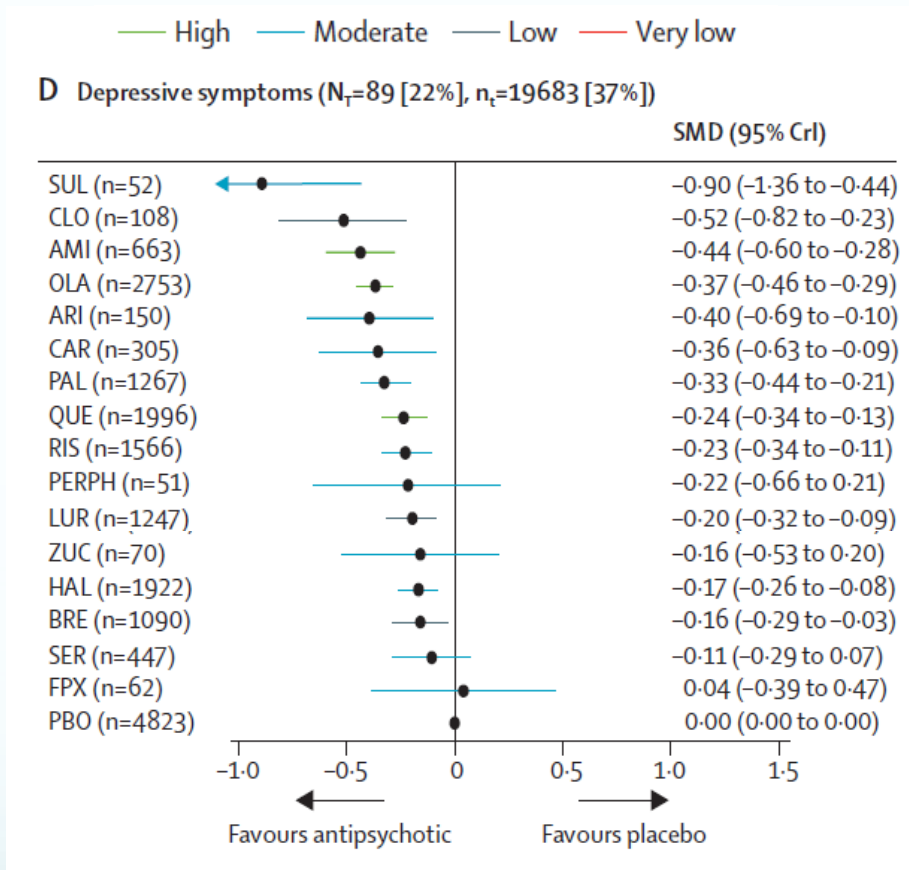
# Algemene verandering symptomen



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

Alleen antipsychotica die significant effectiever zijn dan placebo en 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 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 in het verminderen van heropnames
- 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. Welke actie onderneem je?

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 in lage dosering

- Memantine additie

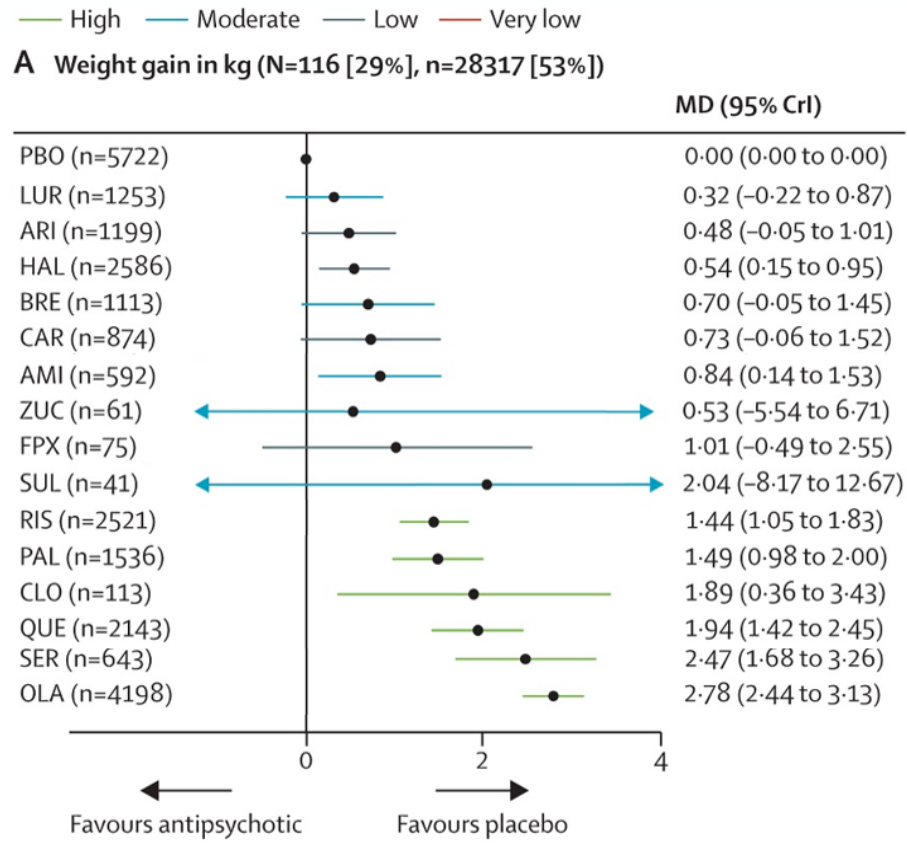
Enkele aanwijzingen voor;

- 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 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





# De rol van metformine in behandeling

- Metformine pas overwegen als andere interventies: dosis verlaging, switch en leefstijl begeleiding gefaald hebben.
- 34 RCT's met meer dan 8000 deelnemers (zonder diabetes niet psychiatrie)
- Start met 1dd 500 mg metformine na controle van de nierfunctie. Langzaam ophogen mede op basis van de mate van bijwerkingen (intervallen van 1-2 weken) tot maximaal 2000 mg/dag. In meerdere giften per dag, bij de maaltijd.
- 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.

# 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

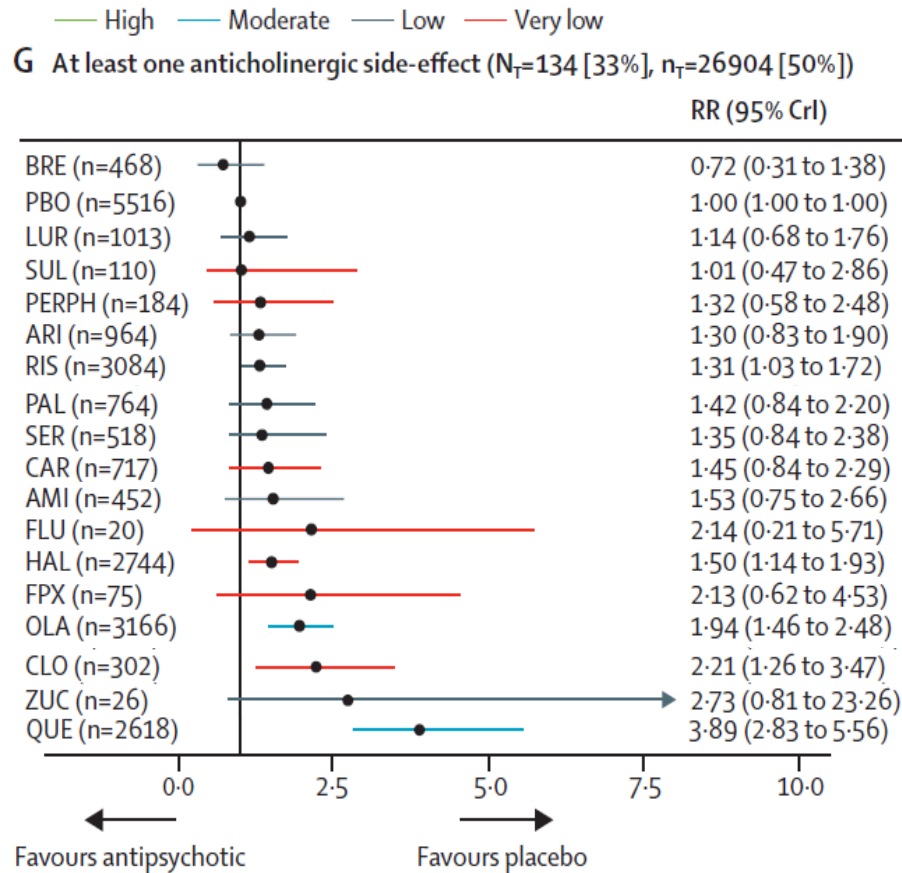
Automatisch anticholinerge belasting uitrekenen:  
<http://www.acbcalc.com>

# 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 op de Nederlands markt beschikbaar zijn.

# Seksuele bijwerkingen

- Hoge prevalentie 20-40%
- 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 het klinisch redeneren

# 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

# Betrokken receptoren

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

# 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<sub>2c</sub>-R betrokken bij erectievorming  
5-HT<sub>1A</sub>-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



# Behandeling bij AP

10 keer de referentiewaarde prolactine: denk aan prolactinoom

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-somatisch akkoord van de huisarts

Tadalafil Cialis® lange T<sub>1/2</sub> (17 uur)

Sildenafil Viagra® korte T<sub>1/2</sub> (3-5 uur)



# Spelletje?... Wedstrijd!!!

- Aanmelden op je smartphone, tablet of laptop
- Ga naar [Sendsteps.me](https://Sendsteps.me) of scan de QR-code
- Wachtwoord: vs
- En vul je naam in



In welk geval is er sprake van een farmacokinetische interactie?

- A. Combinatie clozapine met fluvoxamine
- B. NSAID met cariprazine
- C. metoprolol met antidiabetica
- D. opioïde met haloperidol

*De vraag gaat open zodra u een sessie en diavoorstelling start.*

Inter  
net

*Deze presentatie is geladen zonder de stemmethode Sendsteps Add-In.*

SMS

*De Add-In gratis downloaden? Ga naar <https://edu.sendsteps.com/info>*

1 

1 

 Gesloten



# In welk geval is er sprake van een farmacokinetische interactie?

- |    |                                      |        |
|----|--------------------------------------|--------|
| A. | Combinatie clozapine met fluvoxamine | 0,0%   |
| B. | NSAID met cariprazine                | 100,0% |
| C. | metoprolol met antidiabetica         | 0,0%   |
| D. | opioïde met haloperidol              | 0,0%   |

Wat is de top 3 van antipsychotica waarbij de minste terugval, gemeten in heropnames, voorkomen bij gebruik ervan?

- A. 1. Clozapine 2. Olanzapine 3. Sulpiride
- B. 1. Clozapine 2. Aripiprazol 3. Olanzapine
- C. 1. Clozapine 2. Amisulpride 3. Olanzapine
- D. 1. Clozapine 2. Amisulpride 3. Risperidon

*De vraag gaat open zodra u een sessie en diavoorstelling start.*

Inter  
net

*Deze presentatie is geladen zonder de stemmethode Sendsteps Add-In.*

SMS

*De Add-In gratis downloaden? Ga naar <https://edu.sendsteps.com/info>*

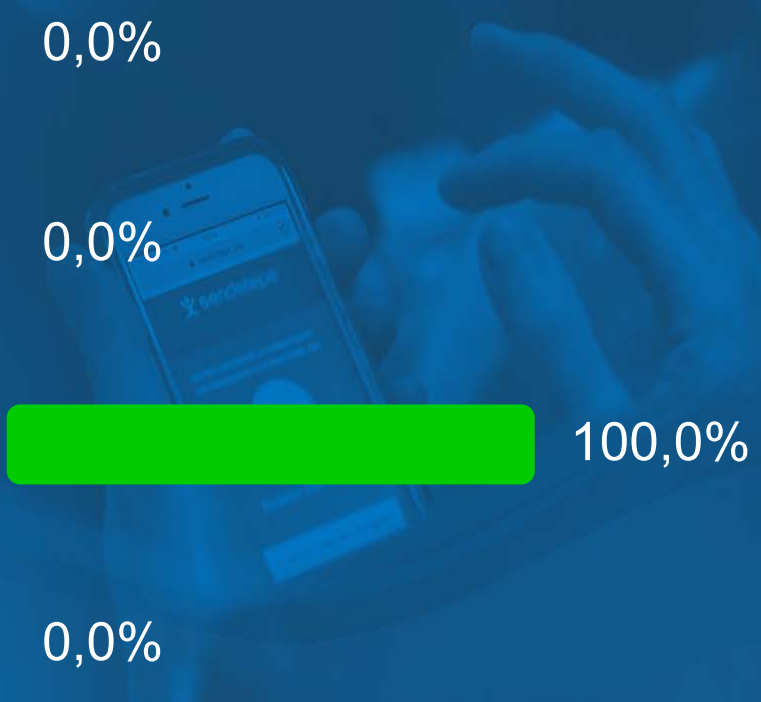
1 

1 

 Gesloten



# Wat is de top 3 van antipsychotica waarbij de minste terugval, gemeten in heropnames, voorkomen bij gebruik ervan?

- A. 1. Clozapine 2. Olanzapine 3. Sulpiride 0,0%
- B. 1. Clozapine 2. Aripiprazol 3. Olanzapine 0,0%
- C. 1. Clozapine 2. Amisulpride 3. Olanzapine 100,0%
- D. 1. Clozapine 2. Amisulpride 3. Risperidon 0,0%
- 
- | Option | Percentage |
|--------|------------|
| A      | 0,0%       |
| B      | 0,0%       |
| C      | 100,0%     |
| D      | 0,0%       |

Als de affiniteit van een stof voor de dopamine 2-receptor hoog is dan is de benodigde concentratie (aantal mg van de dosering) voor bezetting van die receptoren:

- A. Hoog
- B. Laag

*De vraag gaat open zodra u een sessie en diavoorstelling start.*

Inter  
net

*Deze presentatie is geladen zonder de stemmethode Sendsteps Add-In.*

SMS

*De Add-In gratis downloaden? Ga naar <https://edu.sendsteps.com/info> sessie heeft contact*

1 

1 

 Gesloten



Als de affiniteit van een stof voor de dopamine 2-receptor hoog is, dan is de benodigde concentratie (aantal mg van de dosering) voor bezetting van die receptoren:

*Deze voorbeeld resultaten zullen op 0 gezet worden zodra een sessie en diavoorstelling gestart zijn.*

*Voel u vrij om ondertussen de layout van de resultaten te veranderen (bv. de kleur)*

A. Hoog 0,0%

B. Laag



100,0%

 Gesloten



# Klinisch redeneren aan de hand van casuïstiek deel 1

Deelnemers werken in viertallen samen in een aparte omgeving binnen Zoom.

Vragen kunnen worden gesteld via de chatfunctie

Ik kan als docent bij jullie aansluiten indien nodig

Beantwoord opdracht 1 tm 6

# Therapeutic drug monitoring (TDM)

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

# Antipsychotica spiegels beoordelen

**Tabel 1** Aanbevelingen routine-TDM op basis van bewijsniveau.

sterk aanbevolen (niveau 1)	aanbevolen (niveau 2)
clozapine	aripiprazol
flufenazine	chloorpromazine
haloperidol	flupentixol
olanzapine	paliperidon
perazine	quetiapine
perfenazine	risperidon
	sertindol
	ziprasidon
nuttig (niveau 3)	potentieel nuttig (niveau 4)
brexpiprazol	asenapine
cariprazine	
chloorprotixeen	
iloperidon	
loxapine	
lurasidon	
melperone	
pimozide	

# 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

# Yuddj

- Hhgh{whqvlyh#p hwderolvhu#khhw#hhq#y 11#  
p hwderolv h

D=#djqj }ddp

E=#vqho

F=#grup ddo

# CYP enzymen

## Type metabolizers

1. Poor metabolizer = PM = Hoge spiegel bij lage dosering, 5-10%
2. Intermediate metabolizer = IM = Tussen PM en EM in, hogere spiegels dan verwacht, 10-15%
3. Extensive metabolizer = EM = Normaal metabolisme, 75-80%
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



# Dosis aanpassing bij PM CYP2D6

- **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

Voor een volledig overzicht van alle antipsychotica zie onderstaande website

<https://www.knmp.nl/downloads/pharmacogenetic-recommendations-november-2020.pdf>

# Spelletje?... Wedstrijd!!!

- Aanmelden op je smartphone, tablet of laptop
- Ga naar [Sendsteps.me](https://Sendsteps.me) of scan de QR-code
- Wachtwoord: vs
- En vul je naam in



## Bij welke antipsychotica kan je de meeste anticholinerge effecten verwachten?

- A. Haloperidol, zuclopentixol en penfluridol
- B. Olanzapine, quetiapine en clozapine
- C. Cariprazine, aripiprazol en lurasidon

*De vraag gaat open zodra u een sessie en diavoorstelling start.*



Inter  
net

SMS

*Deze presentatie is geladen zonder de stemmethode Sendsteps Add-In.*

*Add-In gratis downloaden? Ga naar <https://edu.sendsteps.com/info>*

1

1

Gesloten

# Bij welke antipsychotica kan je de meeste anticholinerge effecten verwachten?

A. Haloperidol, zuclopentixol en penfluridol

0,0%

B. Olanzapine, quetiapine en clozapine

100,0%

C. Cariprazine, aripiprazol en lurasidon

0,0%

# Welk antipsychoticum is géén partieel agonist op de dopamine-receptor?

- A. Cariprazine
- B. Brexpiprazol
- C. Amisulpride
- D. Aripiprazol

*De vraag gaat open zodra u een sessie en diavoorstelling start.*

Inter  
net

*Deze presentatie is geladen zonder de stemmethode Sendsteps Add-In.*

SMS

*De Add-In gratis downloaden? Ga naar <https://edu.sendsteps.com/info>*

1 

1 

 Gesloten



# Welk antipsychoticum is géén partieel agonist op de dopaminereceptor?

A. Cariprazine 0,0%

B. Brexpiprazol 0,0%

C. Amisulpride



100,0%

D. Aripiprazol 0,0%

Voor welk voorbeeld van het off-label voorschrift in  
additie aripiprazol uit de praktijk is het meeste bewijs?

De vraag gaat open zodra u een sessie en diavoorstelling start.

- A. om negatieve symptomen tegen te gaan
- B. aan clozapine om metabole bijwerkingen van clozapine tegen te gaan
- C. om prolactine te verlagen
- D. aan clozapine om dwangklachten (OCD) tegen te gaan

Inter  
net

Deze presentatie is geladen zonder de  
stemmethode Sendsteps Add-In.

SMS

De Add-In gratis downloaden? Ga naar  
https://edu.sendsteps.com/info



 Gesloten

# Voor welk voorbeeld van het off-label voorschrijven van additie aripiprazol uit de praktijk is het meeste bewijs?

- |    |   |        |
|----|---|--------|
| A. | om negatieve symptomen tegen...                         | 0,0%   |
| B. | aan clozapine om metabole bijwerkingen van clozapine... | 0,0%   |
| C. | om prolactine te verlagen                               | 100,0% |
| D. | aan clozapine om dwangklachten (OCD) tegen...           | 0,0%   |





# 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); transferrine 50 (26-46); haloperidol spiegel 2.0 (3-15), quetiapine-spiegel 165 (50-500) Wat betekend dit?
- Open de app 'Saltro' (playstore) of 'Diagnostiek voor u' (app store)
- Uitleg over het gebruik van de app
- Bekijk de mogelijke betekenis van de lab uitslag in de casus

# Lab uitslagen casus

- 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>

# Klinisch redeneren aan de hand van casuïstiek deel 2

Deelnemers werken in viertallen samen in een aparte omgeving binnen Zoom.

Vragen kunnen worden gesteld via de chatfunctie

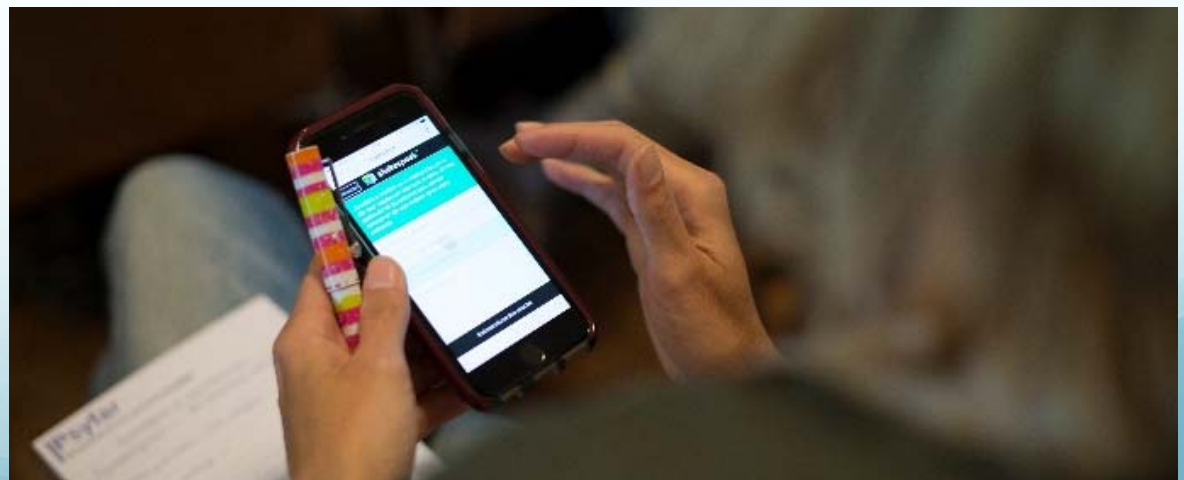
Ik kan als docent bij jullie aansluiten indien nodig

Beantwoord vraag 7 en 8

Na vraag 8 bespreken we plenair jullie medicatieplannen

# Spelletje?... Wedstrijd!!!

- Aanmelden op je smartphone, tablet of laptop
- Ga naar [Sendsteps.me](https://Sendsteps.me) of scan de QR-code
- Wachtwoord: vs
- En vul je naam in



Welk antipsychoticum heeft de langste halfwaardetijd bij de genoemde toedieningsvorm?

- A. Cariprazine 3 mg oraal
- B. Penfluridol (Acemap) 20 mg
- C. Zuclopentixol Acutard injectievloeistof 50 mg

*De vraag gaat open zodra u een sessie en diavoorstelling start.*

Inter  
net

*Deze presentatie is geladen zonder de stemmethode Sendsteps Add-In.*

SMS

*De Add-In gratis downloaden? Ga naar <https://edu.sendsteps.com/info>*

1 

1 

 Gesloten



# Welk antipsychoticum heeft de langste halfwaardetijd in de genoemde toedieningsvorm?

A. Cariprazine 3 mg oraal



B. Penfluridol (Acemap) 20 mg

0,0%

C. Zuclopentixol Acutard  
injectievloeistof 50 mg

0,0%

## Acute dystonie is te herkennen aan:

- A. een verhoogde tonus van de spieren; spierstijfheid.
- B. abnormale houdingen door spasmen van de spieren
- C. een plotselinge, schokachtige contractie van een spier of een groep spieren

*De vraag gaat open zodra u een sessie en diavoorstelling start.*

Inter  
net

*Deze presentatie is geladen zonder de stemmethode Sendsteps Add-In.*

SMS

*De Add-In gratis downloaden? Ga naar <https://edu.sendsteps.com/info>*


1 

1 

 Gesloten



## Acute dystonie is te herkennen aan:

- A. een verhoogde tonus van de spieren; spierstijfheid. 0,0%
- B. abnormale houdingen door spasmen van de spieren  100,0%
- C. een plotselinge, schokachtige contractie van een spier of een groep spieren 0,0%



Clozapine heeft soms een helend effect op de aanwezige klachten bij tardieve dyskinesie.

- A. Juist
- B. Onjuist

*De vraag gaat open zodra u een sessie en diavoorstelling start.*

Internet

Deze presentatie is geladen zonder de stemmethode Sendsteps Add-In.

SMS

De Add-In gratis downloaden? Ga naar <https://edu.sendsteps.com/info>

1 

1 

 Gesloten



Clozapine heeft soms een helend effect op de al aanwezige klachten bij tardieve dyskinesie.

A. Juist



100,0%

B. Onjuist

0,0%

# 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, meer serotonerg = minder bewegingsstoornissen
- Binding aan de dopaminereceptor. Fast dissociation (K-off waarde) = de mate waarin dopaminereceptor wordt losgelaten.
- Stoornis in de basale ganglia geven naast bewegingsstoornissen, stoornissen in stemming en cognitie



## 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 van beweging (akinesie)

**Rigiditeit**; een verhoogde tonus van de spieren; spierstijfheid.

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

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



# 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 is dan amantadine
- Starten 2 mg 2-3 maal per dag
- Een normale dosering anticholinergica geeft over het algemeen geen euforie (pas 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

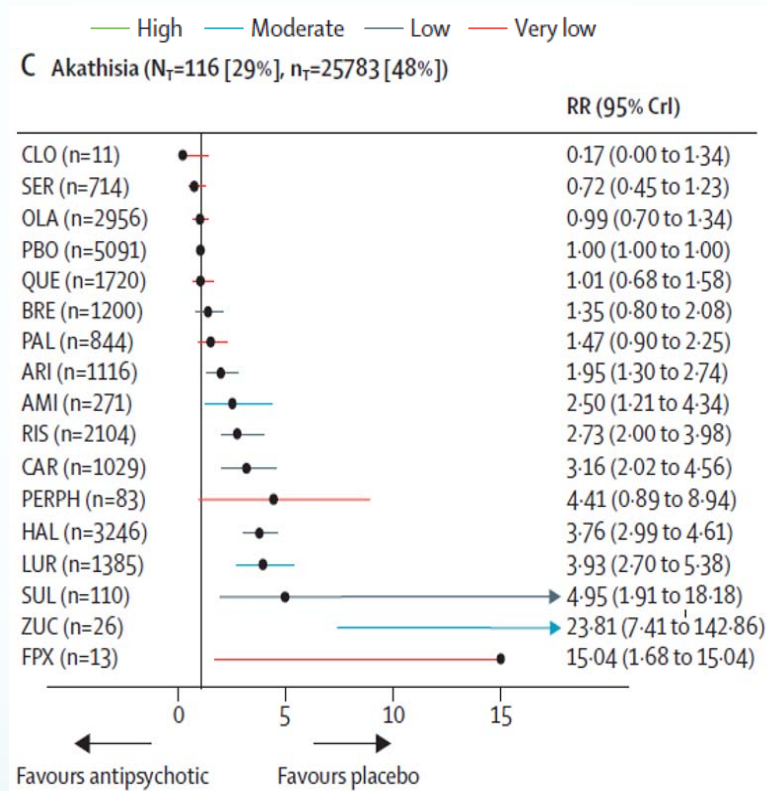
- Een snelle stijging van de dosering antipsychotica of een hoge dosering geeft relatief veel kans op acathisie.
- Een voorgeschiedenis van acathisie meer risico op opnieuw acathisie.
- Acathisie komt daarnaast regelmatig voor bij het gebruik van
  - een SSRI, TCA, carbamazepine, lithium, triptanen en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

# 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



## 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

# 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](#)

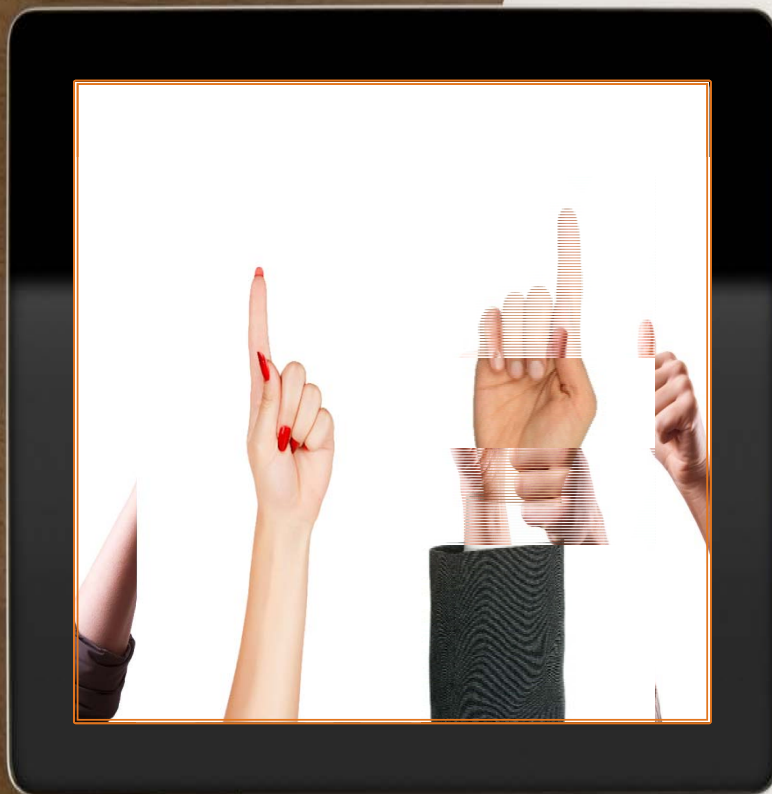
Mw v. S.

- [Film 17](#)

Mw T.



# Hydædwth hq yudjhqB



Mariëlle de Ruijter  
Verpleegkundig specialist  
GGZ | Coördinator polikliniek bijwerkingen  
Hoofdredacteur Psyfar vs | Docent | Trainer  
Psychofarmaca Expert Platform  
Nederland | [www.PEPNed.nl](http://www.PEPNed.nl)  
T 036 5210200 | F 036 5353901 |  
[polikliniekbijwerkingen@ggzcentraal.nl](mailto:polikliniekbijwerkingen@ggzcentraal.nl)

