



SWITCHEN VAN PSYCHOFARMACA

Farmacologische principes

Chiel Ebbelaar

apotheker, arts, PhD-candidate

Docent Beroepspraktijk Farmaco-epidemiologie & Klinische Farmacologie

Disclosure Belangen Spreker

Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties	Bedrijfsnamen
1. Sponsoring of onderzoeksgeld	<ul style="list-style-type: none">• Nvt
2. Honorarium of andere (financiële vergoeding)	<ul style="list-style-type: none">• Lundbeck• Medice• Novartis
3. Aandeelhouder	<ul style="list-style-type: none">• Nvt
4. Andere relatie, namelijk....	<ul style="list-style-type: none">• Eigenaar PharmC – Ontwikkeling postacademisch onderwijs

INHOUD

INLEIDING

Deel 1

AFBOUWEN

Deel 2

SWITCHEN ANTIDEPRESSIVA

Deel 3

SWITCHEN ANTIPSYCHOTICA

Deel 4

INLEIDING

Deel 1

INLEIDING

Redenen om te switchen

REDENEN OM PSYCHOFARMACA TE SWITCHEN

Geen effect of (te klein) partieel effect

Bijwerkingen (o.a. persisterende seksuele disfunctie, EPS, gewichtstoename)

Interacties met andere psychofarmaca of nieuwe somatische medicatie

Therapieontrouw

Overschakelen op een depot

Optreden comorbiditeit die andere farmacologie vereist (bijv. angst)

INHOUD

Stappenplan
switchen

Switch-
methoden

Onttrekkings-
klachten

Receptoren

INLEIDING

Algemeen stappenplan switchen psychofarmaca

A = geneesmiddel dat wordt gestart

B = geneesmiddel dat wordt gestopt

STAP 1: Bepaal onttrekkingsrisico stop **A**

Hoogte dosering, gebruiksduur > 4-8 weken, korte $t_{1/2}$, receptorprofiel

STAP 2: Bepaal risico op interacties **A** + **B** (of met andere medicatie)

Farmacodynamische interacties & farmacokinetische interacties

STAP 3: Bepaal risico op bijwerkingen start **B**

Patient gevoelig voor bijwerkingen, dirty drug

STAP 4: Bepaal snelheid switch **A** naar **B**

Ambulant of opgenomen, acute bijwerking, ernst kliniek

INHOUD

Stappenplan
switchen

Switch-
methoden

Onttrekkings-
klachten

Receptoren

INLEIDING

Switchtechnieken: conservatieve switch

CONSERVATIEVE SWITCH

AFBOUW **A**

WASHOUT
(3-5 x $t_{1/2}$ **A**)

OPBOUW **B**

VOORDEEL: laag risico onttrekking A en bijwerkingen B, laag risico interacties

NADEEL: zeer langzaam

INHOUD

Stappenplan
switchen

Switch-
methoden

Onttrekkings-
klachten

Receptoren

INLEIDING

Switchtechnieken: directe switch

DIRECTE SWITCH

AFBOUW **A**

START **B**

INHOUD

Stappenplan
switchen

Switch-
methoden

Onttrekkings-
klachten

Receptoren

VOORDEEL: zeer snel en eenvoudig, laag risico op interacties

NADEEL: hoog risico onttrekking en bijwerkingen

INLEIDING

Switchtechnieken: crosstaper

CROSSTAPER

AFBOUW **A**

OPBOUW **B**

INHOUD

Stappenplan
switchen

Switch-
methoden

Onttrekkings-
klachten

Receptoren

VOORDEEL: laag risico onttrekking A en bijwerkingen B

NADEEL: complex, hoog risico op interacties A + B

INLEIDING

Switchtechnieken: volledige overlap (gedeeltelijk kan ook)

VOLLEDIGE OVERLAP

OPBOUW **B**

B + **A**
(3-5 x $t_{1/2}$ **A**)

AFBOUW **A**

VOORDEEL: laag risico onttrekking A en bijwerkingen B

NADEEL: hoog risico op interacties, langzaam

INHOUD

Stappenplan
switchen

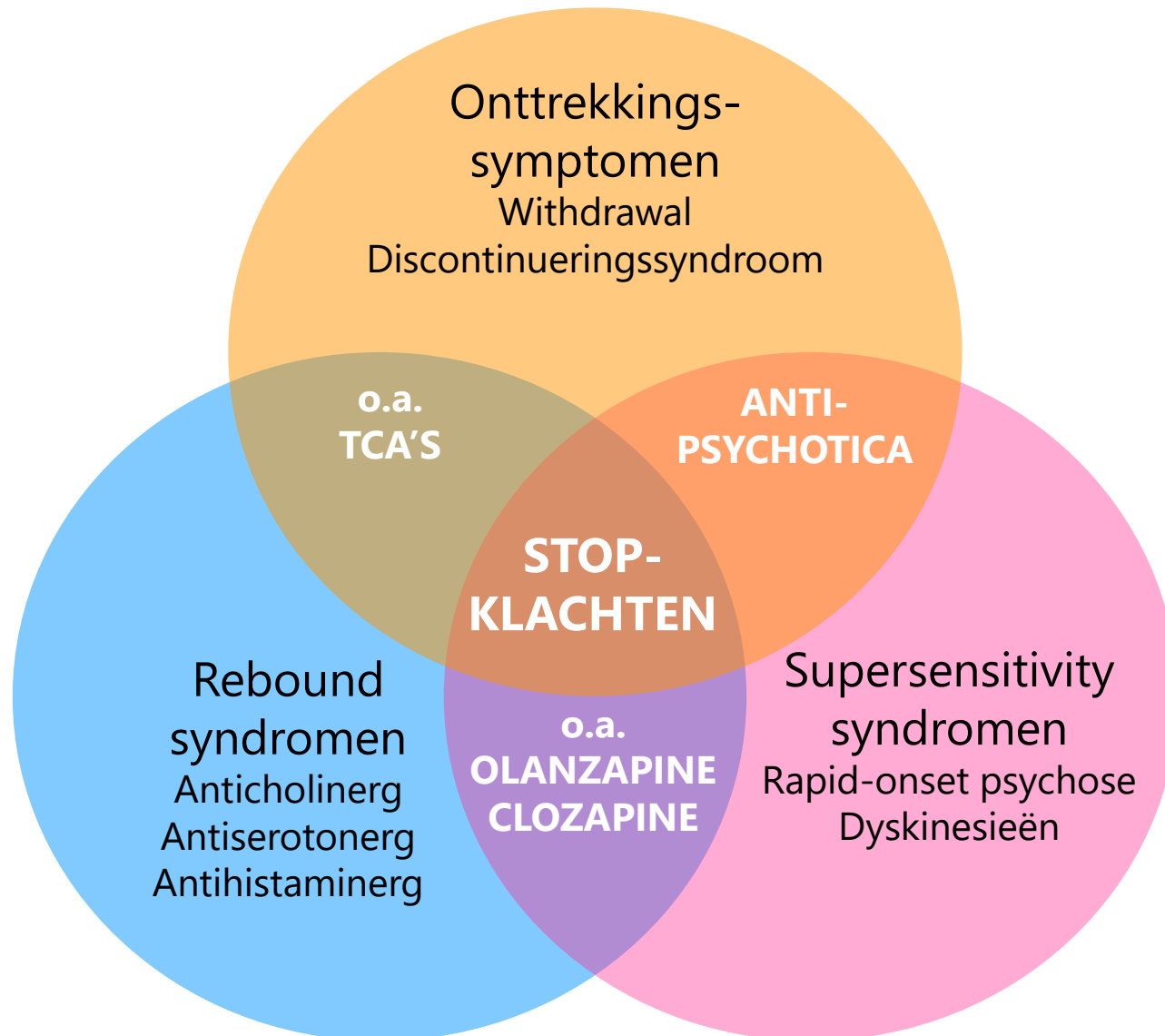
Switch-
methoden

Onttrekkings-
klachten

Receptoren

INLEIDING

Onttrekkingsfenomenen



INHOUD

Stappenplan
switchen

Switch-
methoden

Onttrekkings-
klachten

Receptoren

INLEIDING

Onttrekkingsklachten

GRIEPACHTIG

Hoofdpijn, malaise, lethargie, zweten, rillingen, moeheid, spierpijn

SENSORISCH

Elektrische schokken, paresthesieën, neuralgie, tinnitus, pruritus, wazig zien, pallinopsie

SLAAP

Insomnia, hypersomnie, nachtmerries, levendige dromen

AFFECTIEF

Angst, agitatie, spanning, paniek, somberheid, dysforie, agressie, ontremming, (hypo)manie

MAAGDARM

Misselijkheid, braken, anorexie, diarree, buikpijn

NEUROMOTOR

Bewegingsstoornissen, EPS, tremoren, myoclonieën, ataxie, myalgie, Doof gevoel

EVENWICHT

Duizeligheid, vertigo, ataxie, balansstoornissen

VASOMOTOR

Zweten, hot flushes, blozen, rillingen

OVERIG

Amnesie, psychose, visuele en akoestische hallucinaties, concentratiestoornissen

FINISH: Flu-like symptoms, Insomnia, Nausea, Imbalance, Sensory disturbances, Hyperarousal

INHOUD

Stappenplan
switchen

Switch-
methoden

Onttrekkings-
klachten

Receptoren

INLEIDING

Onttrekking: farmacokinetisch model

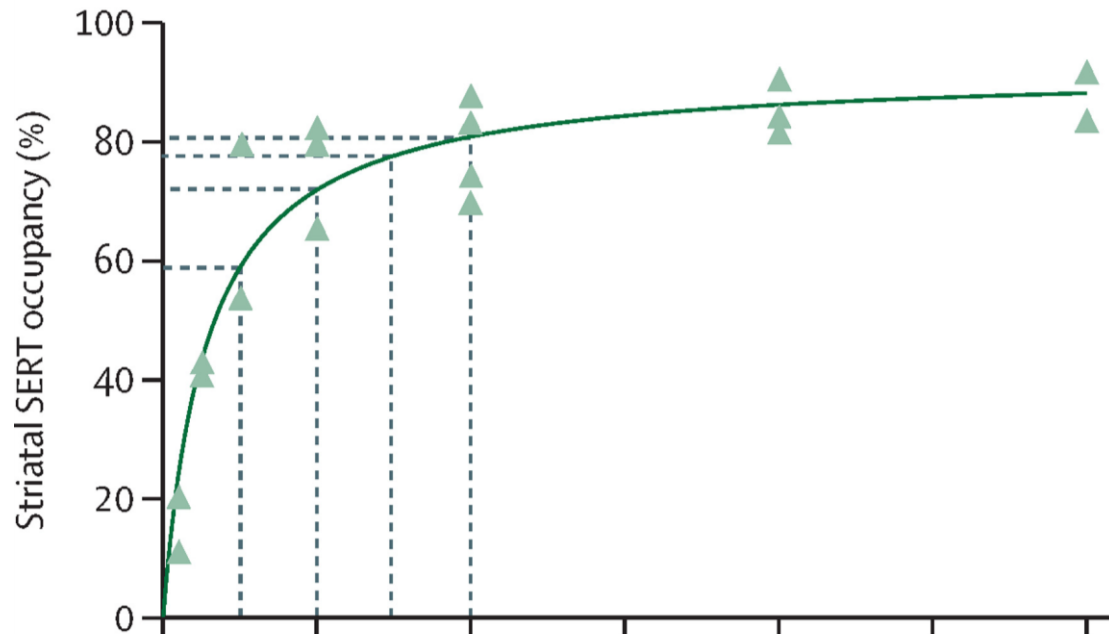
ACUUT: onttrekking is gerelateerd aan kinetiek geneesmiddel

Steady-state in bloed wordt bereikt na $4-5 \times t_{1/2}$

Concentratie geneesmiddel in bloed is benadering van concentratie in liqor

Bindingscurve aan receptor is niet-lineair

Onttrekking ontstaat door acute veranderingen in receptorbezetting



INHOUD

Stappenplan
switchen

Switch-
methoden

Onttrekkings-
klachten

Receptoren

INLEIDING

Onttrekking: farmacodynamische modellen

SUBACUUT: onttrekking is gerelateerd aan receptor up/downregulatie

Bij continue stimulatie/blokkade past het aantal receptoren zich aan

Up/downregulatie duurt enkele weken vanwege eiwitsynthese e.d.

Onttrekking/rebound ontstaat door snelle afname van psychofarmacon in de hersenen na staken terwijl receptoren nog niet genormaliseerd zijn qua aantal

CHRONISCH/LAAT: onttrekking is gerelateerd aan neuroplasticiteit

Receptorblokkade/stimulatie veroorzaakt neuroplastische veranderingen

Neurogenese, dendritogenese, synaptogenese e.d.

Traag proces (maanden)

INHOUD

Stappenplan
switchen

Switch-
methoden

Onttrekkings-
klachten

Receptoren

INLEIDING

Onttrekkingseffecten per receptor



EFFECT BLOKKADE

Antipsychotisch, antimanisch

Anti-agressie

EPS, acathisie

EFFECT BLOKKADE

Sedatie

Slaperigheid

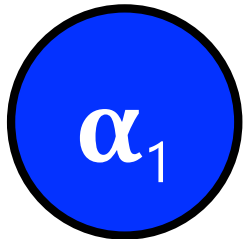
Orthostase & hypotensie

EFFECT BLOKKADE

Sedatie & anxiolyse

Slaperigheid

Toename eetlust & gewicht



EFFECT ONTTREKKING

Psychose, manie

Agitatie

Acathisie, dyskinesie

EFFECT ONTTREKKING

Hyperalertheid

Slapeloosheid

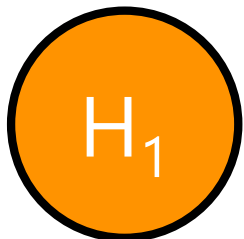
Hypertensie

EFFECT ONTTREKKING

Agitatie & angst

Slapeloosheid

Gebrek aan eetlust



INHOUD

Stappenplan
switchen

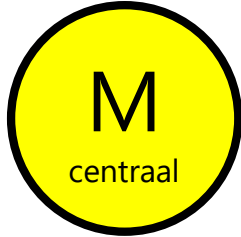
Switch-
methoden

Onttrekkings-
klachten

Receptoren

INLEIDING

Onttrekkingseffecten per receptor



EFFECT BLOKKADE

Verlaging cognitie, minder onrust

Anti-EPS

Milde euforie

EFFECT BLOKKADE

Obstipatie

Tachycardie

Droge mond



EFFECT ONTTREKKING

Verwarring, agitatie, angst, onrust

EPS, acathisie

Dysfoor, somberheid

EFFECT ONTTREKKING

Diarree

Bradycardie, hypotensie

Sialorroe

INHOUD

Stappenplan
switchen

Switch-
methoden

Onttrekkings-
klachten

Receptoren

INLEIDING

Meerkeuzevraag 1 & 2

VRAAG 1. Wat is het belangrijkste nadeel van een cross-taper schema?

- A) Het is de meest complexe methode van switchen
- B) Het is de langzaamste methode van switchen
- C) Het risico op bijwerkingen van start B is hoog
- D) Het risico op onttrekking van stop A is hoog

VRAAG 2. Welk van onderstaande onttrekkingsklachten kunnen toegeschreven worden aan de H1-receptor?

- A) Gewichtstoename en toename van de eetlust
- B) Slapeloosheid en een gebrek aan eetlust
- C) Slaperigheid en toename van eetlust
- D) Slaperigheid en een gebrek aan eetlust

AFBOUWEN

Deel 2

AFBOUWEN

Intercollegiaal overleg break-out rooms – casus 1 – venlafaxine

CASUS 1 – Onttrekking of terugval op 37,5 mg venlafaxine?

Een vrouw van 41 jaar gebruikt al jaren venlafaxine vanwege angst- en panieklachten. Ze leeft van een uitkering. Het is haar inmiddels gelukt om de venlafaxine af te bouwen naar 37,5 mg. De stap naar 0 mg lukt echter niet, ze wordt dan erg angstig, krijgt hartkloppingen en trillende handen. Ze heeft overlegd met haar apotheker en die heeft aangegeven dat 37,5 mg venlafaxine een vrijwel homeopathische dosering is, waarbij het erg onwaarschijnlijk is dat deze klachten veroorzaakt worden door het stoppen van venlafaxine.

- A) Bent u het hiermee eens?
 - B) Is het waarschijnlijker dat er sprake is van terugval? Hoe zou je klinisch kunnen differentiëren tussen onttrekking en terugval?
 - C) Haar verzekering weigert taperingstrips te vergoeden. Zijn er nog andere opties om af te bouwen?
 - D) Is switchen naar fluoxetine een goede optie voor de afbouw?
-

AFBOUWEN

Uitgangspunten psychiatrienet

ALGEMENE UITGANGSPUNTEN PSYCHIATRIENET

I.v.m. onttrekking/rebound altijd afbouwen

Twee weken taperen

25% dosisreductie elke 2-3 dagen

Nieuw AP elke 3-4 dagen de dosis 25% verhogen

Switch middel korte $t_{1/2}$ → lange $t_{1/2}$: 4 dagen 50% startdosis

PSYCHIATRIENET HOUDT GEEN REKENING MET

Comorbiditeit en leeftijd

Genetische variatie of polymorfismen

Gebruiksduur

Interacterende medicatie

Specifiek receptorprofiel/partieel agonisme

INHOUD

Psychiatrienet

Actieve
metabolieten

Bindingscurves

Toedienings-
vormen

Trazodone-venlafaxine

Switch medication from **trazodone** to **venlafaxine**.

⊘ Stop trazodone

- **Before day 1:** gradually reduce dosage of trazodone to a maximum of 150 mg/day, when this dosage is > 150 mg/day.
- **Day 1:** reduce dosage of trazodone to 100 mg/day.
- **Day 3:** reduce dosage of trazodone to 50 mg/day.
- **Day 8:** stop administration of trazodone.

⬆ Start venlafaxine

- **Day 9-14:** a wash-out period of about one week is necessary.
- **Day 15:** Start administration of venlafaxine in a normal dosage of 37,5 mg or 75 mg (slow release) /day.

📄 More information

- Occurrence of the serotonin syndrome is not likely, but theoretically possible, so caution is necessary.
- The content of trazodone in the tablet, for example 100 mg or 150 mg, determines which exact doses are given.

AFBOUWEN

Actieve metabolieten antidepressiva

MIDDEL	T _{1/2}	T _{1/2} ACTIEVE METABOLIET
CITALOPRAM	36 u	-
ESCITALOPRAM	30 u	-
FLUOXETINE	48-72 u	84-192 u (norfluoxetine)
FLUVOXAMINE	17-22 u	-
PAROXETINE	10-25 u	-
SERTRALINE	22-36 u	-
DULOXETINE	8-17 u	-
VENLAFAXINE	5 u	11 uur (desvenlafaxine)
MIRTAZAPINE	20-40 u	-
TRAZODON	5-13 u	2-6 u (m-chloorfenylpiperazine)
BUPROPION	21 u	20 u (o.a. hydroxybupropion)
VORTIOXETINE	66 u	-

MIDDEL	T _{1/2}	T _{1/2} ACTIEVE METABOLIET
AMITRIPTYLINE	10-25 u	16-38 u (nortriptyline)
CLOMIPRAMINE	12-36 u	36 u (desmethylclomipramine)
DOXEPINE	8-24 u	33-80 u (desmethyldoxepine)
DOSULEPINE	51 u	35-50 u (desmethyldosulepine)
IMIPRAMINE	8-20 u	10-35 u (desipramine)
NORTRIPTYLINE	16-38 u	-
TRANLYCYPROMINE	1,5-3 u	-
FENELZINE	11 u	-
MOCLOBEMIDE	2-4 u	-
SELEGILINE	5-13 u	11-14 u ((met)amfetamine)
AGOMELATINE	20 u	-
MIANSERINE	21-61 u	20 u (normianserine)

AFBOUWEN

Actieve metabolieten antipsychotica

MIDDEL	T _{1/2}	T _{1/2} ACTIEVE METABOLIEET
SERTINDOL	3 dagen	-
CLOZAPINE	12-66 u	22 u (norclozapine)
OLANZAPINE	30 u	-
QUETIAPINE	IR 6-7 u, XR 24 u	12 uur (norquetiapine)
RISPERIDON	3-17 u	24 u (9-hydroxyrispridon)
PALIPERIDON	24 u	-
LURASIDON	20-40 u	-
ARIPIPRAZOL	75-150 u	95 u (dehydroaripiprazol)
BREXPIPRAZOL	91 u	-
CARIPRAZINE	48-92 u	168-504 u ((di)norcariprazine)

MIDDEL	T _{1/2}	T _{1/2} ACTIEVE METABOLIEET
BROOMPERIDOL	36 u	-
HALOPERIDOL	12-38 u	-
PIPAMPERON	11-35 u	-
FLUPENTIXOL	35 u	-
ZUCLOPENTIXOL	20 u	-
AMISULPRIDE	12 u	-
SULPIRIDE	12 u	-
PENFLURIDOL	4-7 dagen	-
PIMOZIDE	28-214 u	-

AFBOUWEN

Bindingscurves SSRI's

INHOUD

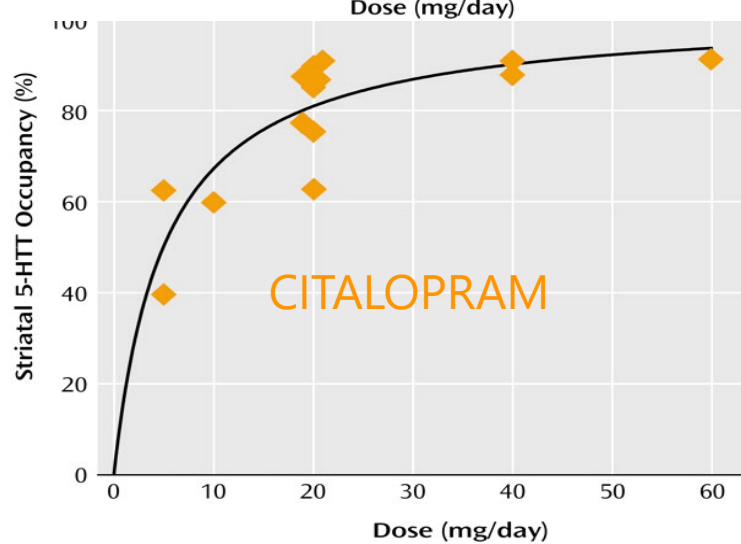
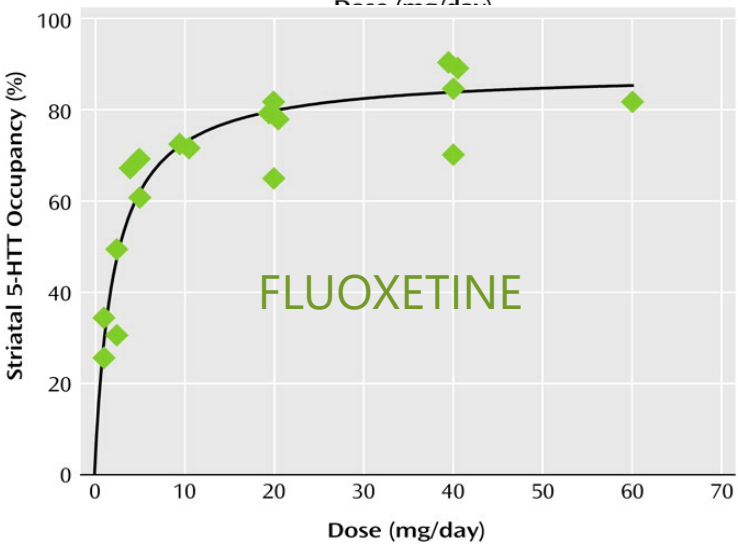
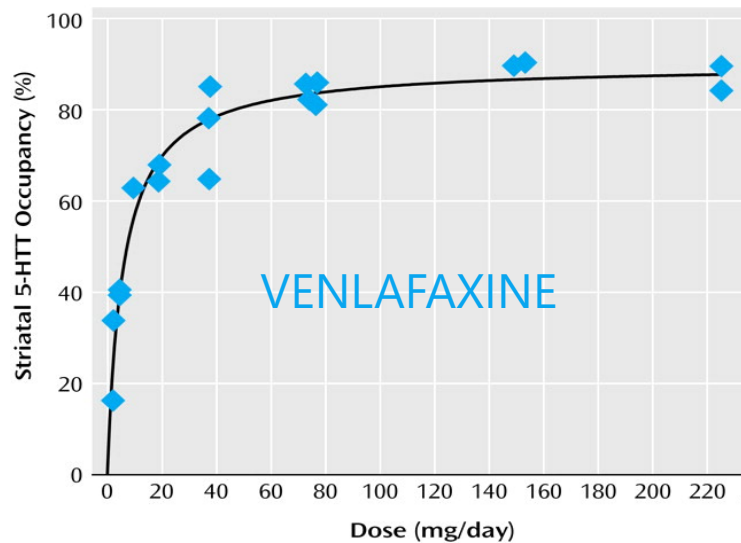
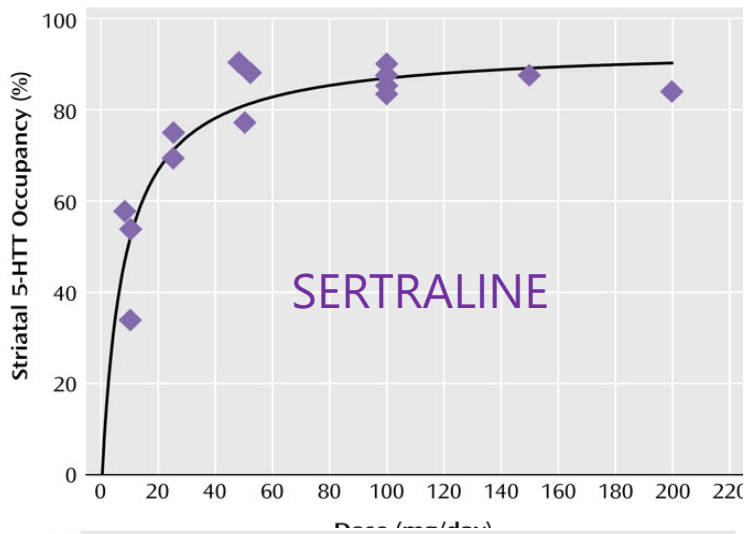
Psychiatrienet

Actieve
metabolieten

Bindingscurves

Toedienings-
vormen

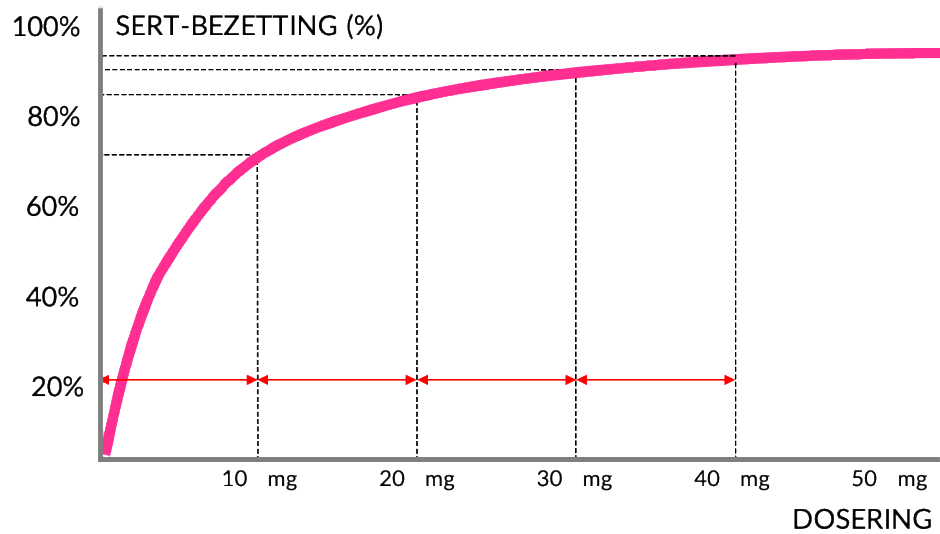
American J Psychiatry
2004;161:826-35



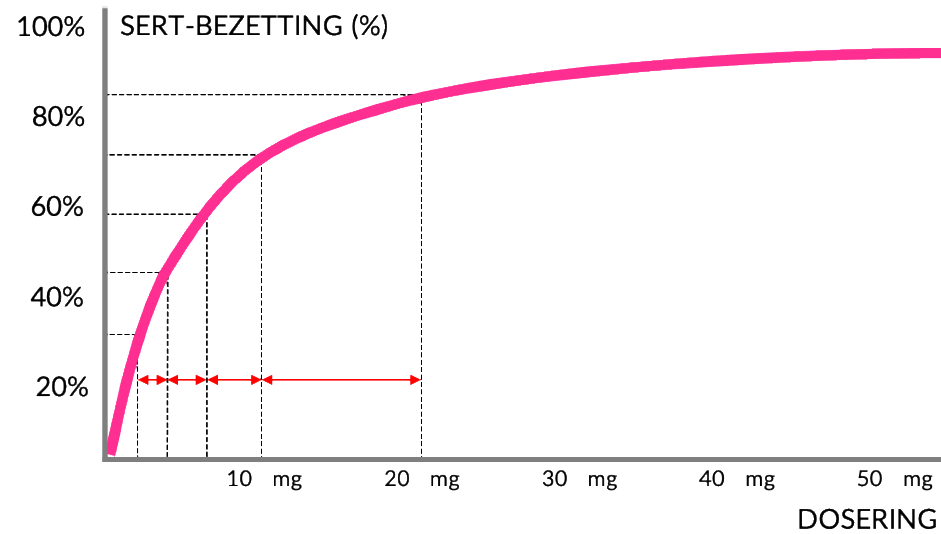
AFBOUWEN

Implicaties voor de praktijk

LINEAIR AFBOUWEN



HYPERBOLISCH AFBOUWEN



INHOUD

Psychiatrienet



Actieve
metabolieten

Bindingscurves

Toedienings-
vormen

AFBOUWEN

Beschikbare toedieningsvormen antidepressiva

MIDDEL	VASTE VORMEN 	VLOEIBARE VORMEN 
CITALOPRAM	10 mg, 20 mg, 30 mg , 40 mg	40 mg/ml = 2 mg/druppel
ESCITALOPRAM	5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg	20 mg/ml = 1 mg/druppel
FLUOXETINE	20 mg (tablet), 20 mg (capsule)	Niet beschikbaar
FLUVOXAMINE	50 mg, 100 mg	Niet beschikbaar
PAROXETINE	10 mg, 20 mg, 30 mg , 40 mg	Suspensie 2 mg/ml
SERTRALINE	50 mg, 100 mg	Suspensie 20 mg/ml
DULOXETINE	30 mg, 60 mg	Niet beschikbaar
VENLAFAXINE	37,5; 75; 150; 225; 300 mg	Niet beschikbaar
MIRTAZAPINE	15 mg, 30 mg, 45 mg	Niet beschikbaar
TRAZODON	50 mg , 100 mg	Niet beschikbaar
BUPROPION	150 mg, 300 mg	Niet beschikbaar
VORTIOXETINE	5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg	20 mg/ml = 1 mg/druppel

INHOUD

Psychiatrienet



Actieve
metabolieten

Bindingscurves

Toedienings-
vormen

AFBOUWEN

Beschikbare toedieningsvormen antidepressiva

MIDDEL	VASTE VORMEN 	VLOEIBARE VORMEN 
AMITRIPTYLINE	10 mg, 25 mg, 50 mg	Niet beschikbaar
CLOMIPRAMINE	10 mg, 25 mg, 75 mg MGA	Niet beschikbaar
DOXEPINE	10 mg, 25 mg, 50 mg	Niet beschikbaar
DOSULEPINE	25 mg, 75 mg	Niet beschikbaar
IMIPRAMINE	10 mg, 25 mg, 50 mg	Niet beschikbaar
NORTRIPTYLINE	10 mg, 25 mg	Niet beschikbaar
TRANLYCYPROMINE	20 mg	Niet beschikbaar
FENELZINE	15 mg	Niet beschikbaar
MOCLOBEMIDE	150 mg, 300 mg	Niet beschikbaar
SELEGILINE	5 mg	Niet beschikbaar
AGOMELATINE	25 mg	Niet beschikbaar
MIANSERINE	10 mg, 30 mg	20 mg/ml = 1 mg/druppel

INHOUD

Psychiatrienet

Actieve
metabolieten

Bindingscurves

Toedienings-
vormen

AFBOUWEN

Beschikbare toedieningsvormen antipsychotica

MIDDEL	VASTE VORMEN 	VLOEIBARE VORMEN 	INJECTIES 
SERTINDOL	4 mg, 16 mg	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar
CLOZAPINE	25, 50, 100, 200 mg	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar
OLANZAPINE	2.5, 5, 10, 15, 20 mg	Niet beschikbaar	10 mg, depot
QUETIAPINE	25-400 mg	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar
RISPERIDON	0.5, 1, 2, 3, 4, 6 mg	1 mg/ml drank	Depot
PALIPERIDON	3 mg, 6 mg, 9 mg	Niet beschikbaar	Depot
LURASIDON	8.5, 37 mg, 74 mg	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar
ARIPIPRAZOL	5, 10, 15, 30 mg	1 mg/ml drank	7,5 mg/ml, depot
BREXPIPRAZOL	1, 2, 3, 4 mg	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar
CARIPRAZINE	1.5, 3, 4.5, 6 mg	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar

INHOUD

Psychiatrienet

Actieve
metabolieten

Bindingscurves

Toedienings-
vormen

AFBOUWEN

Beschikbare toedieningsvormen antipsychotica

MIDDEL	VASTE VORMEN 	VLOEIBARE VORMEN 	INJECTIES 
BROOMPERIDOL	Niet beschikbaar	2mg/ml druppels	Depot
HALOPERIDOL	1 mg, 5 mg	2mg/ml	5 mg/ml, Depot
PIPAMPERON	40 mg	40 mg/ml 1 dr=2mg	Niet beschikbaar
FLUPENTIXOL	0.5, 1, 5 mg	Niet beschikbaar	Depot
ZUCLOPENTIXOL	2, 10, 25 mg	20 mg/ml 1dr=1mg	Depot
AMISULPRIDE	100 mg, 400 mg	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar
SULPIRIDE	50 mg, 400 mg	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar
PENFLURIDOL	20 mg	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar
PIMOZIDE	1 mg, 4 mg	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar

INHOUD

Psychiatrienet

Actieve
metabolieten

Bindingscurves

Toedienings-
vormen

AFBOUWEN

Meerkeuzevraag 3 & 4

VRAAG 3. Hoe ontstaan acute onttrekkingseffecten van psychofarmaca?

- A) Snelle veranderingen in receptorbezetting

- B) Door receptor up- en downregulatie

- C) Door neuroplastische effecten

- D) Door een combinatie van B en C

VRAAG 4. Wat is de belangrijkste factor waar GEEN rekening mee gehouden wordt in de switchtabellen van psychiatrienet?

- A) Interacties

- B) Gebruiksduur

- C) Polymorfismen

- D) Leeftijd

SWITCHEN ANTIDEPRESSIVA

Deel 3

SWITCHEN ANTIDEPRESSIVA

Intercollegiaal overleg break-out rooms – casus 2A&2B – switch AD

CASUS 2A – Snelle switch bij fluoxetine?

Een 30-jarige vrouwelijke patiënt met een ernstige depressie gebruikt fluoxetine 40 mg sinds 8 maanden zonder resultaat, zij is steeds verder weg gezonken. Aangezien zij slecht slaapt en veel is afgevallen, is het voorstel om te switchen naar mirtazapine. De patiënte ziet het absoluut niet zitten om eerst fluoxetine af te bouwen alvorens te starten met een nieuw middel. Ze kan niet meer vooruit en er moet iets gebeuren.

A) Wat is in dit geval de snelste manier om over te stappen op mirtazapine?

CASUS 2B – Paroxetine naar nortriptyline

Een 61-jarige patiënt gebruikt vanwege dysthymie 20 mg paroxetine sinds enkele jaren. Hij ontwikkelt echter een ernstige depressie geluxeerd door het verlies van zijn werk en echtgenoot. Conform protocol wordt voorgesteld om paroxetine te vervangen door nortriptyline. De patiënt staat wat huiverig tegenover het staken van de paroxetine omdat hij dat eerder geprobeerd heeft en toen ernstig suïcidale gedachten kreeg. Daarnaast ziet hij de spiegelcontrole absoluut niet zitten, omdat hij vanwege een eerder trauma een ernstige angst voor naalden heeft.

A) Met welke factoren moet er in deze switch rekening worden gehouden?

B) Wat zou de snelste manier zijn om de patiënt in te stellen op nortriptyline?

SWITCHEN ANTIDEPRESSIVA

Stappenplan switchen antidepressiva

A = geneesmiddel dat wordt gestart

B = geneesmiddel dat wordt gestopt

STAP 1: Bepaal onttrekkingsrisico stop **A**

Paroxetine & venlafaxine, anticholinerge onttrekking TCA's, risicofactoren

STAP 2: Bepaal risico op interacties **A + **B** (of met andere medicatie)**

SSRI + TCA, serotonerge toxiciteit

STAP 3: Bepaal risico op bijwerkingen start **B**

Start anticholinerge/antihistaminerge middelen (bijv. TCA, mirtazapine)

STAP 4: Bepaal snelheid switch **A naar **B****

Ambulant of opgenomen, acute bijwerking, ernst kliniek

INHOUD

Stappenplan

Interacties
TCA + SSRI

Serotonine-
syndroom

SWITCHEN ANTIDEPRESSIVA

Stappenplan switchen antidepressiva: stap 1

A = geneesmiddel dat wordt gestart **B** = geneesmiddel dat wordt gestopt

STAP 1: Bepaal onttrekkingsrisico stop **A**

Paroxetine & venlafaxine, anticholinerge onttrekking TCA's, risicofactoren

GENEESMIDDELGERELATEERD

Hoge doseringen

Langere gebruiksduur (min: ca. 4-8 weken)

Korte halfwaardetijd ($t_{1/2}$)

PATIËNTGERELATEERD

Onttrekking bij eerdere gemiste dosis/drug holiday/stoppoging

Mislukken eerdere stoppogingen

Genetische gevoeligheid

INHOUD

Stappenplan

Interacties
TCA + SSRI

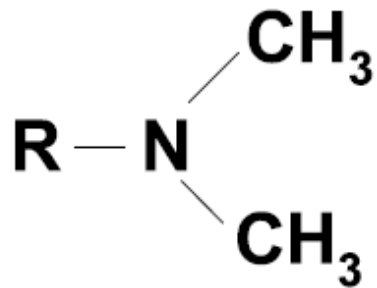
Serotonine-
syndroom

SWITCHEN ANTIDEPRESSIVA

Stappenplan switchen antidepressiva: stap 2

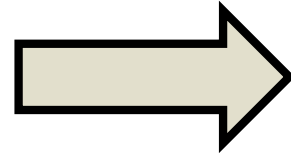
STAP 2: Bepaal risico op interacties **A** + **B** (of met andere medicatie)

SSRI + TCA, serotonerge toxiciteit

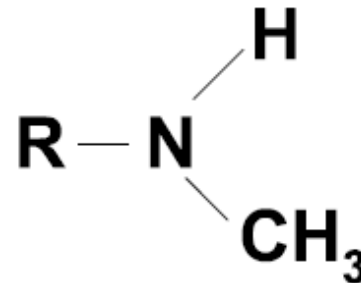
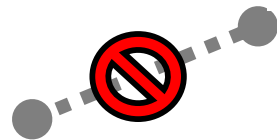


TERTIAIR TCA
AMITRIPTYLINE
CLOMIPRAMINE
IMIPRAMINE

SUBSTRAAT VOOR:
CYP1A2
CYP2C19



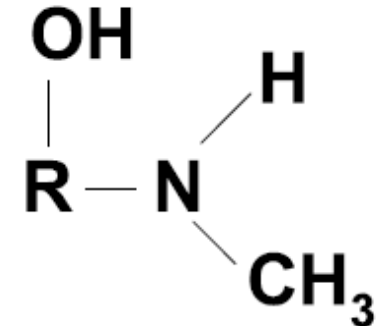
CYP2D6
CYP3A4



SECUNDAIR TCA
NORTRIPTYLINE
DESMETHYLCLOMIPRAMINE
DESIPRAMINE

FLUVOXAMINE!!!

SUBSTRAAT VOOR:
CYP2D6



HYDROXYMETABOLIE
10-HYDROXY-NORTRIPTYLINE
HYDROXYDESMETHYLCLOMIPRAMINE
2-HYDROXYDESIPRAMINE

PAROXETINE!!!
FLUOXETINE!!!
BUPROPION!!
DULOXETINE!

SWITCHEN ANTIDEPRESSIVA

Intercollegiaal overleg break-out rooms – casus 3 – 5HT-syndroom?

CASUS 3 – Serotoninesyndroom

Gisteren was ik bij je referaat in Utrecht. Had ik tot gisteren nog geen patiënt meegemaakt met een serotonerg syndroom, vandaag meldt een 54-jarige patiënte zich met klachten van ernstige hoofdpijn, vermoeidheid, gestoorde thermoregulatie (vorige week een paar keer koorts rond 38,2, nu vaak klam zweten), pijn op de borst en obstipatie. De huisarts heeft patiënte gisteren onderzocht en vermoedde een serotonerg syndroom. Haar tensie was laag-normaal, de pols is niet bekend. Zij is sinds 2012 in zorg bij GGZ wegens ernstige depressie in het kader van een bipolair II stoornis. Ze gebruikt sinds 2018 lithium (600 mg per dag) en tranylcypromine (60 mg per dag). De tranylcypromine heeft haar destijds goed geholpen en sindsdien heeft ze geen depressie meer doorgemaakt. Patiënte gebruikt geen andere medicatie, ook niet in de afgelopen weken (geen zelfmedicatie). Geen middelengebruik, behoudens 1-2 EH alcohol per dag. Ze erkent wel dat ze in afgelopen jaar minder zorgvuldig is geweest in haar eetpatroon. Ze kan zo een aantal etenswaren aangeven waarin tyramine zou kunnen zitten. Met bovenstaande klachtenpatroon acht ik de hypothese van de huisarts wel als aannemelijk.






- A) Kan hier sprake zijn van een serotonerg syndroom?
 - B) Hoe wordt een serotonerg syndroom behandeld?
 - C) Welke aanwijzingen bij het lichamenlijk onderzoek kunnen deze diagnose aannemelijker maken?
 - D) Welke farmacologische combinaties verhogen het risico op een serotonerg syndroom?
-

SWITCHEN ANTIDEPRESSIVA

Stappenplan switchen antidepressiva: stap 2, serotonerge toxiciteit

STAP 2: Bepaal risico op interacties **A** + **B** (en evt. met andere medicatie)

SSRI + TCA, serotonerge toxiciteit

ORGAAN	MILD	MATIG	ERNSTIG
	Zweten Koorts	Hyperthermie Rillen, diaforese	Hyperthermie > 40 graden
	Agitatie, angst Verwarring	Hypomanie Hypervigiliteit	Insulten Coma
	Acathisie		Overlijden
	Tachycardie	Hypertensie	
	Diarree Tremor, ataxie	Hyperreflexie Clonus, myoclonus	Rigiditeit

INHOUD

Stappenplan

Interacties
TCA + SSRI

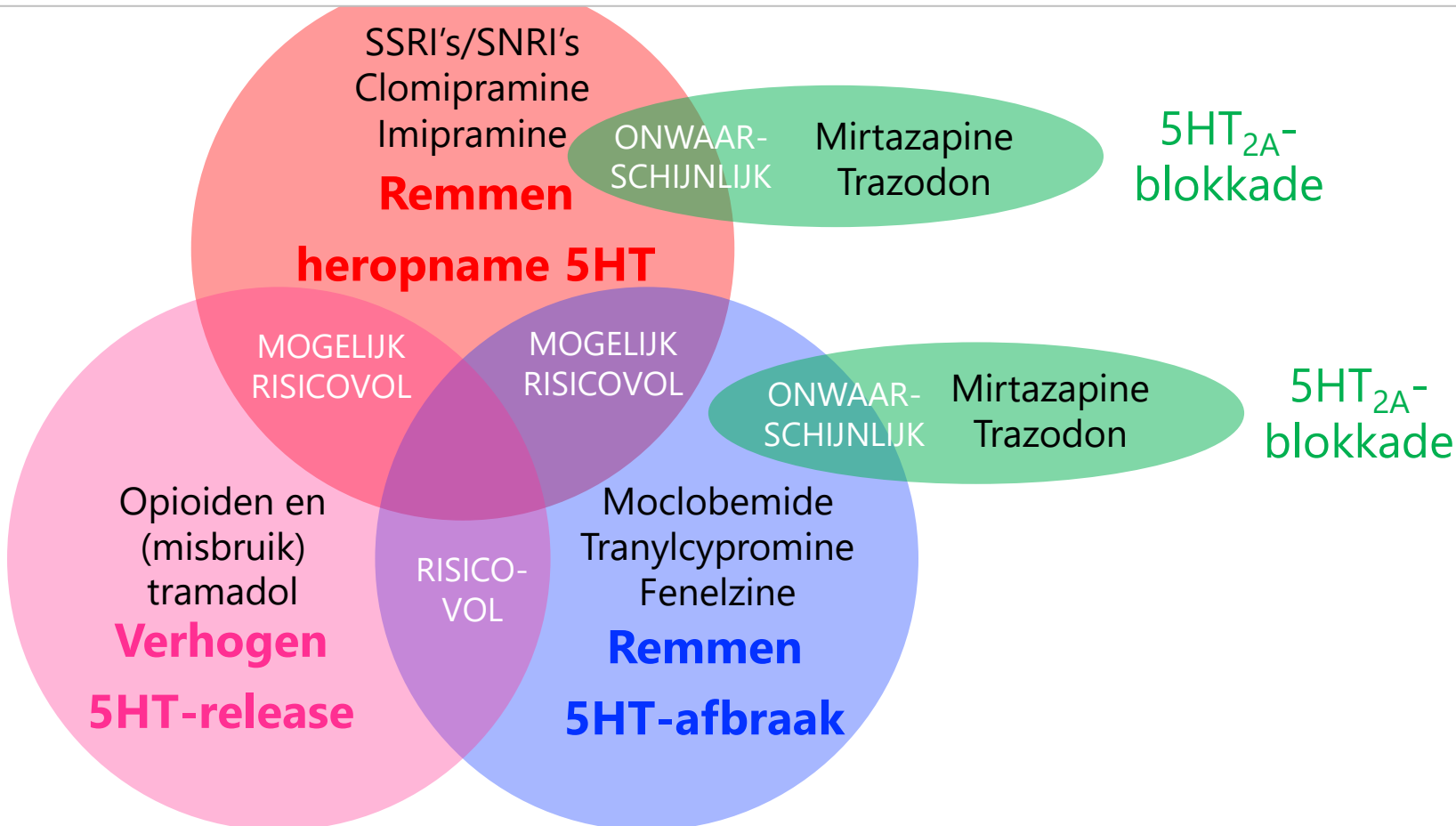
Serotonine-
syndroom

SWITCHEN ANTIDEPRESSIVA

Stappenplan switchen antidepressiva: stap 2, serotonerge toxiciteit

STAP 2: Bepaal risico op interacties A + B (en evt. met andere medicatie)

SSRI + TCA, serotonerge toxiciteit



INHOUD

Stappenplan

Interacties
TCA + SSRI

Serotonine-
syndroom

SWITCHEN ANTIDEPRESSIVA

Meerkeuzevraag 5 & 6

VRAAG 5. Welk SSRI remt de omzetting van tertiaire TCA's naar secundaire TCA's het sterkst?

- A) Fluoxetine
- B) Fluvoxamine
- C) Paroxetine
- D) Sertraline

VRAAG 6. Welk van onderstaande farmacologische eigenschappen draagt NIET bij aan het ontwikkelen van serotonerge toxiciteit?

- A) MAO-A-remming
- B) Serotonineheropnameremming
- C) 5HT_{2A}-agonisme
- D) 5HT_{2A}-antagonisme

SWITCHEN ANTIPSYCHOTICA

Deel 4

SWITCHEN ANTIPSYCHOTICA

Intercollegiaal overleg break-out rooms – casus 4A&4B – olanzapine

CASUS 4A – Polymorfismen bij olanzapine

Een 24-jarige patiënte heeft een eenmalige eerste psychose en wordt ingesteld op olanzapine. Ik zie matig effect maar ze is pas sinds 1 week gestart, dosering 10mg en nu opgehoogd naar 15mg (ochtend 5mg en avond 10mg). In het dossier verneem ik dat zij een CYP2D6 poor metabolizer en CYP2C19 ultrarapid metabolizer is.

- A) Past de matige respons bij deze status?
 - B) Heeft nu een ander antipsychoticum de voorkeur? Zo ja, welk antipsychoticum?
-

CASUS 4B – Torticollis bij switch naar olanzapine

Een 38-jarige patiënte heeft een schizoaffectieve stoornis, borderline persoonlijkheidsstoornis en sterke suïcidale gedachten waarbij ze frequent auto-mutileert. Zij gebruikt momenteel quetiapine 450 mg, fluvoxamine 200 mg, topiramaat 25 mg en mirtazapine 45 mg. Vanwege toename suïcidaliteit wordt zij met een directe switch in een keer overgezet van quetiapine 450 mg op olanzapine 15 mg. Daarop wordt zij een dag later ingestuurd naar de SEH met een torticollis.

- A) Is hier vanuit de farmacologie een verklaring voor?
-

SWITCHEN ANTIPSYCHOTICA

Algemeen stappenplan switchen antipsychotica

A = geneesmiddel dat wordt gestart

B = geneesmiddel dat wordt gestopt

STAP 1: Bepaal onttrekkingsrisico stop **A**

Receptorprofiel A t.o.v. B, AC/AH rebound, supersensitivity psychose

STAP 2: Bepaal risico op interacties **A** + **B** (of met andere medicatie)

Geen farmacokinetische IA onderling, cave aripiprazol partiele D₂-agonist)

STAP 3: Bepaal risico op bijwerkingen start **B**

Start anticholinerge/antihistaminerge middelen (voornamelijk pines)

STAP 4: Bepaal snelheid switch **A** naar **B**

Ambulant of opgenomen, acute bijwerking, ernst kliniek

INHOUD

Stappenplan

Interacties

Switch naar
aripiprazol

SWITCHEN ANTIPSYCHOTICA

Stappenplan switchen antipsychotica: stap 1, onttrekking

A = geneesmiddel dat wordt gestart **B** = geneesmiddel dat wordt gestopt

STAP 1: Bepaal onttrekkingsrisico stop **A**

Receptorprofiel A t.o.v. B, AC/AH rebound, supersensitivity psychose

DISCONTINUERINGSFENOMENEN ANTIPSYCHOTICA

Onttrekkingsdyskinesieën

Anticholinerg onttrekkingssyndroom bij pines

Supersensitivity psychose/rapid onset psychose

Antihistaminerge & anti-adrenerge onttrekking



Cave voldoende D₂-blokkade bij switchen

INHOUD

Stappenplan

Interacties

Switch naar
aripiprazol

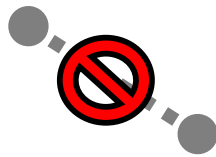
SWITCHEN ANTIPSYCHOTICA

Stappenplan switchen antipsychotica: stap 2, interacties

STAP 2: Bepaal risico op interacties **A** + **B** (of met andere medicatie)

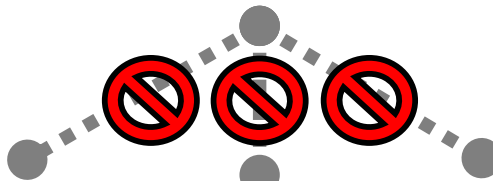
Geen farmacokinetische IA onderling, cave aripiprazol partiele D₂-agonist)

PAROXETINE!!!
FLUOXETINE!!!
BUPROPION!!
DULOXETINE!



CYP2D6

FLUVOXAMINE!!!



CYP1A2

CYP3A4

CYP2C19

SUBSTRAAT

SUBSTRAAT	CYP2D6	CYP1A2	CYP3A4	CYP2C19
HALOPERIDOL	++	-	++	-
OLANZAPINE	+	+++	-	-
CLOZAPINE	+	+++	+++	+
QUETIAPINE	++	-	+++	-
RISPERIDON	+++	-	++	-
PALIPERIDON	++	-	++	-
LURASIDON	-	-	+++	-
ARIPIPRAZOL	+++	-	+++	-
BREXPIPRAZOL	+++	-	+++	-
CARIPRAZINE	+	-	+++	-

INHOUD

Stappenplan

Interacties

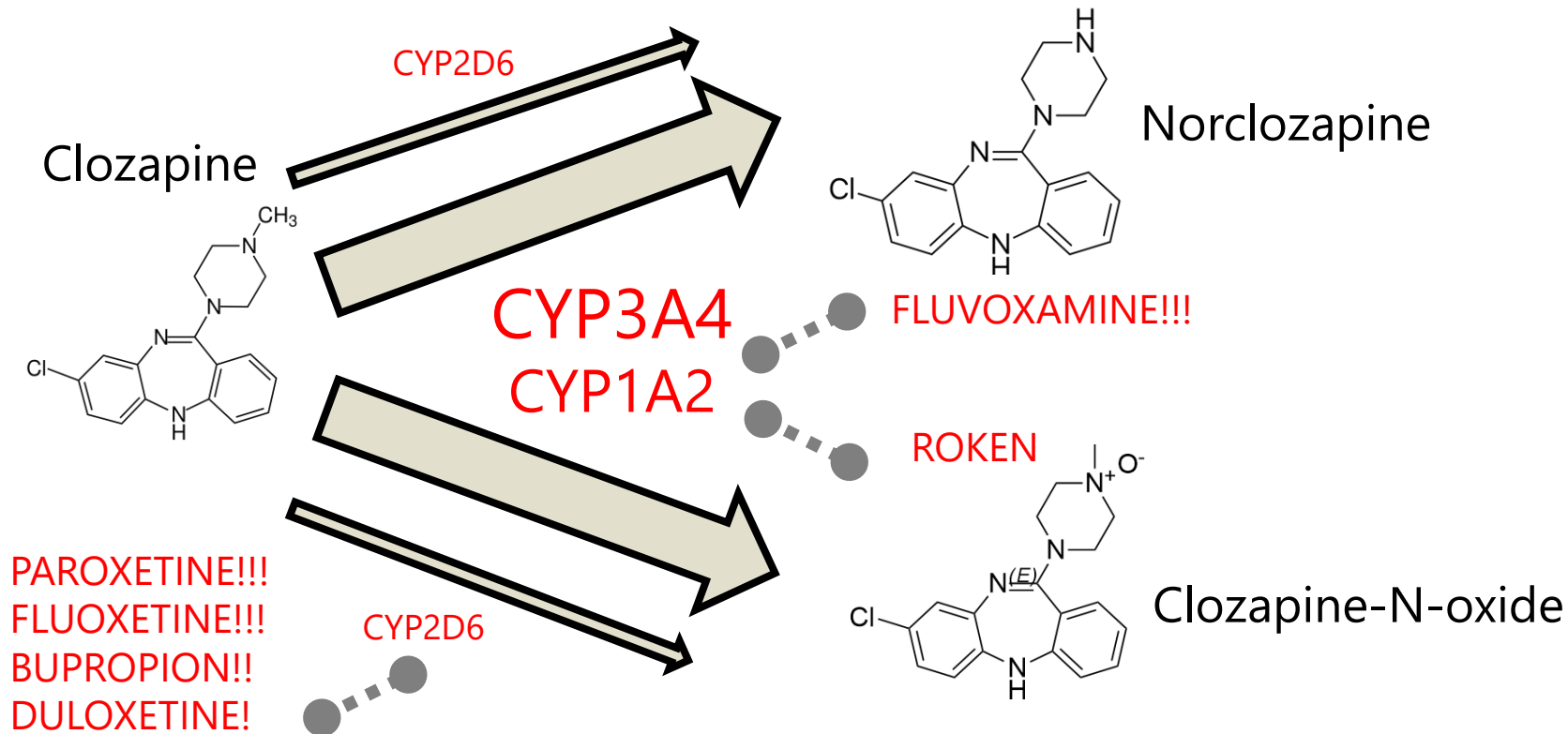
Switch naar aripiprazol

SWITCHEN ANTIPSYCHOTICA

Stappenplan switchen antipsychotica: stap 2, IA met clozapine

STAP 2: Bepaal risico op interacties **A** + **B** (of met andere medicatie)

Geen farmacokinetische IA onderling, cave aripiprazol (partiële D₂-agonist)



INHOUD

Stappenplan

Interacties

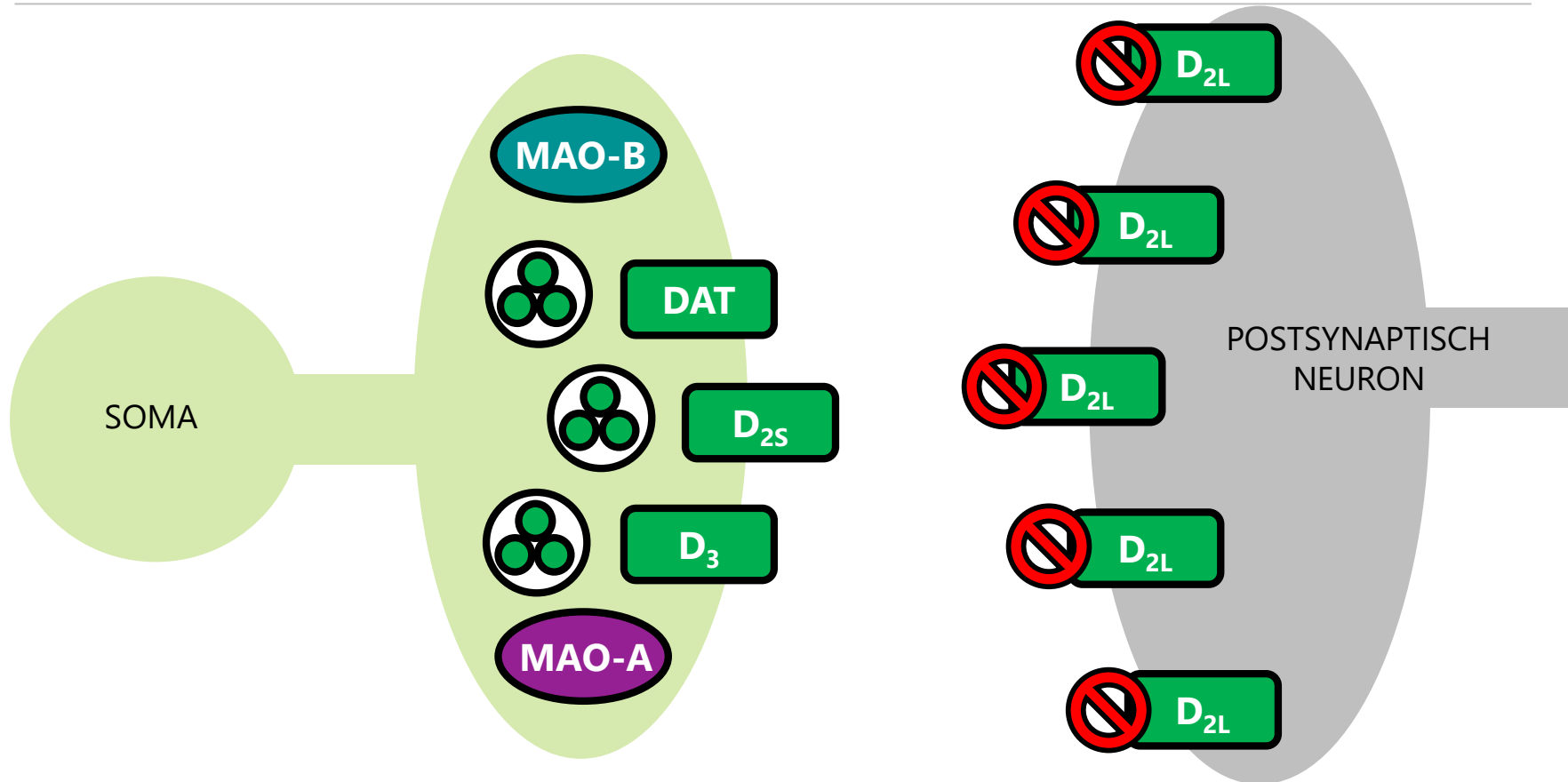
Switch naar
aripiprazol

SWITCHEN ANTIPSYCHOTICA

Stappenplan afbouwen antipsychotica: stap 2, receptorupregulatie

STAP 2: Bepaal risico op interacties A + B (en evt. met andere medicatie)

Farmacodynamiek: cave aripiprazol (partiële D₂-agonist)



INHOUD

Stappenplan

Interacties

Switch naar aripiprazol

SWITCHEN ANTIPSYCHOTICA

Meerkeuzevraag 7 & 8

VRAAG 7. Bij welk van onderstaande antipsychotica duurt het circa 2-4 weken voordat de steady-state plasmaconcentratie is bereikt?

- A) Aripiprazol
- B) Risperidon
- C) Haloperidol
- D) Olanzapine

VRAAG 8. Bij welke twee antipsychotica speelt CYP1A2 een belangrijke rol in het metabolisme?

- A) Clozapine en quetiapine
- B) Clozapine en olanzapine
- C) Olanzapine en quetiapine
- D) Zowel clozapine, olanzapine en quetiapine

INHOUD

Stappenplan

Interacties

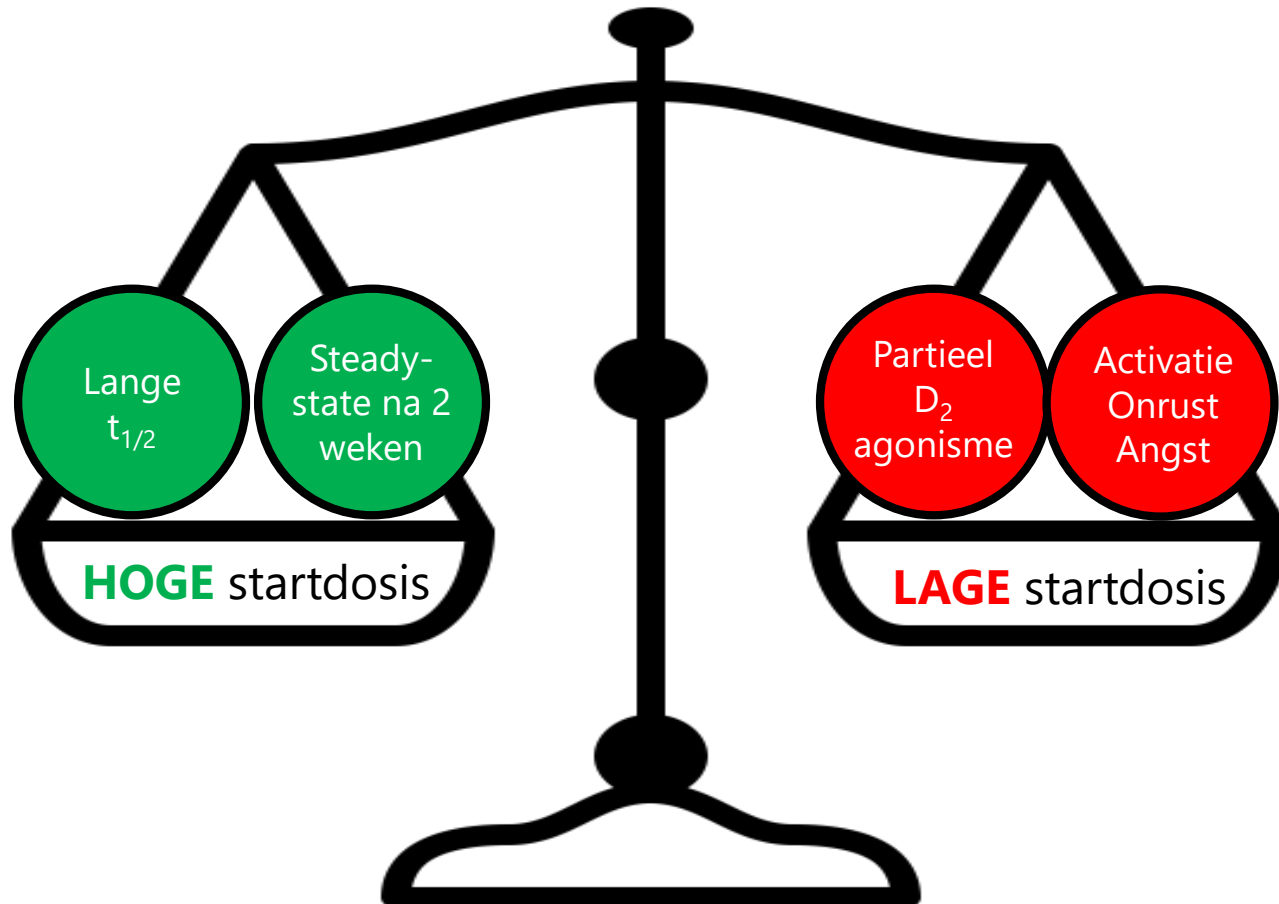
Switch naar
aripiprazol

SWITCHEN ANTIPSYCHOTICA

Stappenplan switchen antipsychotica: stap 2/3, startdosis aripiprazol

STAP 2: Bepaal risico op interacties A + B (en evt. met andere medicatie)

Farmacodynamiek: cave aripiprazol (partiele D₂-agonist)



INHOUD

Stappenplan

Interacties

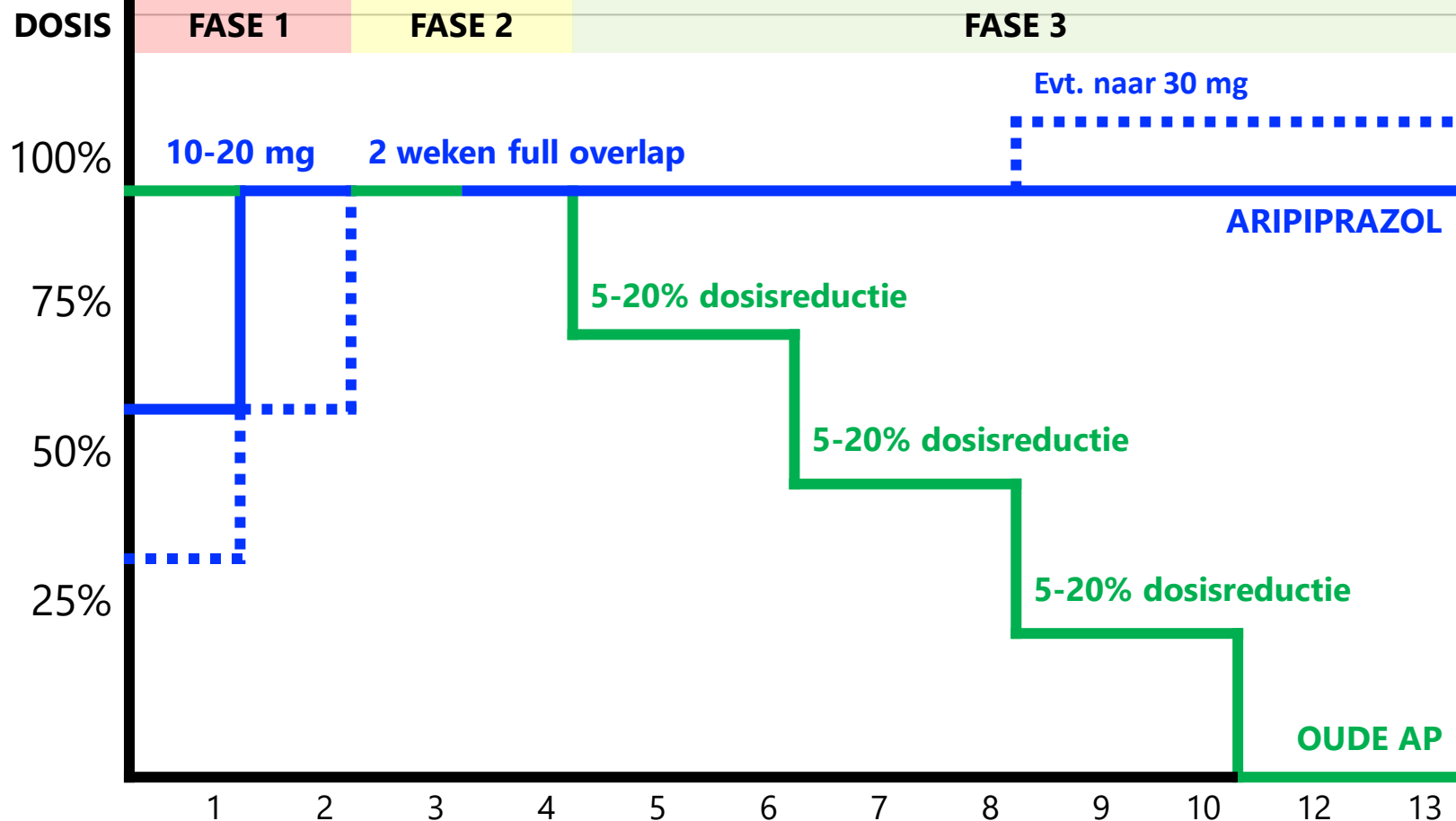
Switch naar aripiprazol

SWITCHEN ANTIPSYCHOTICA

Varianten switchen naar aripiprazol

STAP 2: Bepaal risico op interacties A + B (en evt. met andere medicatie)

Farmacodynamiek: cave aripiprazol (partiele D₂-agonist)



INHOUD

Stappenplan

Interacties

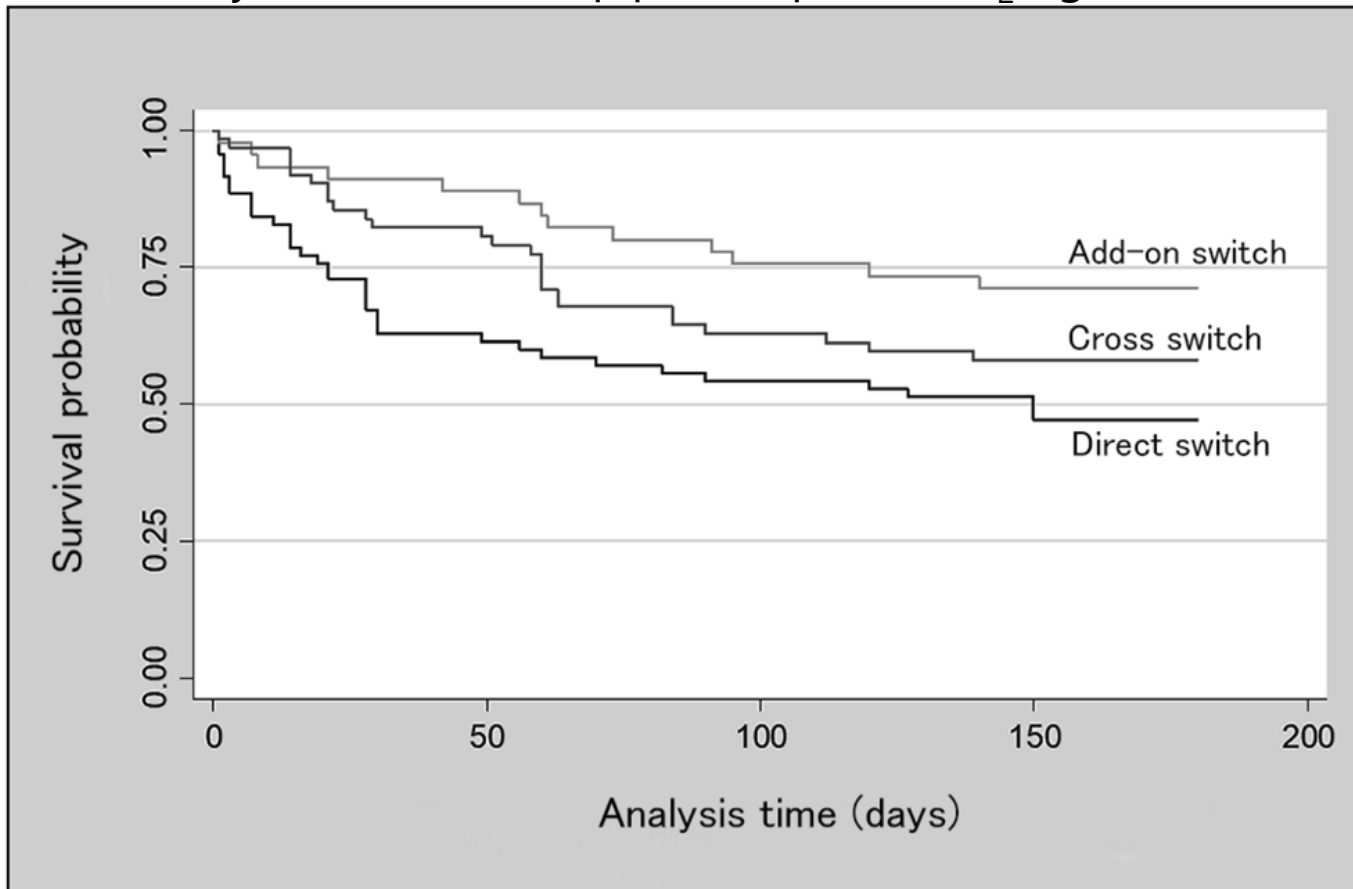
Switch naar aripiprazol

SWITCHEN ANTIPSYCHOTICA

Onderbouwing optimale switchstrategie naar aripiprazol

STAP 2: Bepaal risico op interacties A + B (en evt. met andere medicatie)

Farmacodynamiek: cave aripiprazol (partiele D₂-agonist)



INHOUD

Stappenplan

Interacties

Switch naar aripiprazol

SWITCHEN ANTIPSYCHOTICA

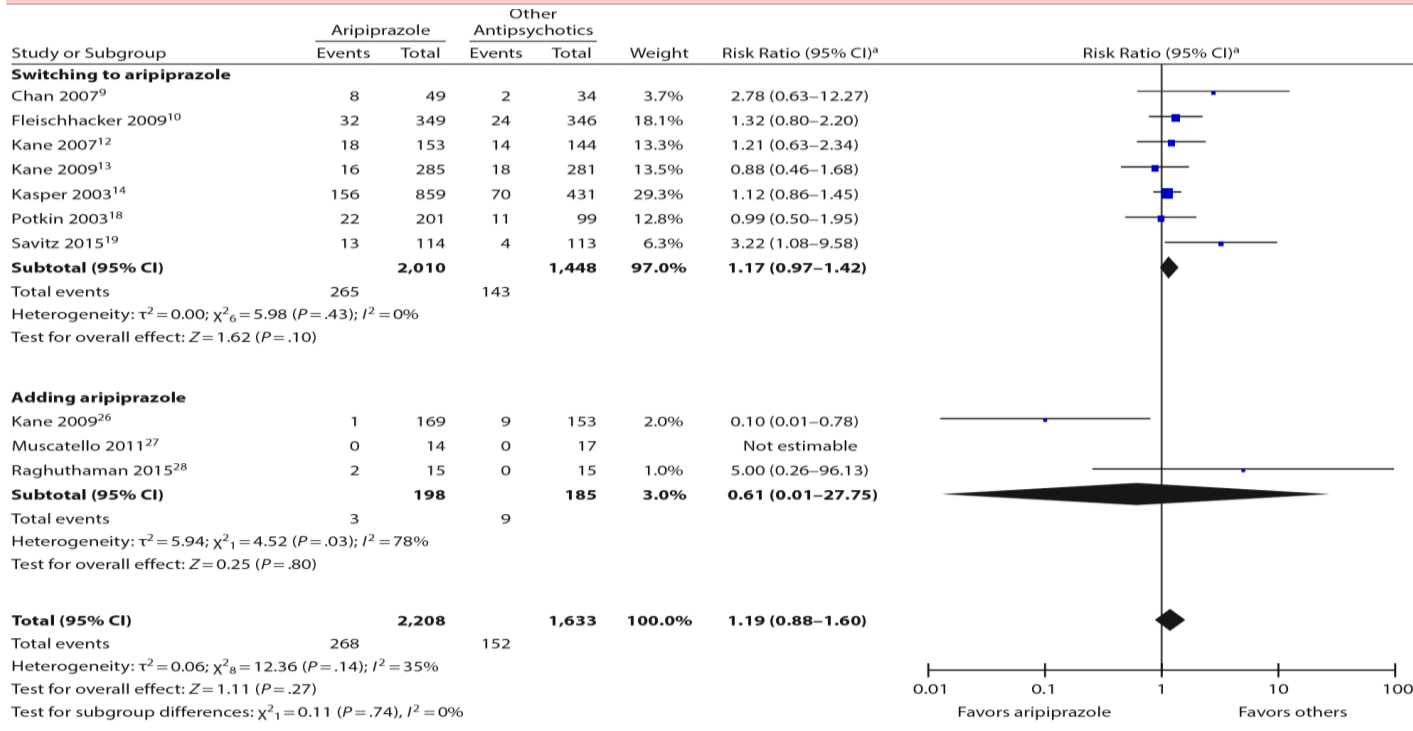
Psychotische decompensatie bij switch naar aripiprazol?

STAP 2: Bepaal risico op interacties **A** + **B** (en evt. met andere medicatie)

Farmacodynamiek: cave aripiprazol (partiele D₂-agonist)

SWITCHEN NAAR ARIPIPRAZOL

Uitkomst: psychotische klachten bij switch naar aripiprazol



INHOUD

Stappenplan

Interacties

Switch naar aripiprazol

^aRisk ratio is Mantel-Haenszel and random.

SWITCHEN ANTIPSYCHOTICA

Meerkeuzevraag 9 & 10

VRAAG 9. Bij welk van onderstaande antipsychotica is roken het sterkst van invloed op de plasmaspiegel?

- A) Olanzapine
- B) Risperidon
- C) Haloperidol
- D) Clozapine

VRAAG 10. Hoe kan lang duurt het voordat de steady-state van een depotantipsychoticum wordt bereikt?

- A) 1-2 keer de orale halfwaardetijd
- B) 1-2 keer de schijnbare halfwaardetijd
- C) 4-5 keer de orale halfwaardetijd
- D) 4-5 keer de schijnbare halfwaardetijd

INHOUD

Stappenplan

Interacties

Switch naar
aripiprazol

SWITCHEN ANTIPSYCHOTICA

Intercollegiaal overleg break-out rooms – casus 5A&5B – depots

CASUS 5A – Switch van Haldol depot naar Risperdal Consta

Enige tijd geleden heb ik een presentatie bijgewoond over het switchen van AP. Een cliënt uit mijn caseload gebruikt nu Haldol 50 mg depot per 4 weken. Dit is moeilijk op te hogen, omdat hij snel bijwerkingen krijgt. Deze dosering is echter klinisch onvoldoende werkzaam. Moeder van patiënt geeft aan dat risperidon in het verleden een betere werking had. Is het een goed idee om Haldol-depot te switchen naar een depot Risperdal Consta. De patiënt heeft geen ziekte-inzicht, wel floride wanen en weigert orale medicatie, met moeite neemt hij een lorazepam.

- A) Hoe ziet de start van een risperidon depot er normaal gesproken uit?
 - B) Hoe kan deze switch het beste worden aangepakt?
 - C) Zijn er nog alternatieven?
-

CASUS 5B – Orale suppletie bij depots

Ik blijf het instellen op depotantipsychotica lastig vinden, zoals de switch van en naar een oraal depot penfluridol. Ik heb een paar farmacokinetische vragen en vragen over simultane orale suppletie:

- A) Hoe snel wordt de steady-state bloedspiegel van penfluridol bereikt?
 - B) Hoe moet ik een switch van penfluridol naar aripiprazol depot aanpakken?
 - C) Kun je bij alle depots tijdelijk extra orale suppletie geven? Bij haloperidol staat in het kompas dat je de orale dosering in een week moet afbouwen.
-

DEPOT	DOSERING	T _{max}	T _{1/2}	C _{SS}	FREQUENTIE	OMZETTING	BIJZONDERHEDEN
HALOPERIDOL DECANOAAAT HALDOL®	50 mg/ml 100 mg/ml	3-9 dagen	21 dagen	2-4 maanden	1x per 2-4 weken	10-15x orale dagdosis/4 weken 20x orale dagdosis/4 weken (snel)	SmPC: orale toediening in 1 week afbouwen, vaak echter te snel!
FLUPENTIXOL DECANOAAAT FLUANXOL®	20 mg/ml 100 mg/ml	5-7 dagen	17-21 dagen	3 maanden	1x per 2-4 weken	4x orale dagdosis/2 weken 8x orale dagdosis/4 weken	SmPC: orale toediening in 1 week afbouwen, vaak echter te snel!
ZUCLOPENTIXOL DECANOAAAT CISORDINOL®	200 mg/ml 500 mg/ml	3-7 dagen	19 dagen	3 maanden	1x per 2-4 weken	8x orale dagdosis/2 weken 16x orale dagdosis/4 weken	SmPC: orale toediening in 1 week afbouwen, vaak echter te snel!
OLANZAPINE PAMOOAT ZYPADHERA®	210 mg/3ml 300 mg/3ml 405 mg/3ml	3-4 dagen	30 dagen	3 maanden	1x per 2-4 weken	14x orale dagdosis/2 weken 28x orale dagdosis/4 weken	Post-injectie syndroom (0,07%) Eventuele orale suppletie (niet onderzocht)
PALIPERIDON PALMITAAT XEPLION®	100 mg/ml 0,25ml, 0,50ml 0,75ml, 1,0ml	13 dagen	25-49 dagen	3-4 Maanden Bolus: direct	1x per maand	12,5x orale dagdosis/4 weken	Bij bolusschema wordt steady- state direct bereikt → geen orale overlap
PALIPERIDON PALMITAAT TRIVECTA®	200mg/ml 0,88ml, 1,32ml 1,75ml, 2,63ml	30 dagen	90-140 dagen	1 jaar	1x per 3 maanden	Dosis Xeplion® per maand x 3,5 = dosis Trevicta® per 3 maanden	Eerst stabiel instellen op Xeplion® gedurende minstens 4 maanden
RISPERIDON MICROSFEREN RISPERDAL CONSTA®	25 mg/2ml 37.5 mg/2ml 50 mg/2ml	3 weken	N.B.	42 dagen	1x per 2 weken	oraal ≤ 4 mg: 25 mg/2 weken oraal > 4 mg: 37,5 mg/2 weken	3 weken orale overlap noodzakelijk
ARIPIRAZOL MONOHYDRAAT ABILIFY MAINTENA®	200 mg/ml Depot 400 mg	5-7 dagen	30-47 dagen	4 maanden	1x per 4 weken	400 mg/4 weken onafhankelijk van orale dosering N.B. hiervan kan zo nodig worden afgeweken	Start met 1 injectie: 2 weken overlap 10-20 mg oraal Start met 2 injecties op 2 plekken: eenmalig orale tablet van 20 mg

AFSLUITING

Dank voor de aandacht!



EMAIL: c.f.ebbelaar@uu.nl