ANTIPSYCHOTICA
Farmacologie & kliniek

Chiel Ebbelaar
apotheker, arts, PhD-candidate
Docent Beroepspraktijk Farmaco-epidemiologie & Klinische Farmacologie

INHOUD

PSYCHOSE EN NEUROTRANSMITTERS	Deel 1
KLINISCHE PROFIELEN	Deel 2
CASUÏSTIEK & INTERCOLLEGIAAL OVERLEG	Deel 3

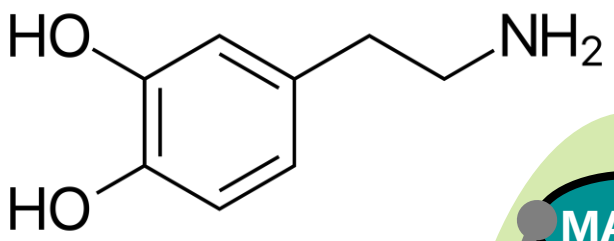
PSYCHOSE EN NEUROTRANSMITTERS

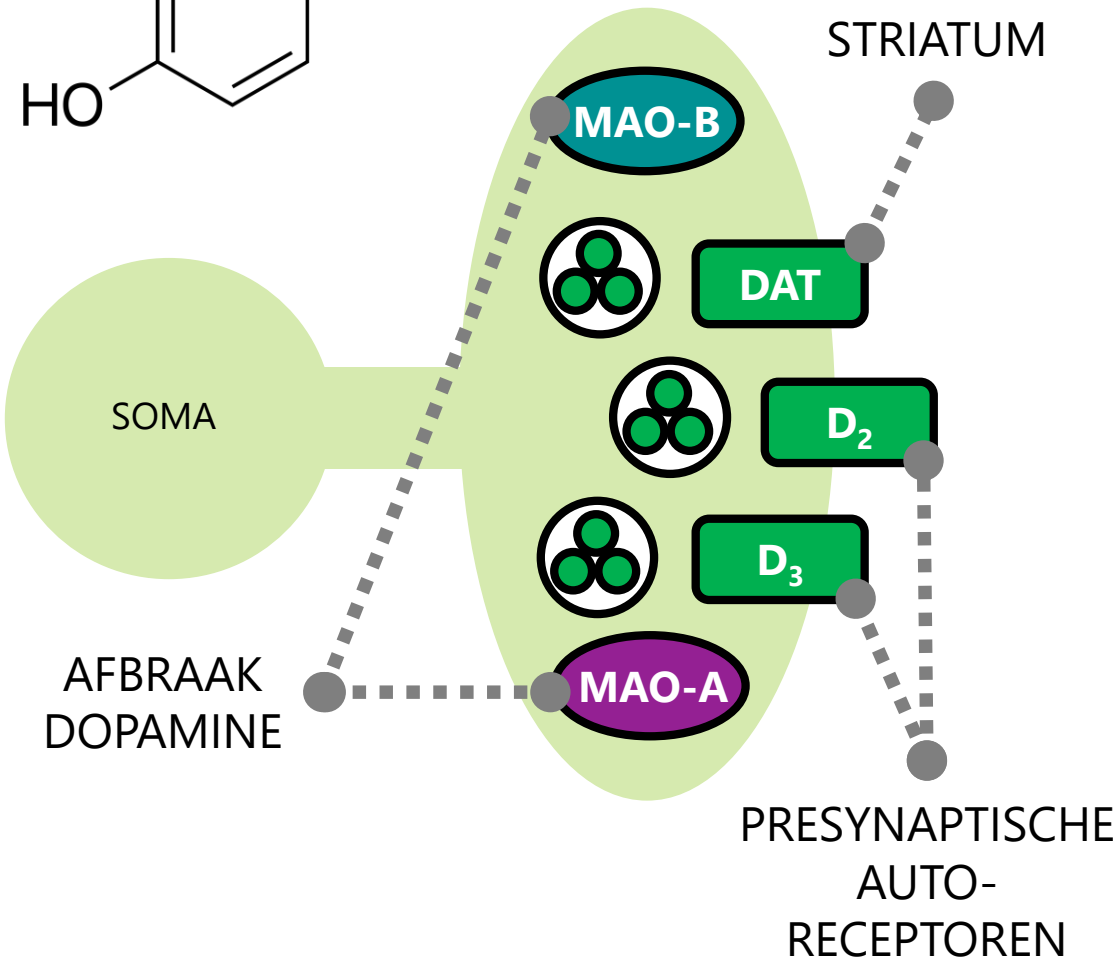
INHOUD

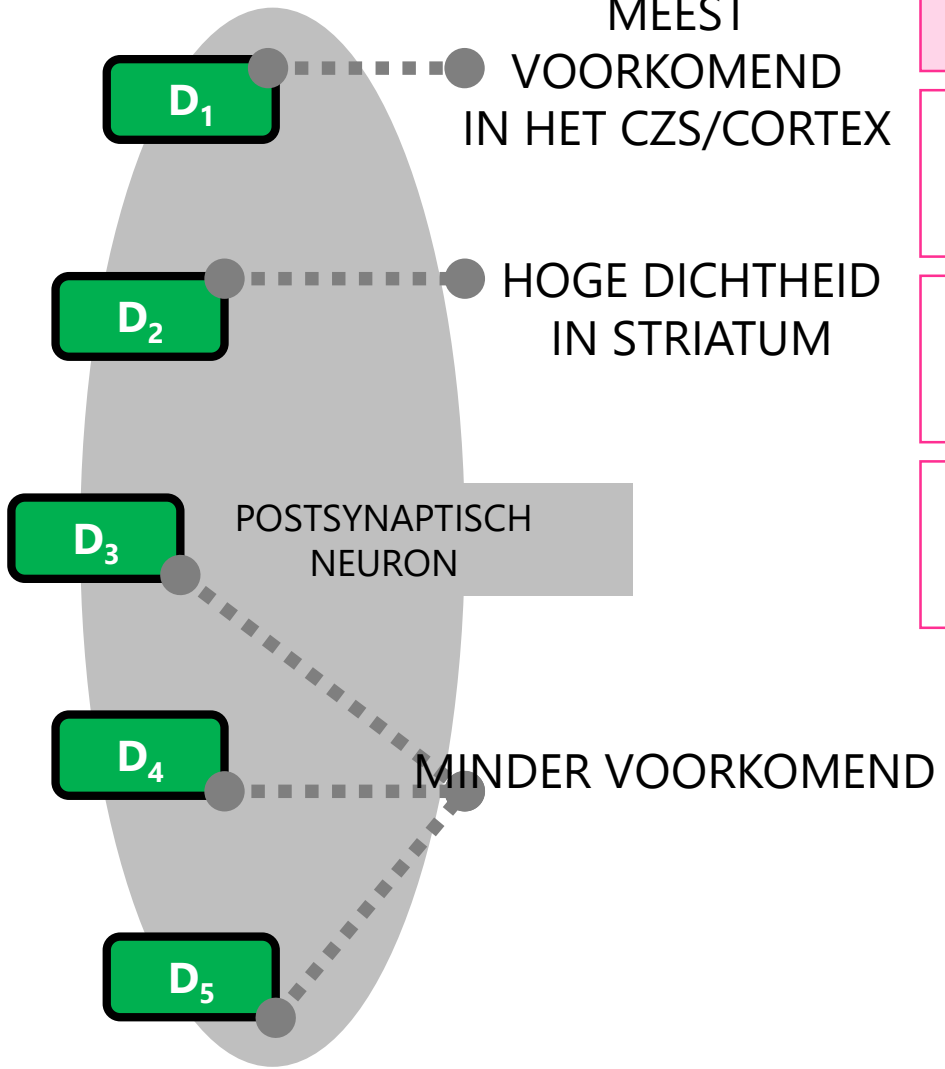
Deel 1

PSYCHOSE EN NEUROTRANSMITTERS

Introductie dopamine







INHOUD

Dopamine

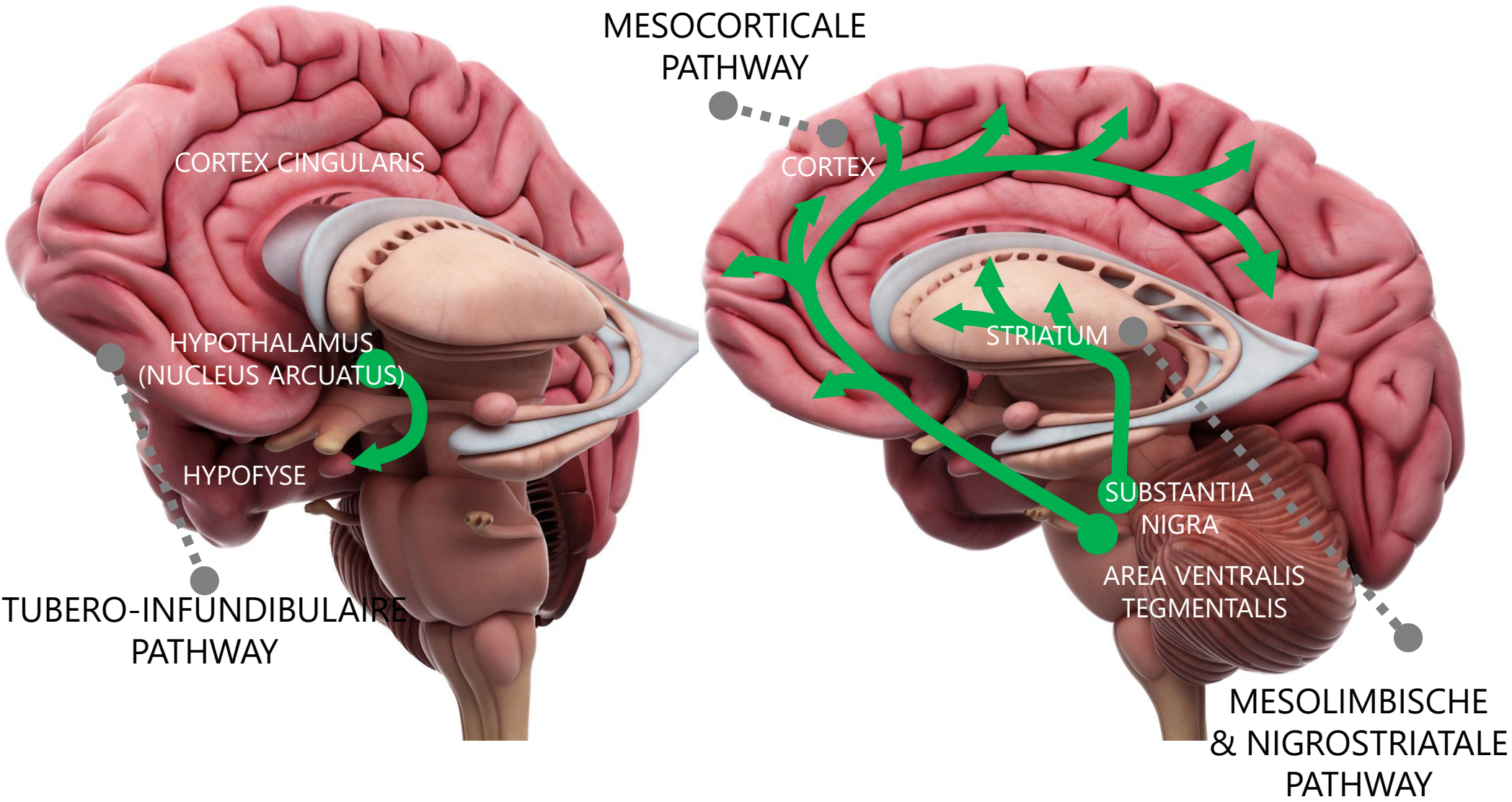
Dopamine-pathways

Receptoren

Liganden

PSYCHOSE & NEUROTRANSMITTERS

Macro-anatomie dopaminerge projecties



INHOUD

Dopamine

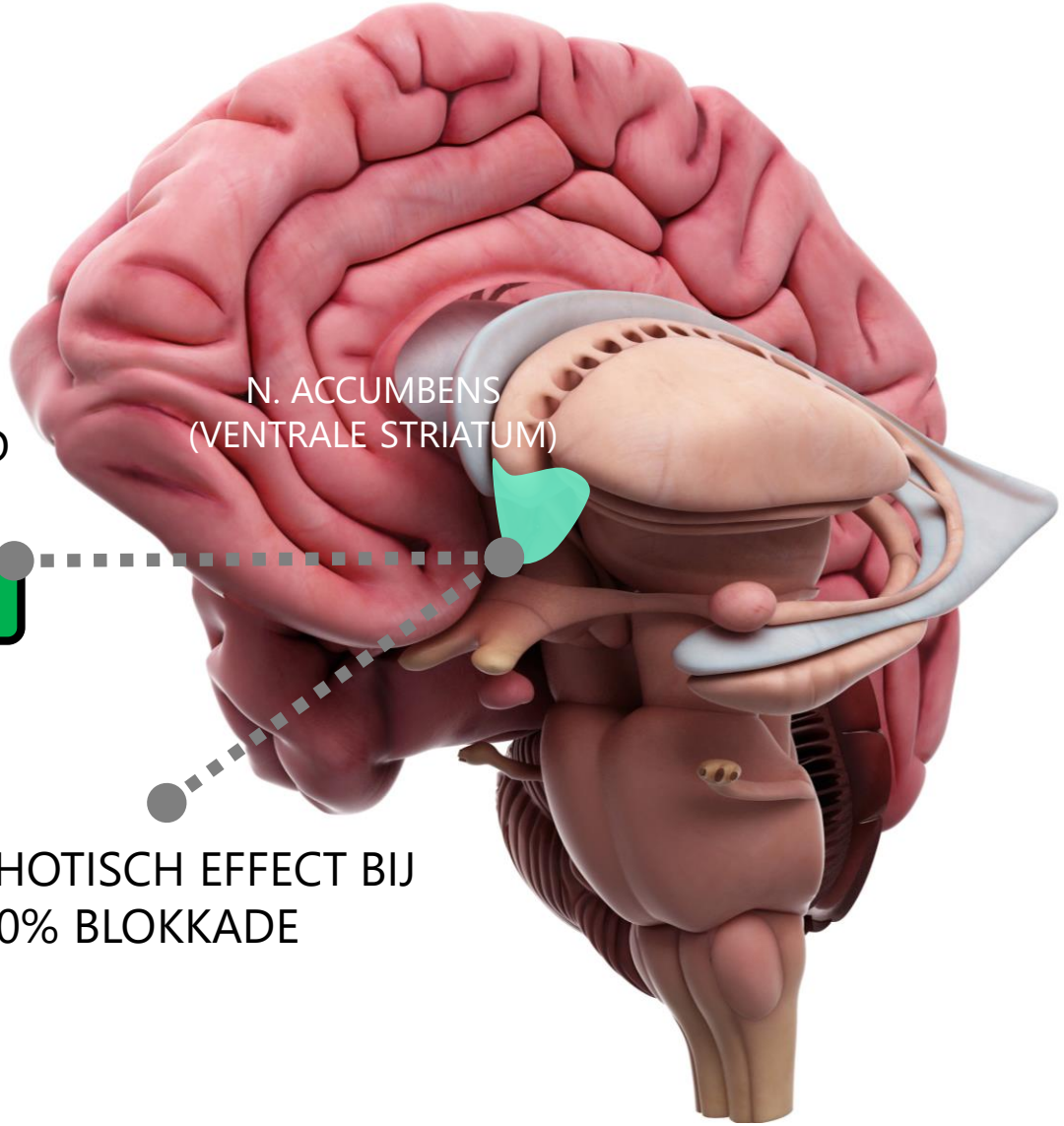
Dopamine-pathways

Receptoren

Liganden

PSYCHOSE & NEUROTRANSMITTERS

Mesolimbische dopamine pathway



HOGE DICHTHEID
D2-RECEPTOREN

D_2

ANTIPSYCHOTISCH EFFECT BIJ
60-70% BLOKKADE

INHOUD

Dopamine

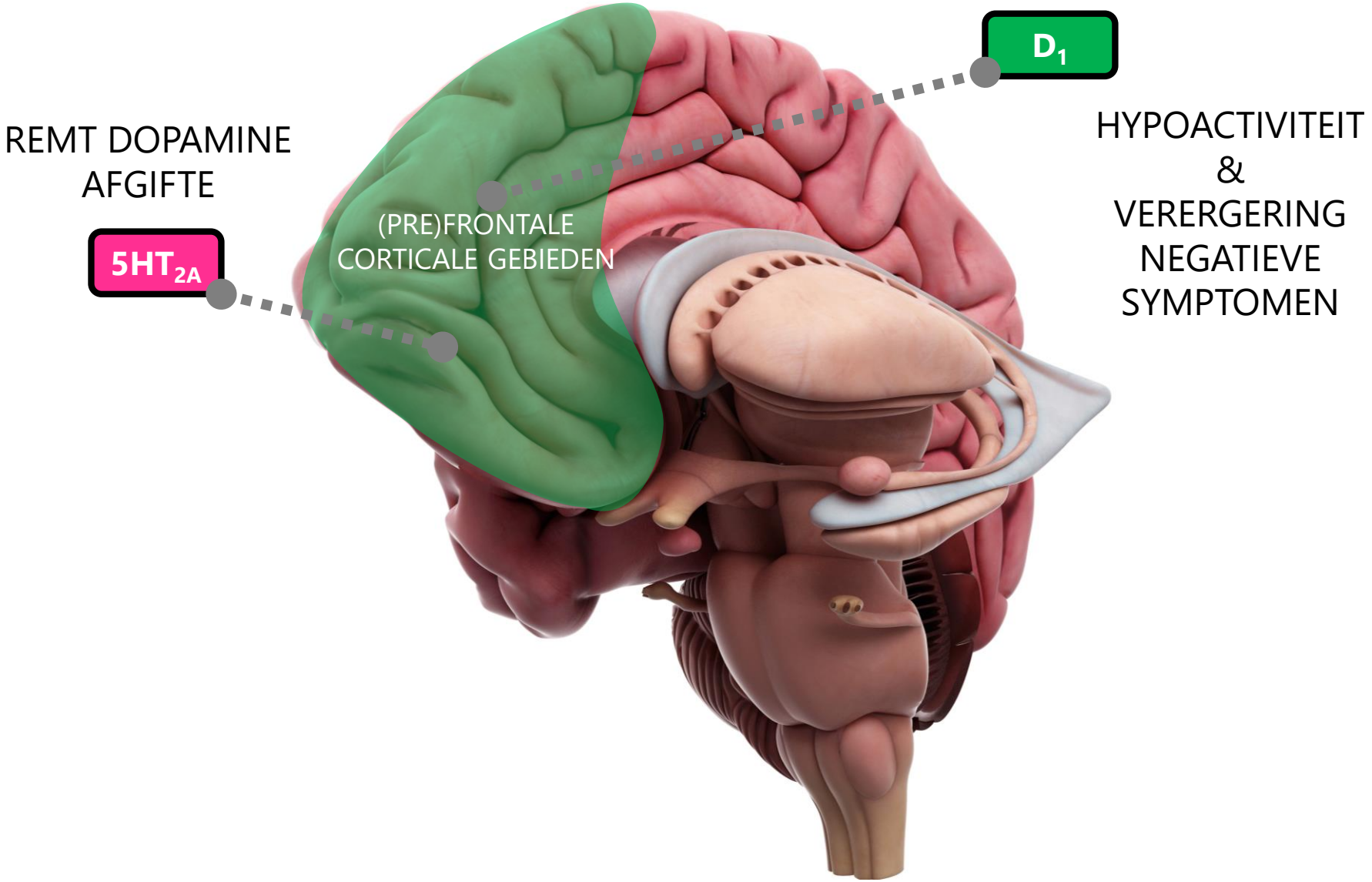
Dopamine-pathways

Receptoren

Liganden

PSYCHOSE & NEUROTRANSMITTERS

Mesocorticale dopamine pathway



INHOUD

Dopamine

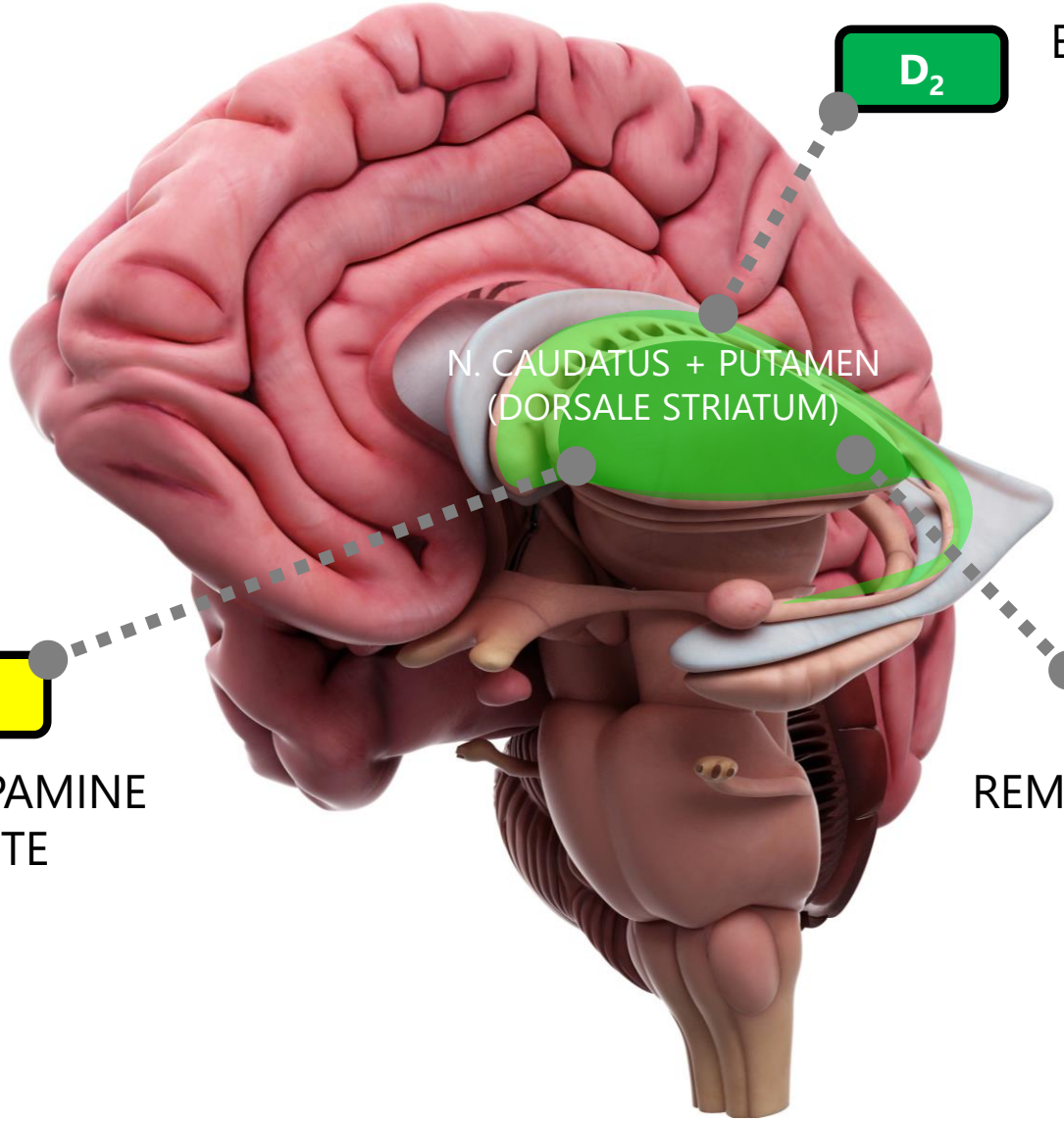
Dopamine-pathways

Receptoren

Liganden

PSYCHOSE & NEUROTRANSMITTERS

Nigrostriatale dopamine pathway



D_2

EPS BIJ >80% BLOKKADE

M_1

REMT DOPAMINE AFGIFTE

$5HT_{2A}$

REMT DOPAMINE AFGIFTE

INHOUD

Dopamine

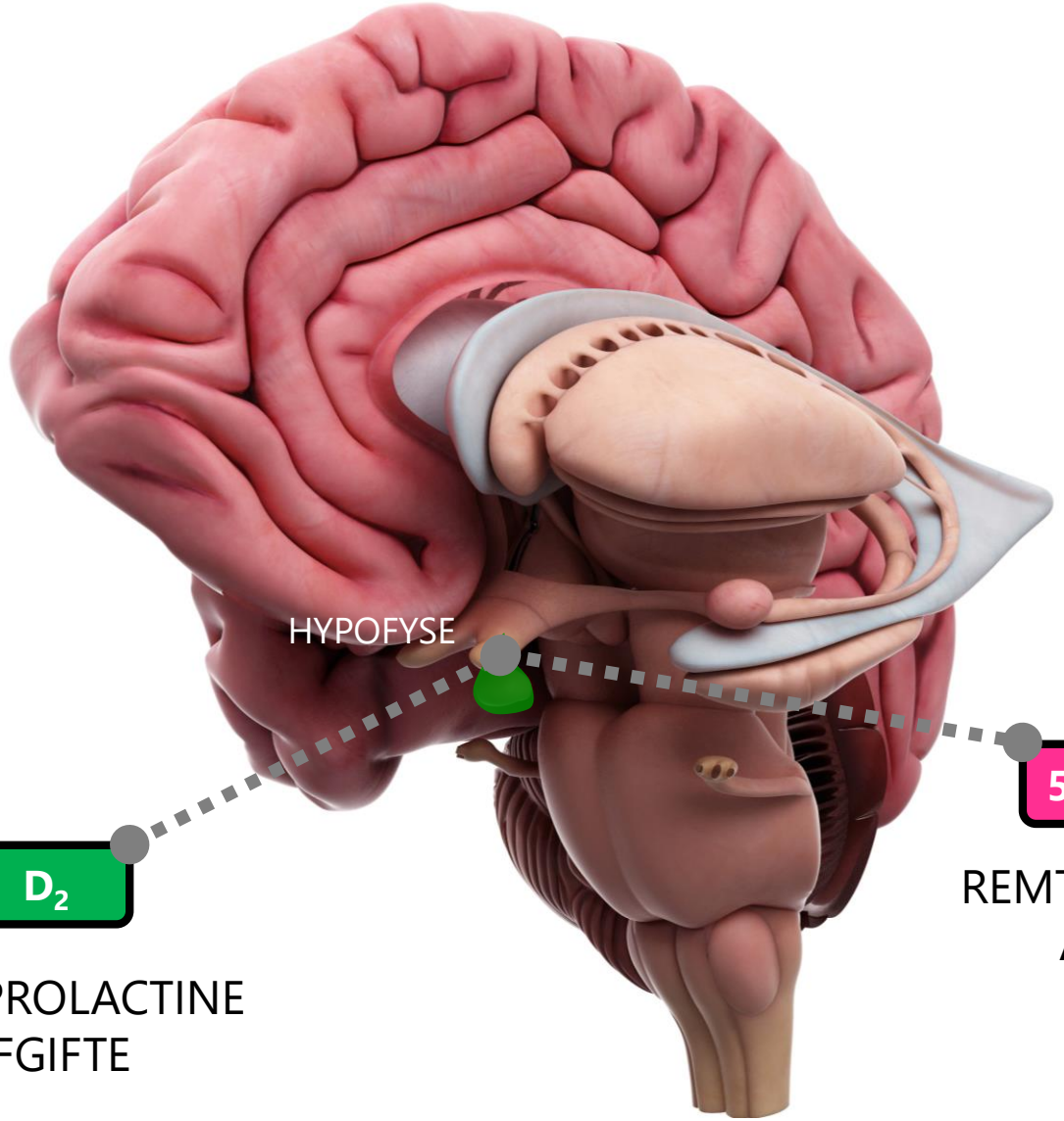
Dopamine-pathways

Receptoren

Liganden

PSYCHOSE & NEUROTRANSMITTERS

Tubero-infundibulaire dopamine pathway



INHOUD

Dopamine

Dopamine-pathways

Receptoren

Liganden

PSYCHOSE & NEUROTRANSMITTERS

Meerkeuzevraag 1 & 2

VRAAG 1. Hoe worden de kernen in de hersenstam genoemd waar de meeste dopaminerge projecties ontspringen?

A)	Area ventralis tegmentalis
B)	Locus coeruleus
C)	Raphe kernen
D)	Striatum

VRAAG 2. Wat is de meest voorkomende dopaminereceptor in de prefrontale cortex?

A)	D1
B)	D2
C)	D3
D)	D4

PSYCHOSE & NEUROTRANSMITTERS

Dopaminereceptoren

RECEPTOR	LOCATIE	EFFECT BLOKKADE
D_1	Prefrontale cortex	Secundaire verergering negatieve symptomen
D_2	Mesolimbisch	Antipsychotisch & antimanisch effect
$D_{1\&2}$	Mesocorticaal	Secundaire verergering negatieve symptomen
D_2	Nigrostriataal	Extrapyramidale bijwerkingen
D_2	Tuberoinfundibulair	Hyperprolactinemie, gynaecomastie, amenorroe, seksuele dysfunctie
D_3	Striatum	Minder negatieve symptomen (presynaptisch)
D_4	?	Acathisie?

INHOUD

Dopamine

Dopamine-pathways

Receptoren

Liganden

PSYCHOSE & NEUROTRANSMITTERS

Serotonerge receptoren

RECEPTOR	LOCATIE	EFFECT STIMULATIE
$5HT_{1A}$	Corticolimbisch	Minder EPS, antidepressief & anxiolytisch effect

RECEPTOR	LOCATIE	EFFECT BLOKKADE
$5HT_{2A}$	Cortex	Hypnosedatie
$5HT_{2A}$	Cortex en striatum	Stimuleren afgifte dopamine en 5-HT
$5HT_{2C}$	Hypothalamus	Toename eetlust

INHOUD

Dopamine

Dopamine-pathways

Receptoren

Liganden

PSYCHOSE & NEUROTRANSMITTERS

Noradrenerge receptoren

RECEPTOR	LOCATIE	EFFECT BLOKKADE
α_1	Prefrontale cortex	Hypnosedatie (postsynaptische receptoren)
α_1	Perifere bloedvaten	Orthostatische hypotensie en hypotensie
α_1	Corpus cavernosum	Retrograde ejaculatie, priapisme
α_2	5HT en NE neuronen	Ontremming release serotonine en noradrenaline

INHOUD

Dopamine

Dopamine-pathways

Receptoren

Liganden

PSYCHOSE & NEUROTRANSMITTERS

Muscarinerge en histaminerge receptoren

RECEPTOR	LOCATIE	EFFECT BLOKKADE
M_{1-5}	Cortex	Verminderde cognitie Delier
M_{1-5}	Nucleus accumbens	Euforie
M_{1-5}	Dorsale striatum	Minder EPS

RECEPTOR	LOCATIE	EFFECT BLOKKADE
M_{1-5}	Perifeer	Wazig zien Droge mond Obstipatie Urineretentie

RECEPTOR	LOCATIE	EFFECT BLOKKADE
H_1	Hypothalamus N. Mammilaris	Toename eetlust Sedatie

INHOUD

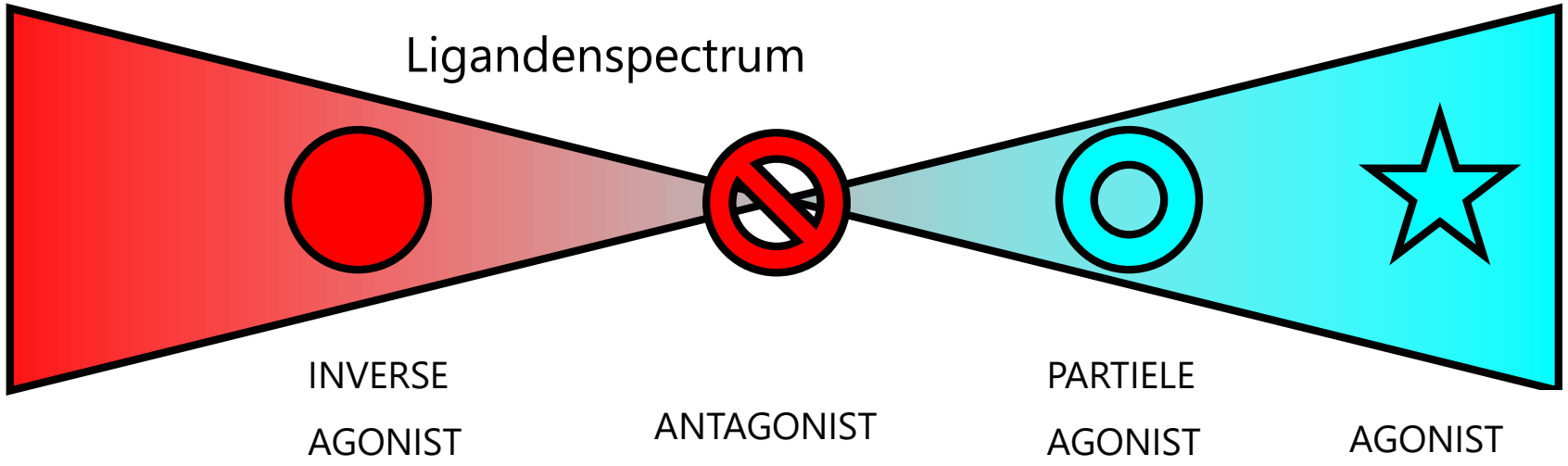
Dopamine

Dopamine-pathways

Receptoren

Liganden

PSYCHOSE & NEUROTRANSMITTERS
Ligandenspectrum



https://www.youtube.com/watch?v=BiKAjZq7P6Y

INHOUD

Dopamine

Dopamine-pathways

Receptoren

Liganden

PSYCHOSE & NEUROTRANSMITTERS

Meerkeuzevraag 3 & 4

VRAAG 3. Welk van onderstaande farmacologische effecten verhoogt de release van dopamine in het striatum?

A)	Stimulatie van muscarinereceptoren
B)	Blokkade van muscarinereceptoren
C)	Stimulatie van 5HT2A-receptoren
D)	Blokkade van 5HT1A-receptoren

VRAAG 4. Welk van onderstaande farmacologische effecten heeft GEEN hypnosedatief effect?

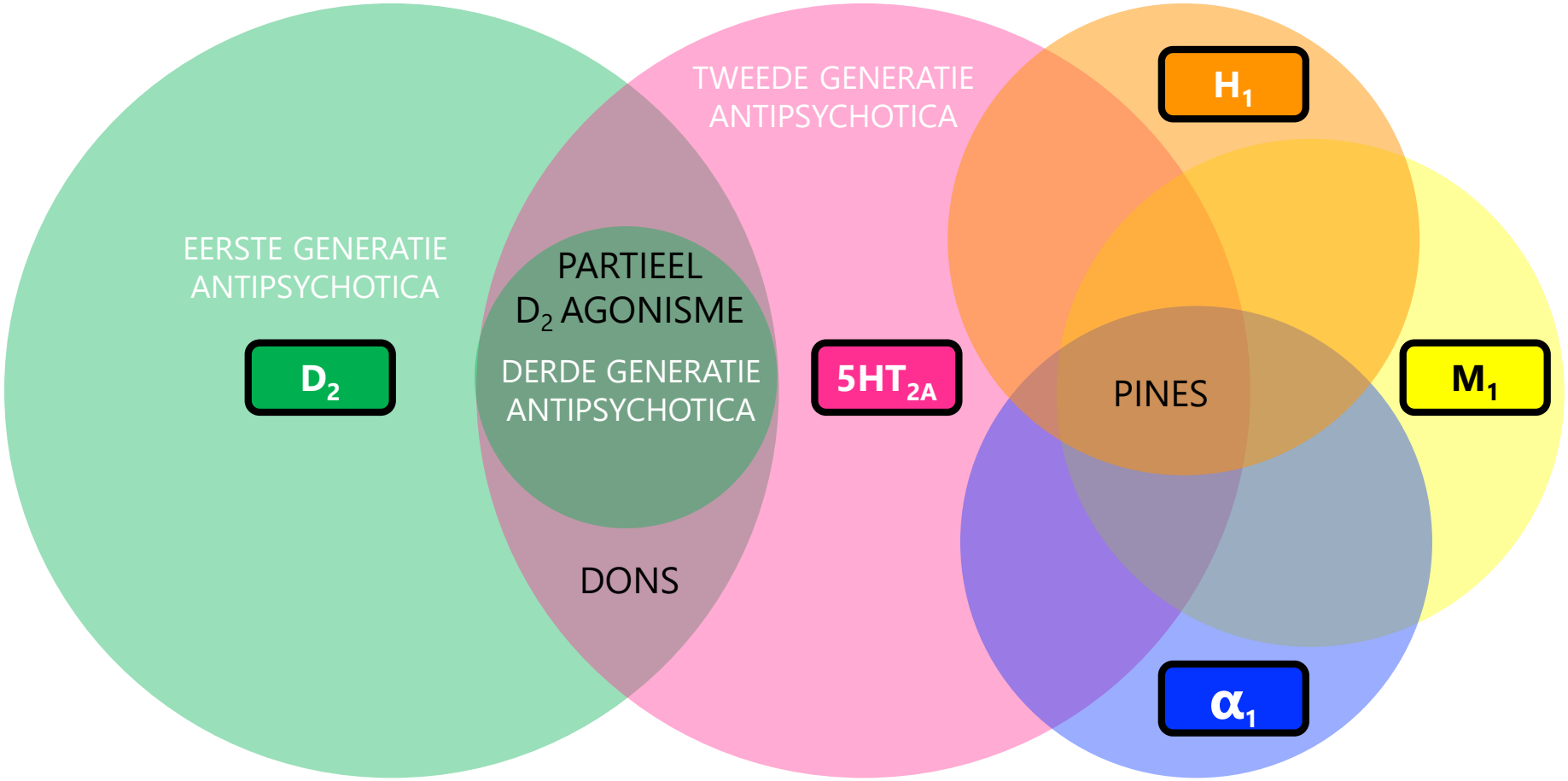
A)	Stimulatie van alfa-1-receptoren
B)	Blokkade van alfa-1-receptoren
C)	Blokkade van histamine-1-receptoren
D)	Stimulatie van alfa-2-receptoren

KLINISCHE PROFIELEN

Deel 2

KLINISCHE PROFIELEN

Verschillen eerste-, tweede-, en derdegeneratieantipsychotica



INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

KLINISCHE PROFIELEN
Evidence voor werkzaamheid

Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis

Maximilian Huhn, Adriani Nikolakopoulou, Johannes Schneider-Thoma, Marc Krause, Myrto Samara, Natalie Peter, Thomas Arndt, Lio Bäckers, Philipp Rothe, Andrea Cipriani, John Davis, Georgia Salanti, Stefan Leucht

INDICATIES
402 RCT's (gepubliceerd en niet gepubliceerd)
Onderzoeksduur: 3 – 13 weken
53463 volwassen patiënten met schizofrenie
Niet: resistent, eerste episode, m.n. negatieve symptomen
32 antipsychotica (zowel klassiek als atypisch)
Primaire uitkomstmaat: verandering in totaalscore symptomen

INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

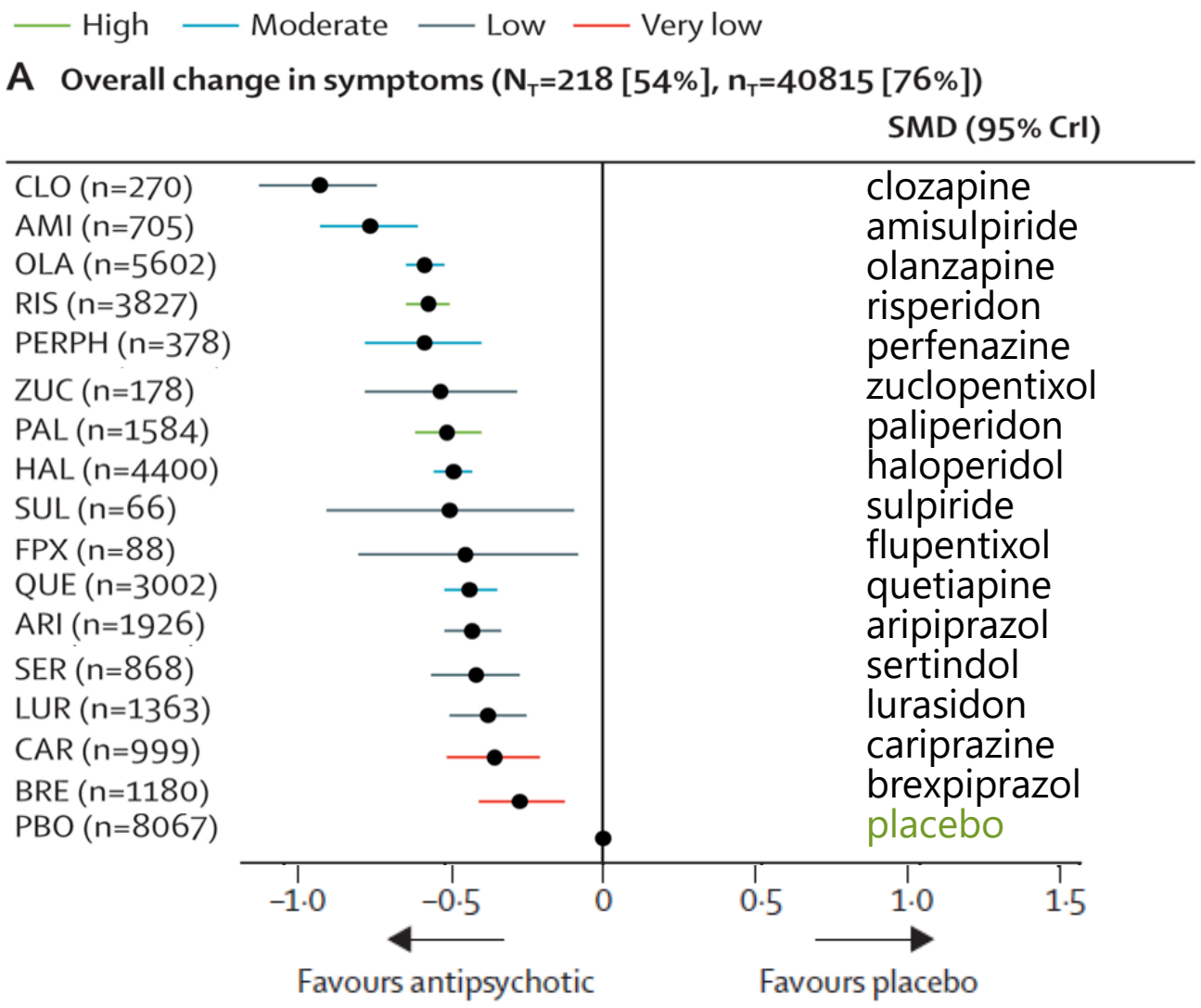
2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

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

KLINISCHE PROFIELEN
Evidence voor werkzaamheid



Niet significant verschillend van placebo:

1. Penfluridol
2. Pimozide
3. Perazine
4. Fluphenazine
5. Trifluoperazine
6. Levomepromazine

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

INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

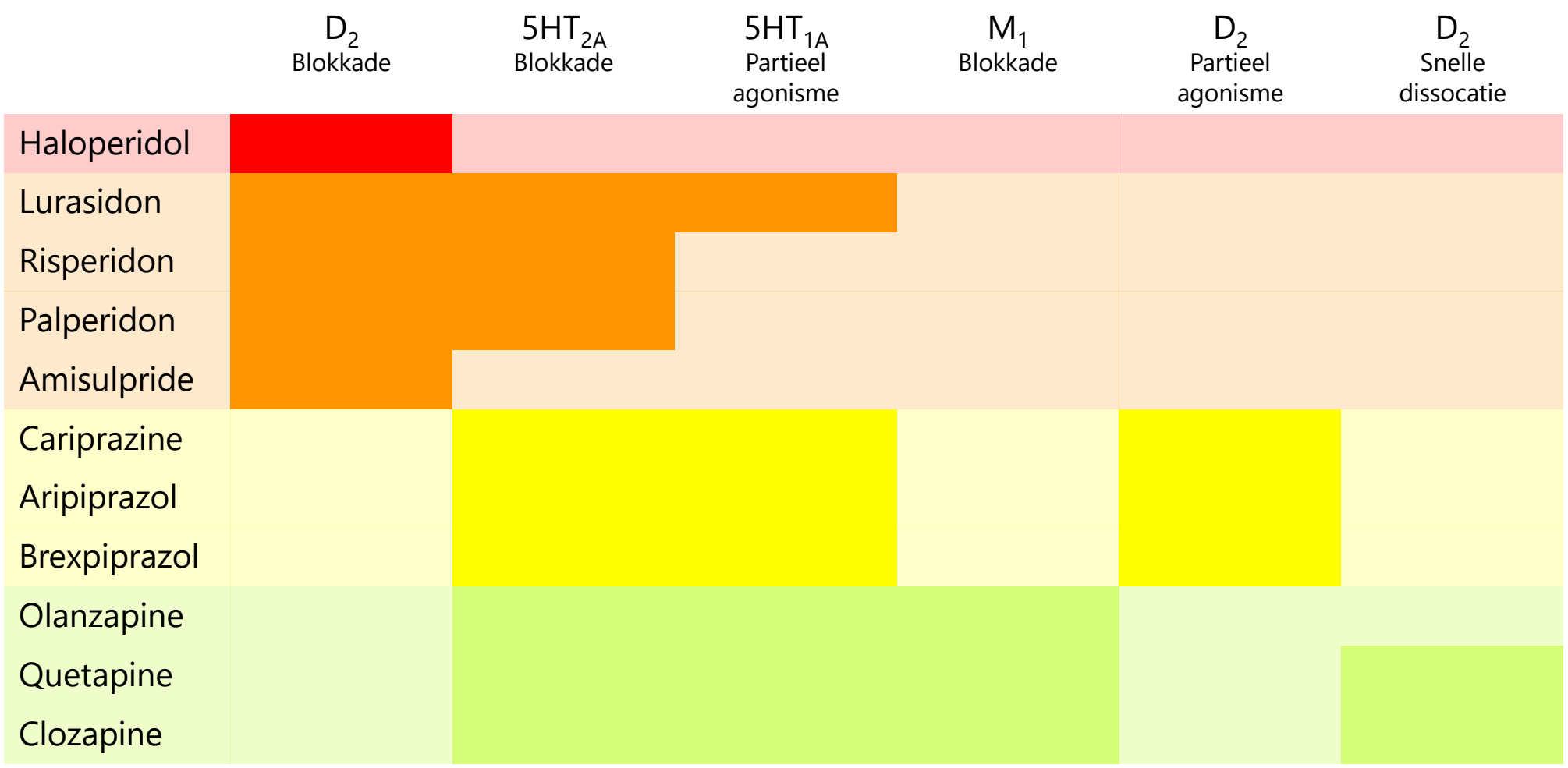
2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

KLINISCHE PROFIELEN

Farmacologie extrapyramidale bijwerkingen



Aangepast naar: Mol. Psych. 2012; 17, 1206-1227

INHOUD

Inleiding

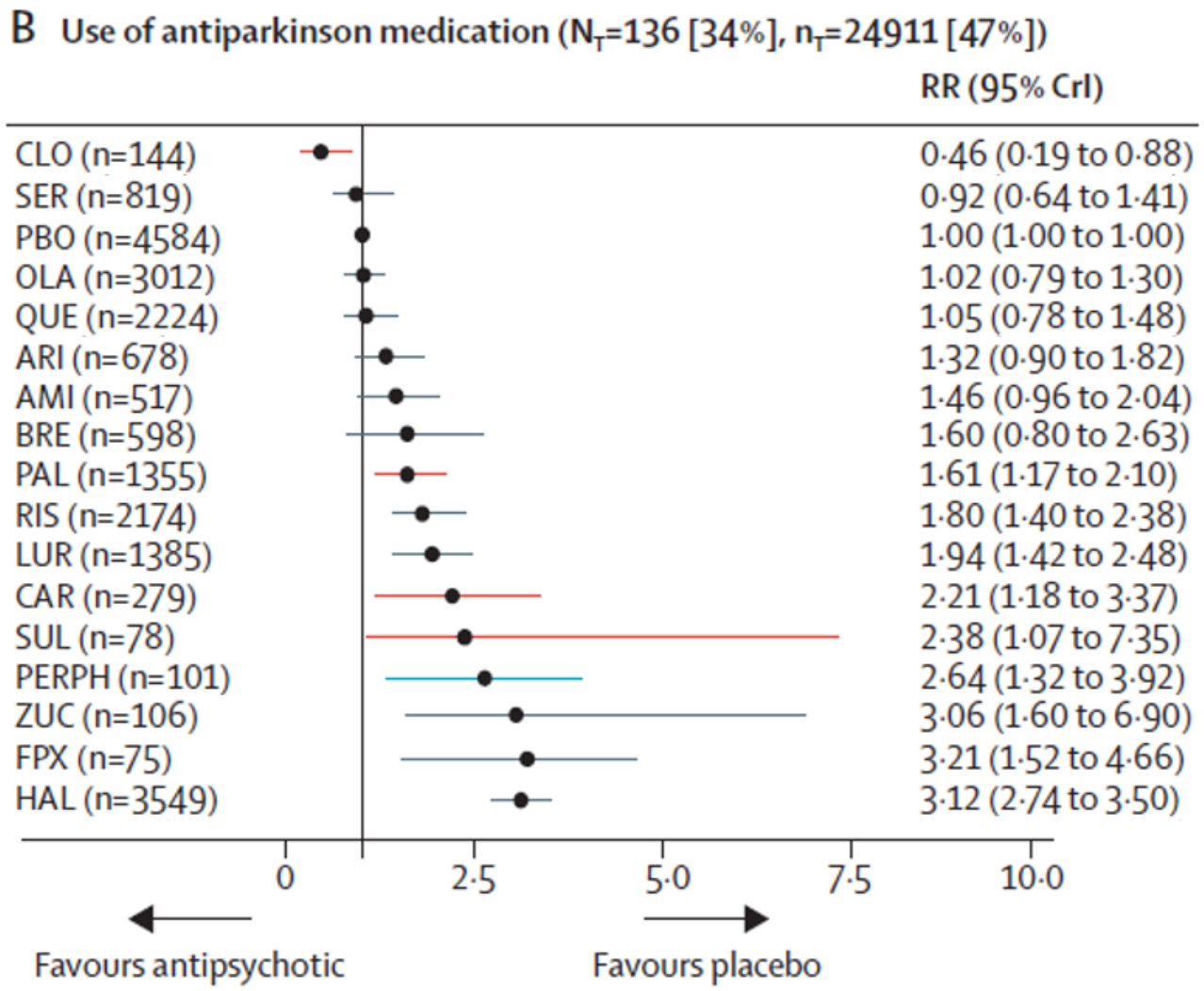
1e generatie AP

2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

KLINISCHE PROFIELEN
Evidence extrapyramidale bijwerkingen



INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

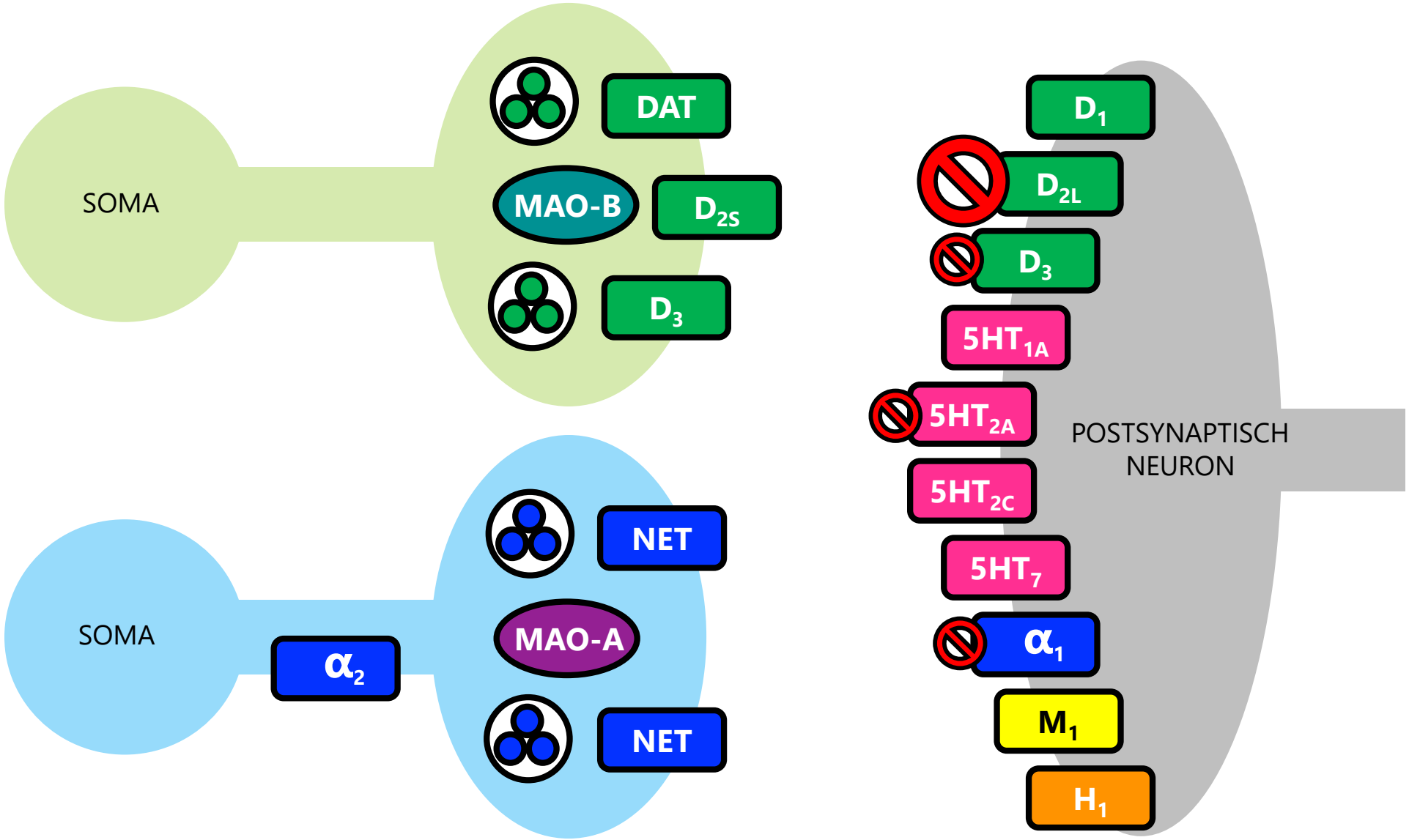
2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

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

KLINISCHE PROFIELEN
Werkingsmechanisme haloperidol



INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

Am J Psychiatry. 2000 Apr;157(4):514-20.
Can J Psychiatry. 2005 Jul;50(8):462-9.
J Clin Psychopharmacol. 2013 Oct;33(5):675-81.

KLINISCHE PROFIELEN
Haloperidol

INDICATIES
Schizofrenie, psychose, delier, manie, ticstoornissen
Agressie bij ASS en dementie
Diverse off-label indicaties (o.a. therapieresistente OCS)

VOORDELEN
Vrijwel niet anticholinerg en antihistaminerg
Weinig sedatie en metabole problemen
Zeer veel ervaring mee

NADELEN
Relatief slecht verdragen & vaker gestopt dan SGA
Hoog risico op EPS en tardieve dyskinesie
Verergering negatieve symptomen & afvlakking

INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

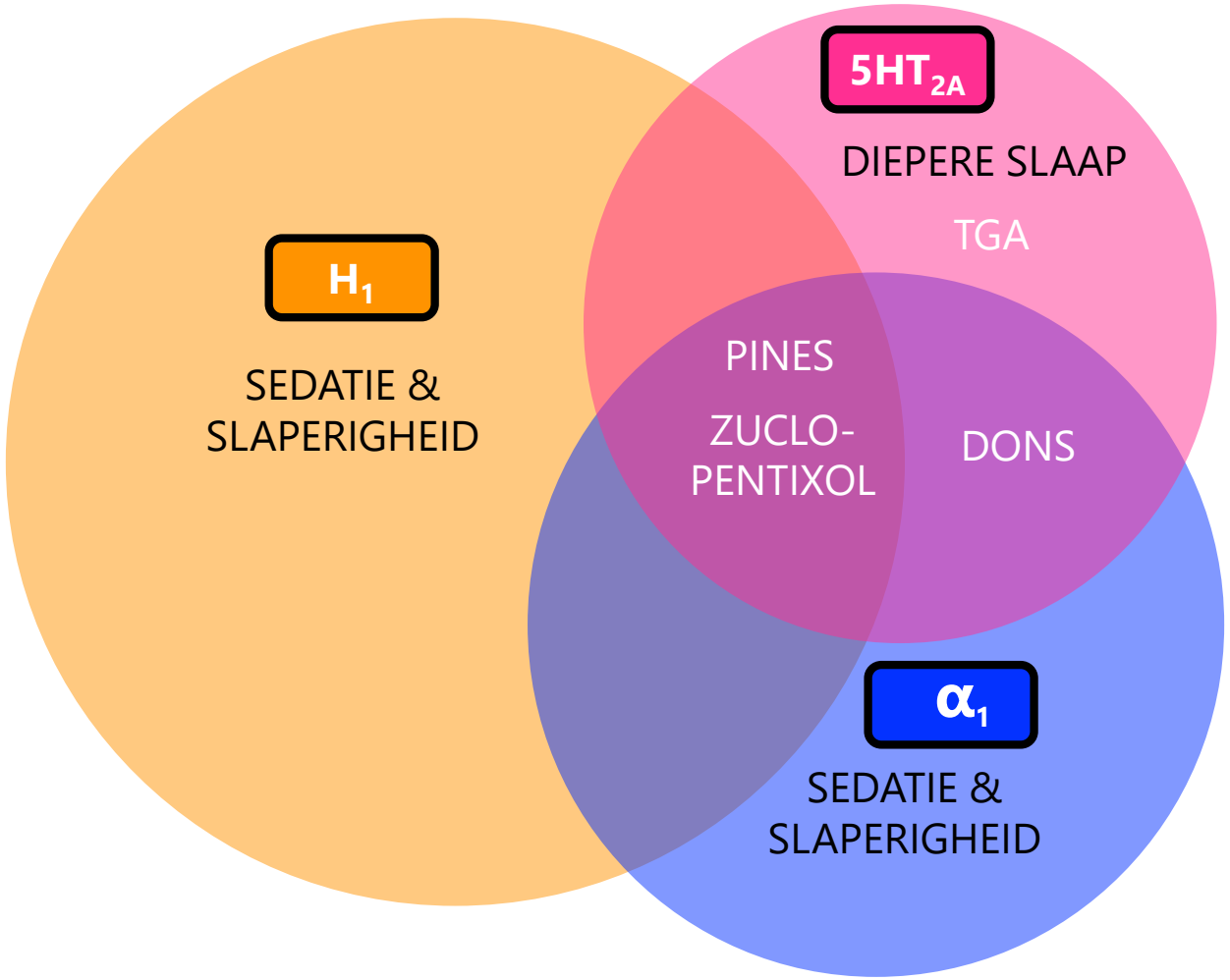
2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

Cochrane Dat Syst Rev. 2015; CD009831.
Cochrane Dat Syst Rev. 2013; CD003082.
Cochrane Dat Syst Rev. 2014; CD009268.

KLINISCHE PROFIELEN
Farmacologie sedatie



INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

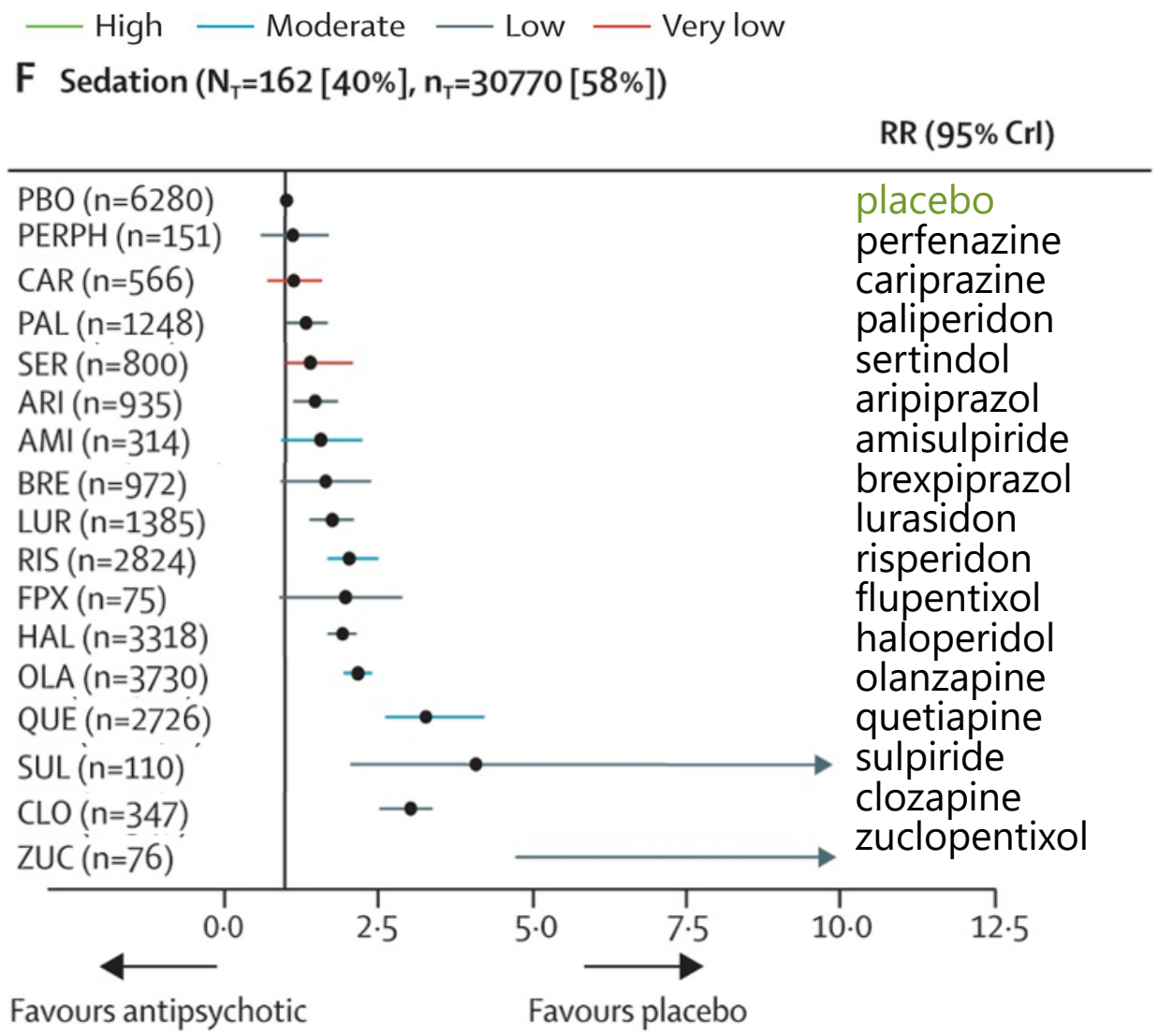
2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

CNS Drugs (2013) 27:545–572

KLINISCHE PROFIELEN
Evidence sedatie



INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

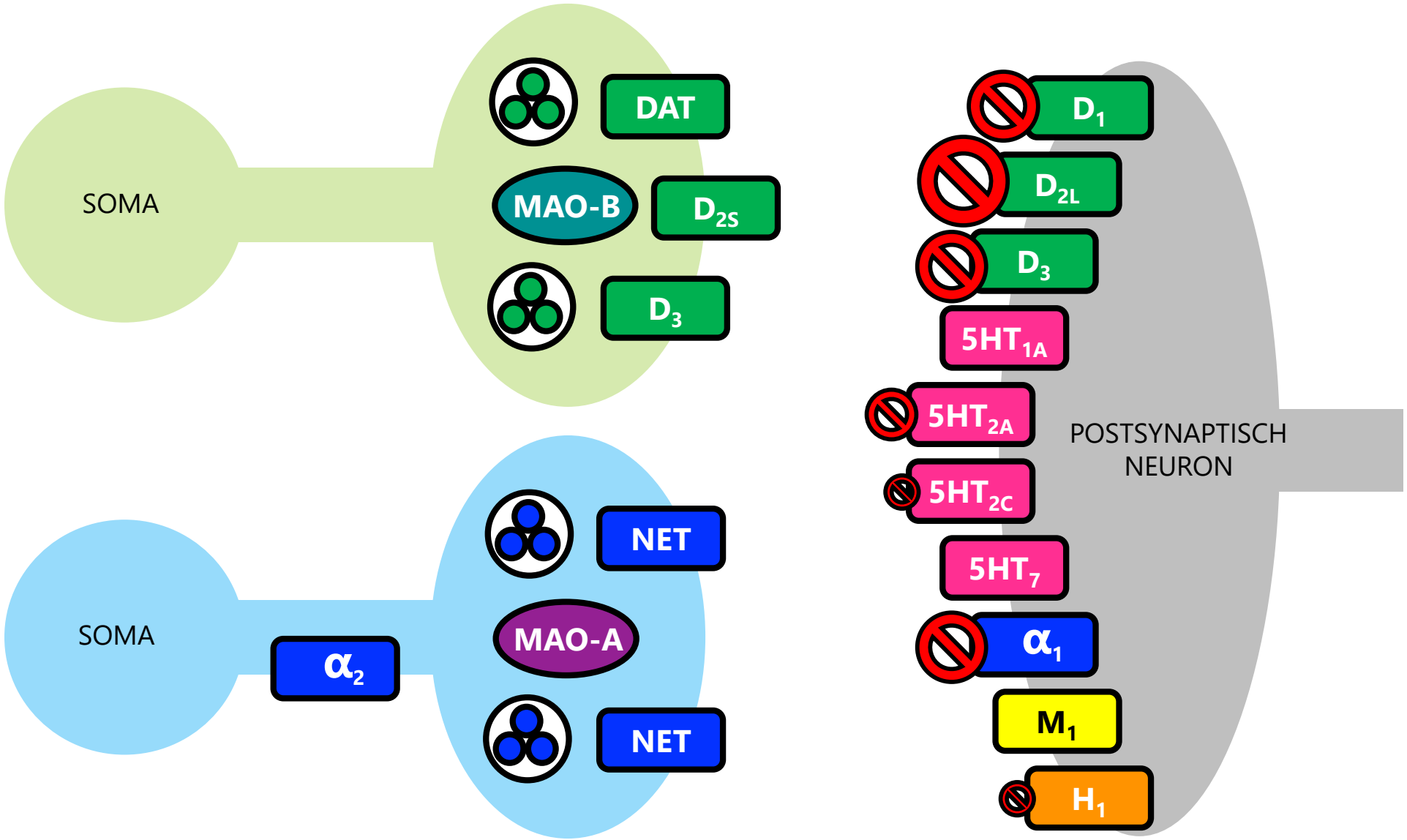
2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

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

KLINISCHE PROFIELEN
Werkingsmechanisme flupentixol



INHOUD

Inleiding

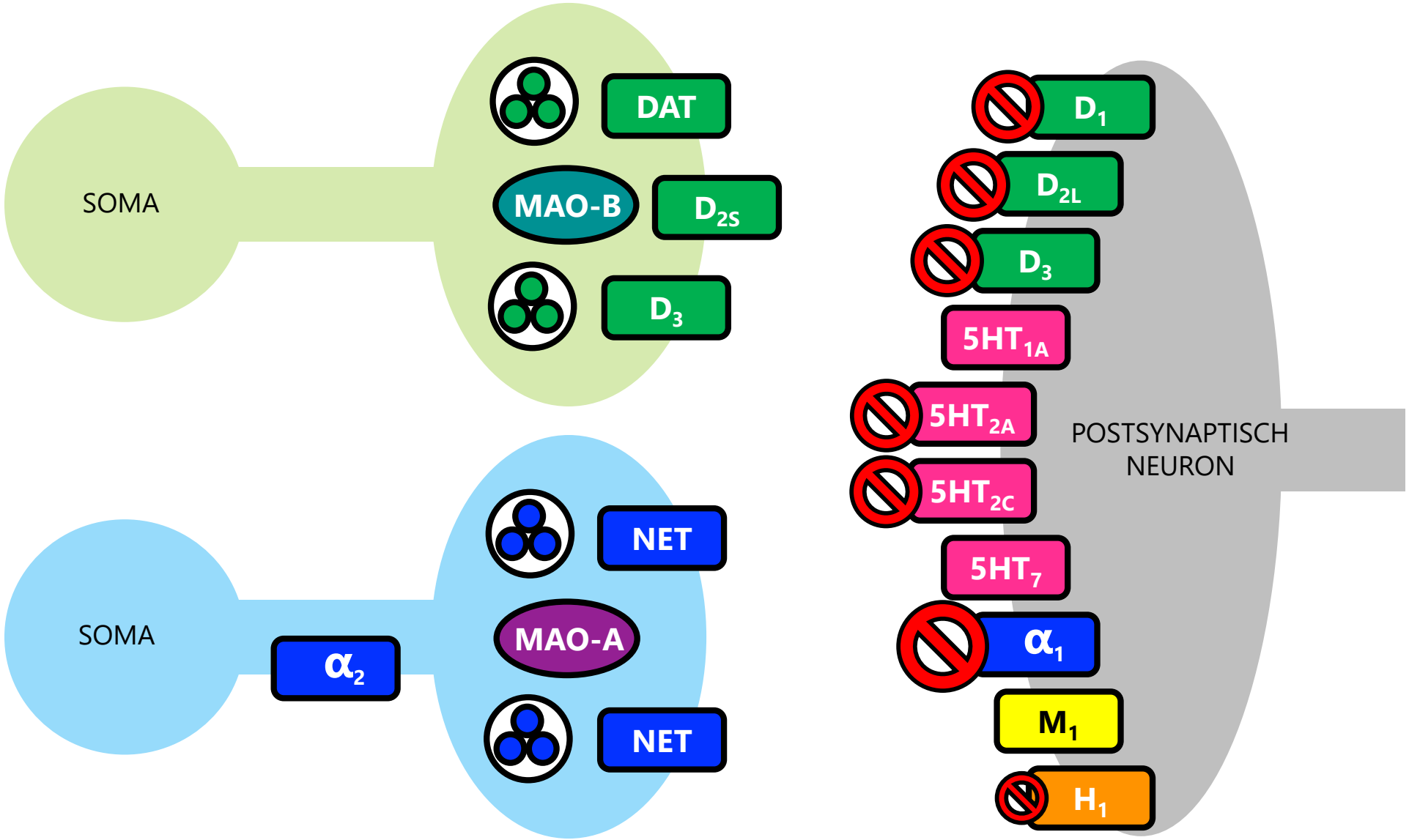
1e generatie AP

2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

KLINISCHE PROFIELEN
Werkingsmechanisme zuclopentixol



INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

KLINISCHE PROFIELEN
Flupentixol & zuclopentixol

INDICATIES
Schizofrenie, psychose, manie
Ernstige vormen van opwinding en angst
Flupentixol: antidepressief (off-label)

VOORDELEN
Flupentixol niet sederend (onder de 25 mg)
Beide als depotpreparaat beschikbaar
Niet anticholinerg

NADELEN
Relatief veel EPS en acathisie
Zuclopentixol: sederend (kan ook een voordeel zijn)
Zuclopentixol: spiegelvariabiliteit t.g.v. CYP2D6-polymorfismen

INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

Cochrane Dat Syst Rev 2014, Issue 9.

KLINISCHE PROFIELEN

Intercollegiaal overleg break-out rooms – casus 1 – amisulpride

CASUS 1 – Bijwerkingen van amisulpride & hyperprolactinemie

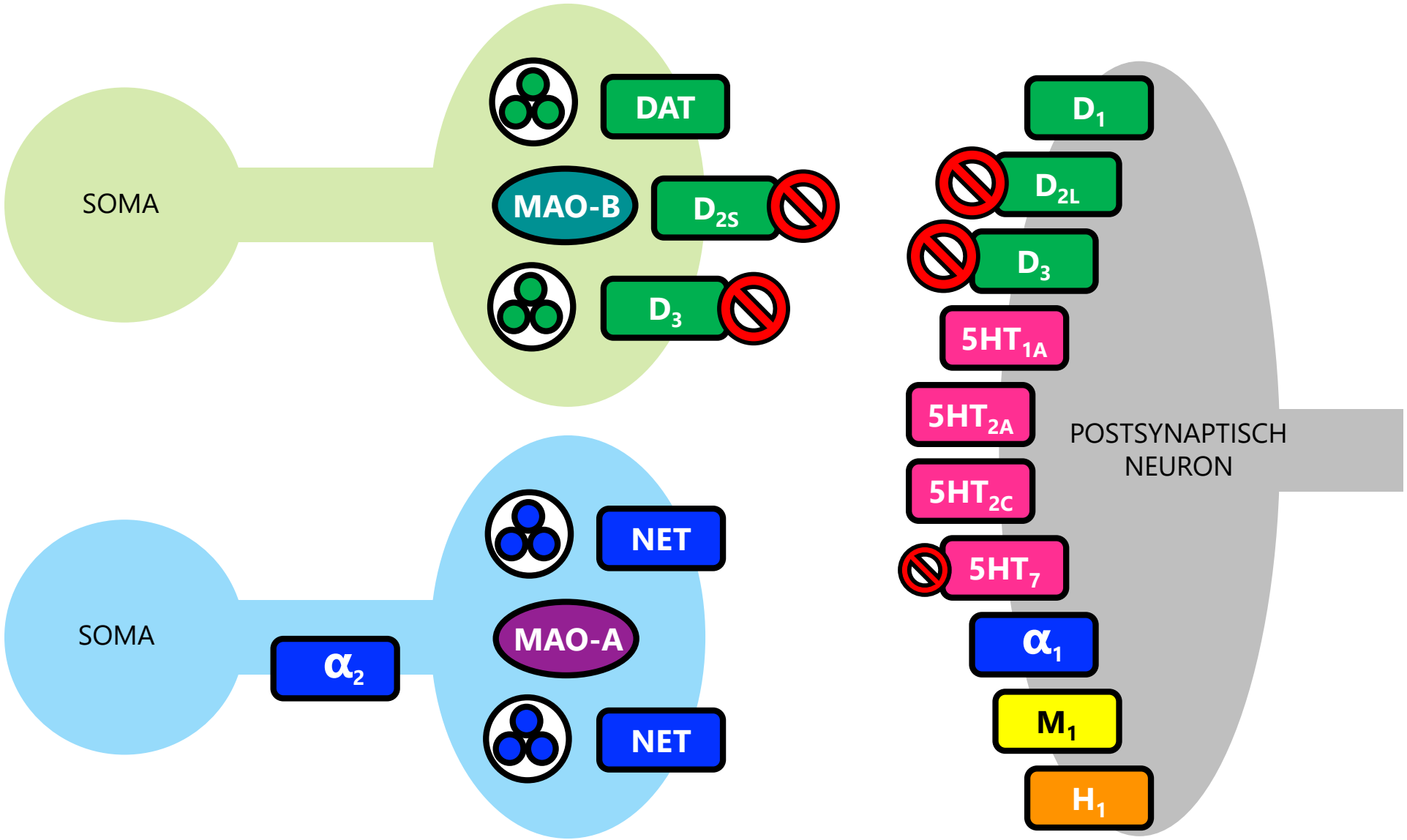
Een 36 jarige Turkse vrouw met schizofrenie is omgezet van aripiprazol 15 mg naar amisulpride. Bij 400mg amisulpride kwam ze in korte tijd 5 kg aan, ontwikkelde ze een acute dystonie aan de hand, die zij destijds ook op de 5mg haloperidol had. Daarnaast heeft patiënte galactorroe (melkvloed). Tevens melkvloed uit de borsten.

A) Zijn deze drie bijwerkingen (gewichtstoename, acute dystonie en galactorroe) logisch bij het gebruik van amisulpride en waarom wel of niet?

Bij dosisverlaging naar 300mg is de dystonie bijna helemaal verdwenen, de tepelvloed blijft onverminderd aanwezig. De prolactinespiegel is hierbij 3.51U/L (ref. bij vrouwen <0.60 U/L). Patiënt wil per se amisulpride blijven gebruiken omdat dit bij haar de beste reductie van positieve symptomen geeft.

B) Welke (farmacologische) opties komen nu in aanmerking om de tepelvloed te verminderen? Op grond van welk mechanisme?

KLINISCHE PROFIELEN
Werkingsmechanisme amisulpride



INHOUD

Inleiding

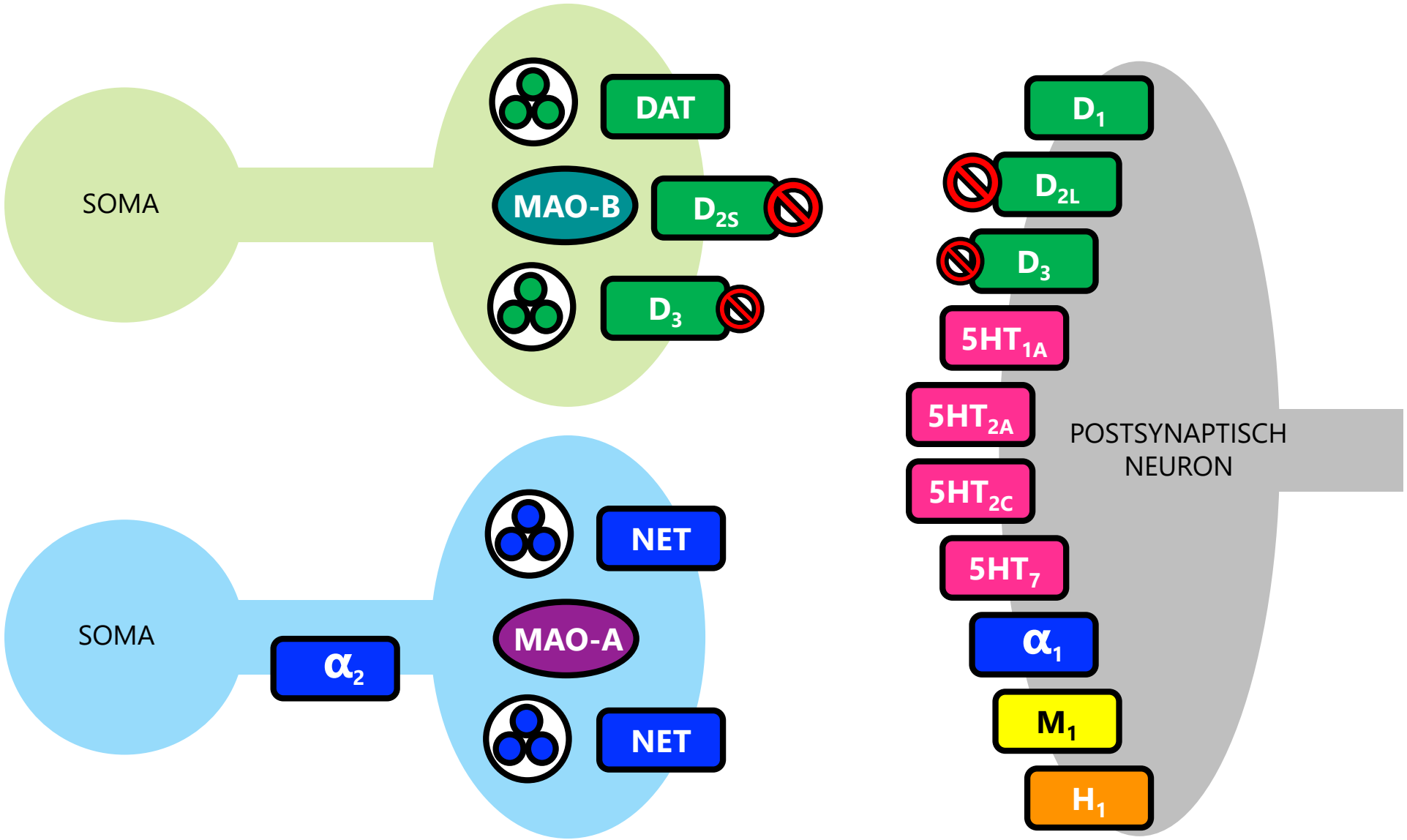
1e generatie AP

2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

KLINISCHE PROFIELEN
Werkingsmechanisme sulpiride



INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

KLINISCHE PROFIELEN
Amisulpride en sulpiride

INDICATIES
Amisulpride: schizofrenie
Amisulpride: 50-300 mg voor negatieve symptomen
Sulpiride: psychose, manie

VOORDELEN
Farmacologisch relatief ‘schoon’: selectief voor D_2/D_3
Amisulpride effect op negatieve symptomen
Tevens antidepressieve effecten

NADELEN
Hoog risico op QT-verlenging/Torsade de Pointes
Frequent EPS & hyperprolactinemie
Relatief duur

INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

Lancet 2019; 394: 939 - 951.
Lancet 2009; 373: 31-41.
Eur Arch Psych Clin Neurosci. 2018;268(7):625-639.

KLINISCHE PROFIELEN

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

CASUS 2A – Nachtmerries bij quetiapine

Een 24-jarige man met een schizoaffectieve stoornis, zeer beschadigd door traumata, is voortdurend fors paranoïde, behalve als hij antipsychotica gebruikt. Quetiapine heeft hem erg geholpen, maar hij kreeg last van een opvallende toename van nachtmerries, kwam veel aan en ontwikkelde een hypercholesterolemie. De quetiapine werd afgebouwd, hij valt af, maar wordt genekt zijn paranoïde gedachten. Patiënt wil nu toch weer starten met quetiapine.

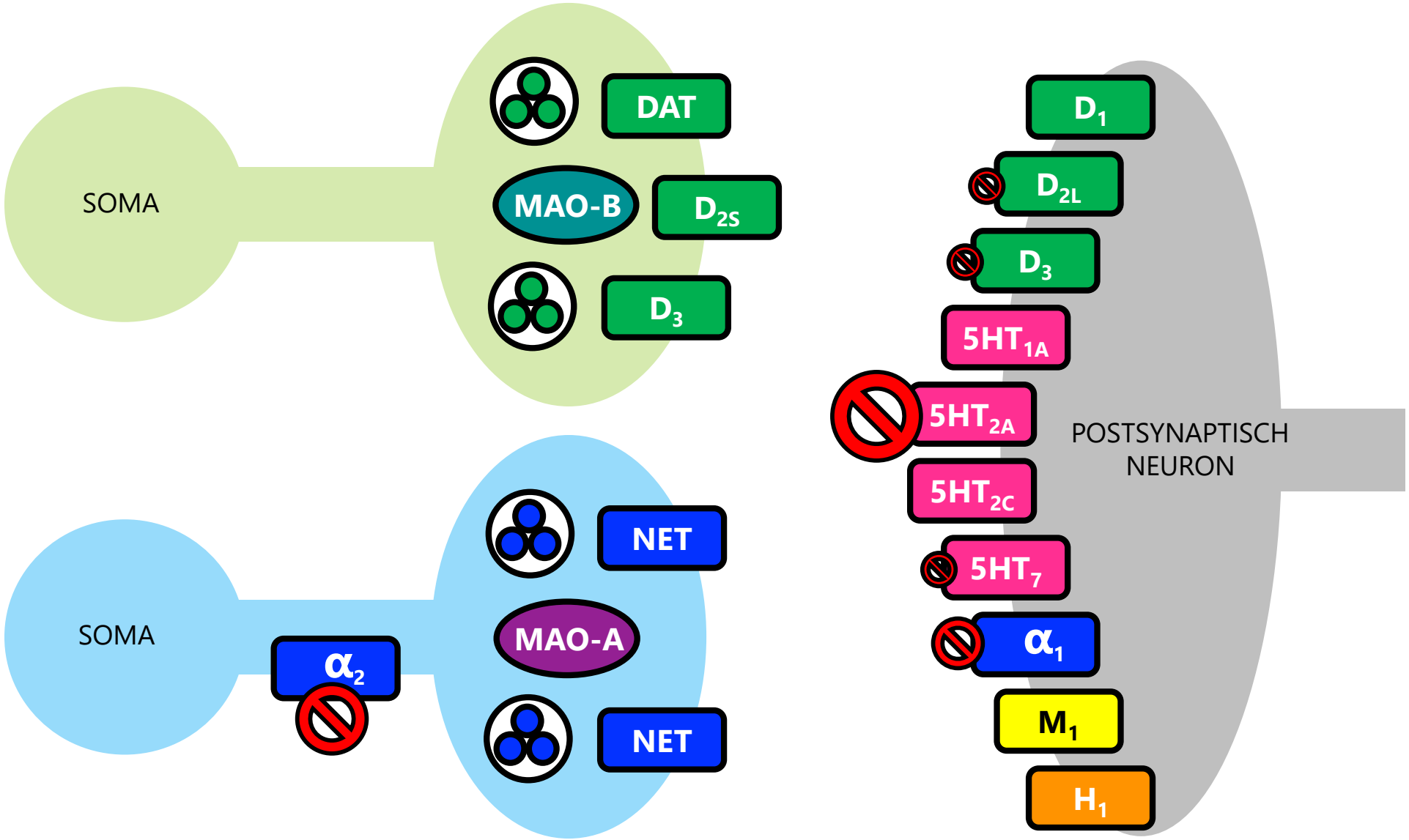
A) Kunnen de nachtmerries een bijwerking zijn van quetiapine? Zo ja, wat kan hiervan de farmacologische achtergrond zijn?

CASUS 2B – Nachtmerries bij pipamperon

Een 15-jarig meisje met forse gedragsproblemen bij een hechtingsstoornis in het kader van adoptie, krijgt pipamperon 2 x 9 druppels op advies van de psychiater, waar zij het eerder ook goed op heeft gedaan. Moeder biedt een pedagogisch en affectief goed klimaat. Verder speltherapie. Pipamperon werkt goed, ze is veel beter benaderbaar, corrigeerbaar, minder boze buien. De laatste maand heeft zij echter veel hoofdpijn en nachtmerries. In het kompas staan nachtmerries niet als bijwerking van pipamperon. Zij gebruikt het al ongeveer een jaar, misschien spelen de coronamaatregelingen ook een rol, waardoor zij niet naar school kan.

A) Is het optreden van nachtmerries bij pipamperon logisch?

KLINISCHE PROFIELEN
Werkingsmechanisme pipamperon



INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

KLINISCHE PROFIELEN
Meerkeuzevraag 5 & 6

VRAAG 5. Waarom werkt zuclopentixol vaak meer sederend dan flupentixol?

A)	Het heeft hogere affiniteit voor alfa-1-receptoren
B)	Het heeft hogere affiniteit voor alfa-1 en H1-receptoren
C)	Het heeft lagere affiniteit voor alfa-1-receptoren
D)	Het heeft lagere affiniteit voor H1-receptoren

VRAAG 6. Wat is de belangrijkste farmacologische eigenschap van pipamperon in lage doseringen?

A)	5-HT1A-blokkade
B)	5-HT1A-stimulatie
C)	5-HT2A-blokkade
D)	5-HT2A-stimulatie

KLINISCHE PROFIELEN

Intercollegiaal overleg break-out rooms – casus 3A & 3B – Dons

CASUS 3A – Gewichtstoename bij olanzapine

Ik heb een 35 jarige patiënt met schizofrenie. In het verleden heeft hij ernstig priapisme gehad op een antipsychoticum. Ik weet niet meer zeker welk middel maar ik denk dat het haloperidol was. Eerder had hij erectiestoornissen bij quetiapine. Zou switchen naar risperidon of paliperdon hier een optie zijn?

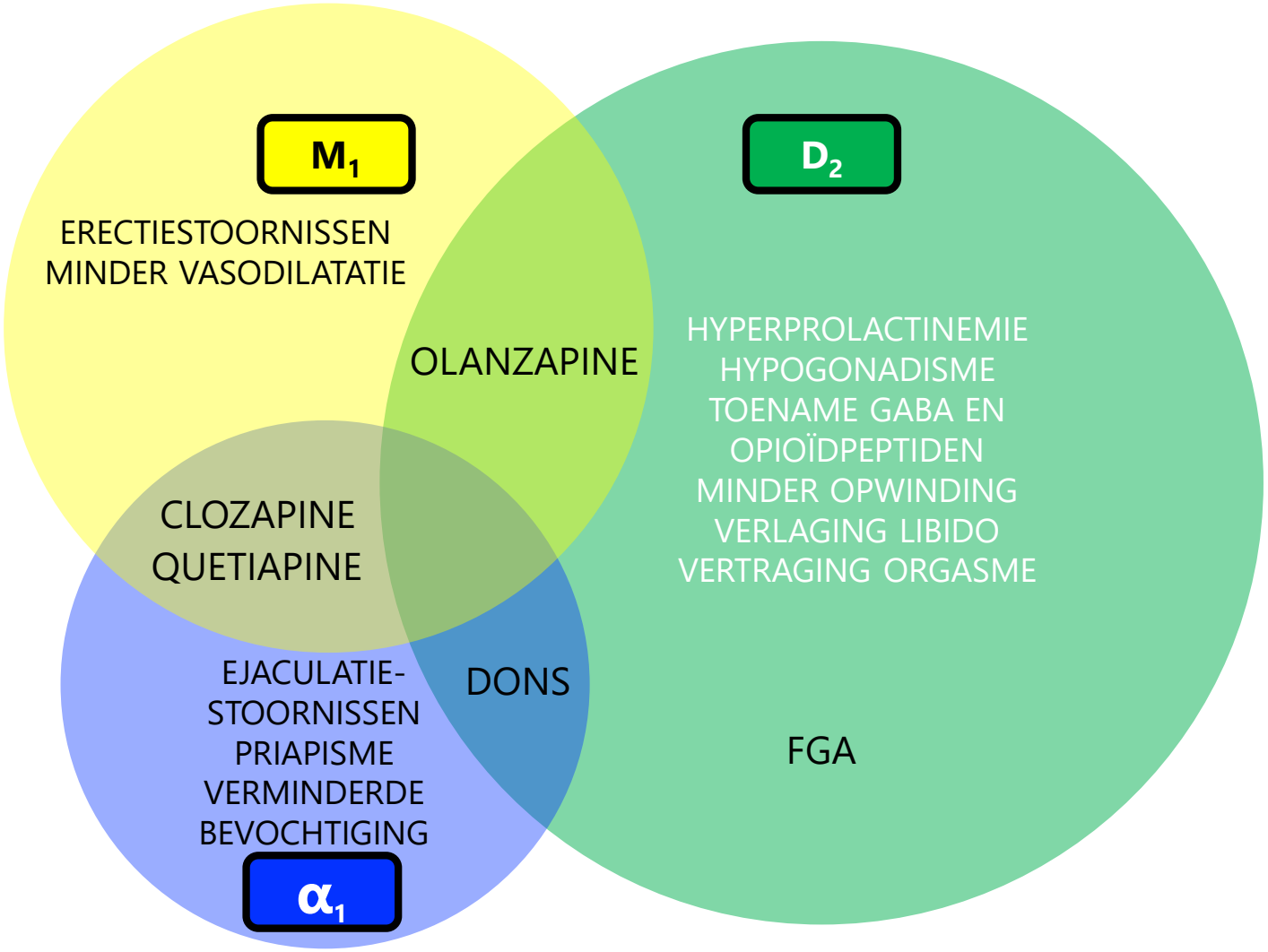
A) Hoe kan het optreden van priapisme verklaard worden bij antipsychotica?
B) Zijn risperidon en paliperidon inderdaad goede keuzes hierbij?
C) Is het risico op seksuele disfunctie en hyperprolactinemie bij risperidon laag of hoog?
D) Is het optreden van erectiestoornissen logisch bij quetiapine?

CASUS 3B – Olanzapine vervangen door lurasidon?

Ik heb een patiënt die erg psychotisch is en ook slecht slaapt. Hij gebruikt nu 20mg olanzapine en het gaat een stuk beter. Alleen honger, honger, honger en een moeder die hem de hele dag volpropt. Hij wordt dus dikker. Ik heb echter wel de sedatie nodig. Zou lurasidon een alternatief kunnen zijn? Werkt niet op de H_1-receptor, dus geen honger en niet slaperig, maar blokkeert wel de $5HT_{2A}$ en de Alfa-1-receptor en die kunnen toch ook sedatie geven?

A) Is deze redenering correct?

KLINISCHE PROFIELEN
Farmacologie seksuele bijwerkingen



INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

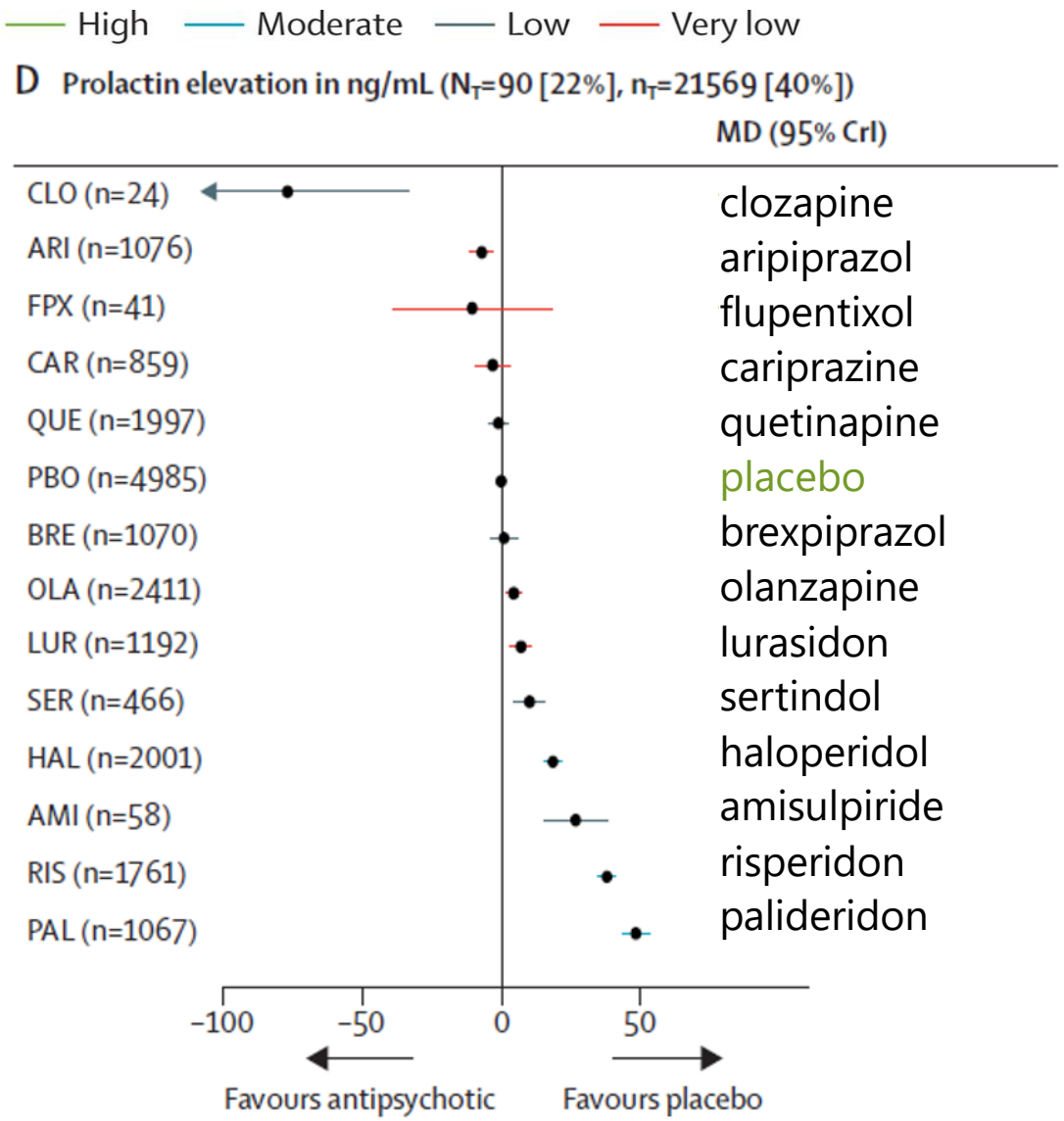
2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

Psychiatr Clin N Am 2016; 39: 427–463
Pharmacopsychiatry. 2013 Sep;46(6):201-8.

KLINISCHE PROFIELEN
Evidence hyperprolactinemie



INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

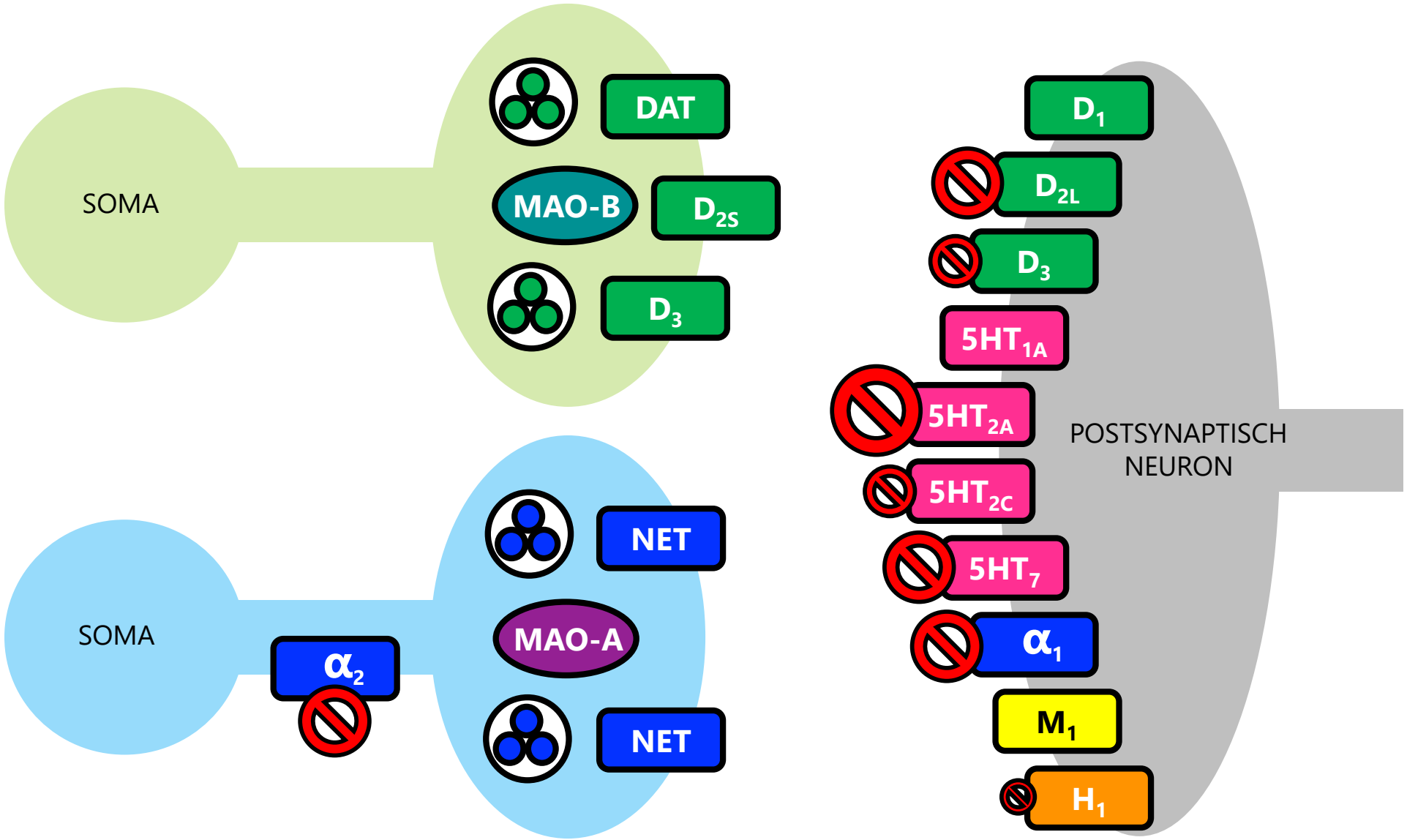
2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

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

KLINISCHE PROFIELEN
Werkingsmechanisme risperidon



INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

KLINISCHE PROFIELEN
Risperidon & paliperidon

INDICATIES
Schizofrenie, manie
Agressie bij dementie
Diverse off-label indicaties (ASS, OCD, PTSS, delier)

VOORDELEN
Minder sedatie dan pines
Minder gewichtstoename dan pines
Beide beschikbaar als depot

NADELEN
Relatief veel EPS, vooral bij hogere doseringen
Vaak zeer forse hyperprolactinemie
Meeste seksuele disfunctie (blijvend?)

INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

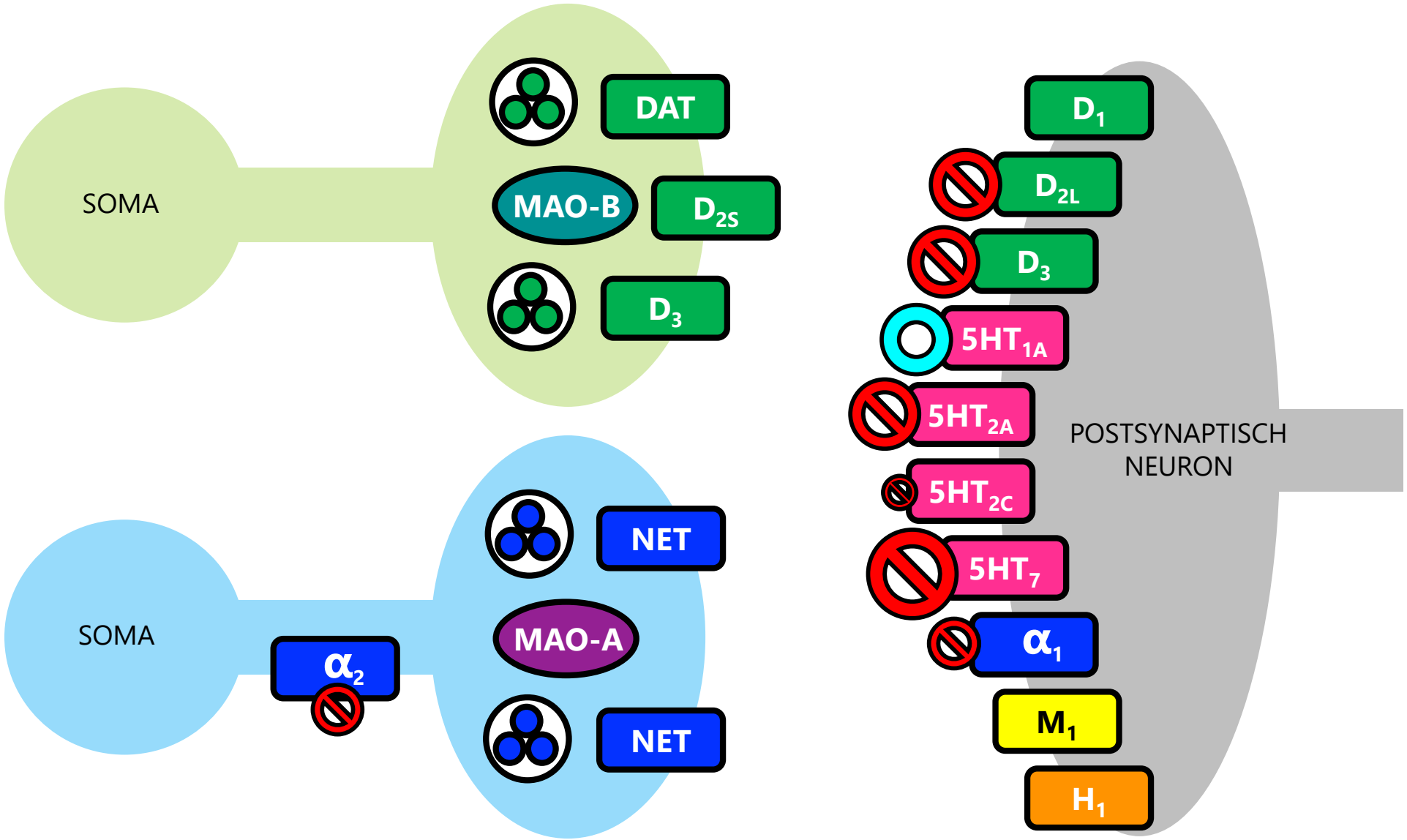
2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

Cochrane Dat Syst Rev. 2012. CD008296
Cochrane Dat Syst Rev. 2011. CD006626
Huhn et al. Lancet 2019; 394: 939 – 951
Lancet 2009; 373: 31-41.

KLINISCHE PROFIELEN
Werkingsmechanisme lurasidon



INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

KLINISCHE PROFIELEN
Lurasidon

INDICATIES
Schizofrenie
Monotherapie bij bipolaire depressie (off-label)
Additie aan stemmingsstabilisator (off-label)

VOORDELEN
Geen tot zeer weinig QTc-verlenging
Relatief gunstig metabool profiel
Werkzamer dan andere AP bij bipolaire depressie

NADELEN
Moet met voedsel worden ingenomen
Duur (nog in patent)
Meer EPS dan pines

INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

Lancet 2019; 394: 939 – 951
Lancet 2009; 373: 31-41.
Expert Opin Drug Saf. 2018 ;17(2):197-205.

KLINISCHE PROFIELEN
Meerkeuzevragen 7 & 8

VRAAG 7. Welk van onderstaande antipsychotica wordt het sterkst geassocieerd met hyperprolactinemie in de meta-analyse van Huhn et al. 2019?

A)	Aripiprazol
B)	Haloperidol
C)	Risperidon
D)	Paliperidon

VRAAG 8. Welk mechanisme draagt het meest bij aan erectiestoornissen?

A)	Stimulatie van muscarinereceptoren
B)	Stimulatie van alfareceptoren
C)	Blokkade van muscarinereceptoren
D)	Blokkade van alfareceptoren

KLINISCHE PROFIELEN
Meerkeuzevraag 9 & 10

VRAAG 9. Welke eigenschap van quetiapine draagt <u>NIET</u> bij aan een lager risico op extrapiramidale bijwerkingen?

A)	5-HT1A-partieel agonisme
B)	5-HT2A-blokkade
C)	M-blokkade (muscarinereceptor)
D)	H-1-blokkade

VRAAG 10. Waarin verschilt lurasidon van risperidon en paliperidon?

A)	5-HT1A-partieel agonisme
B)	5-HT1A-antagonisme
C)	Zwakkere 5-HT7-blokkade
D)	5-HT1A-partieel agonisme + sterker 5-HT7-antagonisme

KLINISCHE PROFIELEN

Intercollegiaal overleg break-out rooms – casus 4 – olanzapine

CASUS 4 – Gewichtstoename bij olanzapine

Een 34-jarige patiënte die al jaren olanzapine gebruikt vanwege schizofrenie is daarbij 30 kg aangekomen. Een switch naar haloperidol maakte haar paniekerig, dus toen toch terug op olanzapine. Nu wil zij graag metformine proberen. Switchen naar een ander antipsychoticum wil zij niet en ze is als de dood om terug te vallen in de situatie van 20 jaar geleden.

A) Is metformine hier een goede optie?
B) Is er bij metformine + olanzapine een risico op hypoglykemieen?
C) Hoe lang moet de behandeling met metformine worden voortgezet?
D) Welke labcontroles zouden hierbij eventueel moeten worden gedaan?
E) Zijn er, naast leefstijlinterventies, nog andere medicamenteuze opties?

KLINISCHE PROFIELEN

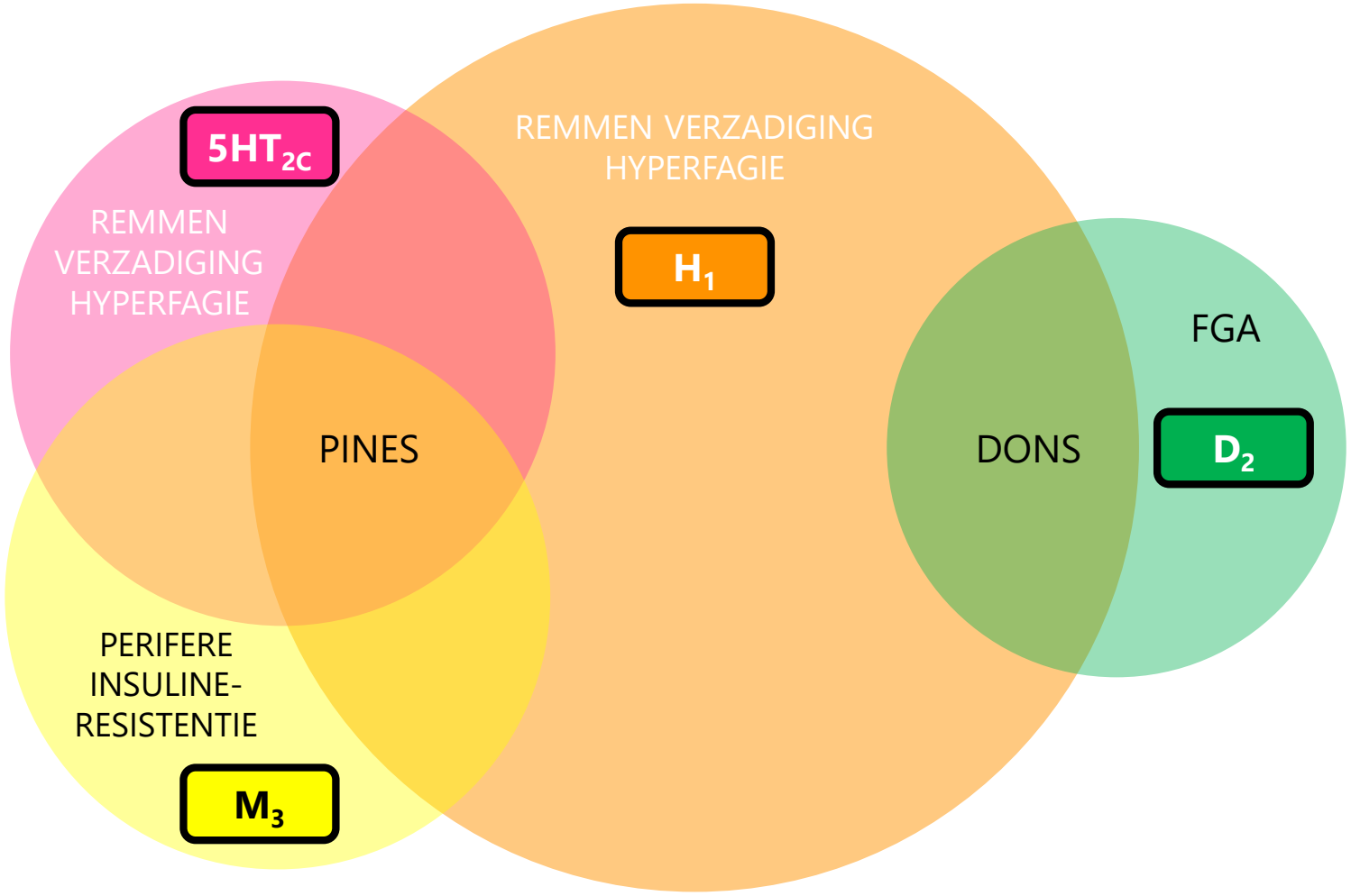
Intercollegiaal overleg break-out rooms – casus 5 – clozapine

CASUS 5 – Bijwerkingen van clozapine

Een 34-jarige man is ingesteld op clozapine vanwege therapieresistentie schizofrenie, na haloperidol, olanzapine en aripiprazol geprobeerd te hebben zonder succes. Hij ontwikkelt hierop echter ernstige obstipatie, waardoor hij de hele dag buikpijn heeft. Zijn spiegel is 300 mcg/L, ik wil het graag ophogen, maar vraag mij af of ze dan nog meer risico loopt en of er een strenger anti-obstipatiebeleid in moet zetten. Daarnaast komt hij ook erg aan in gewicht. Ook de bloedbeeldcontroles vindt hij maar lastig. Stoppen van clozapine is eigenlijk niet mogelijk, vanwege een ernstig geweldsdelict in het verleden tijdens een psychose.

A) Is gewichtstoename bij clozapine dosisafhankelijk?
B) Welke additiestrategie zou kunnen worden overwogen in het kader van de gewichtstoename?
C) Is obstipatie bij clozapine dosisafhankelijk? Welke risico's kleven hieraan?
D) Hoe kan obstipatie t.g.v. clozapinegebruik worden behandeld?
E) Is agranulocytose bij clozapine dosisafhankelijk?

KLINISCHE PROFIELEN
Farmacologie metabole bijwerkingen



INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

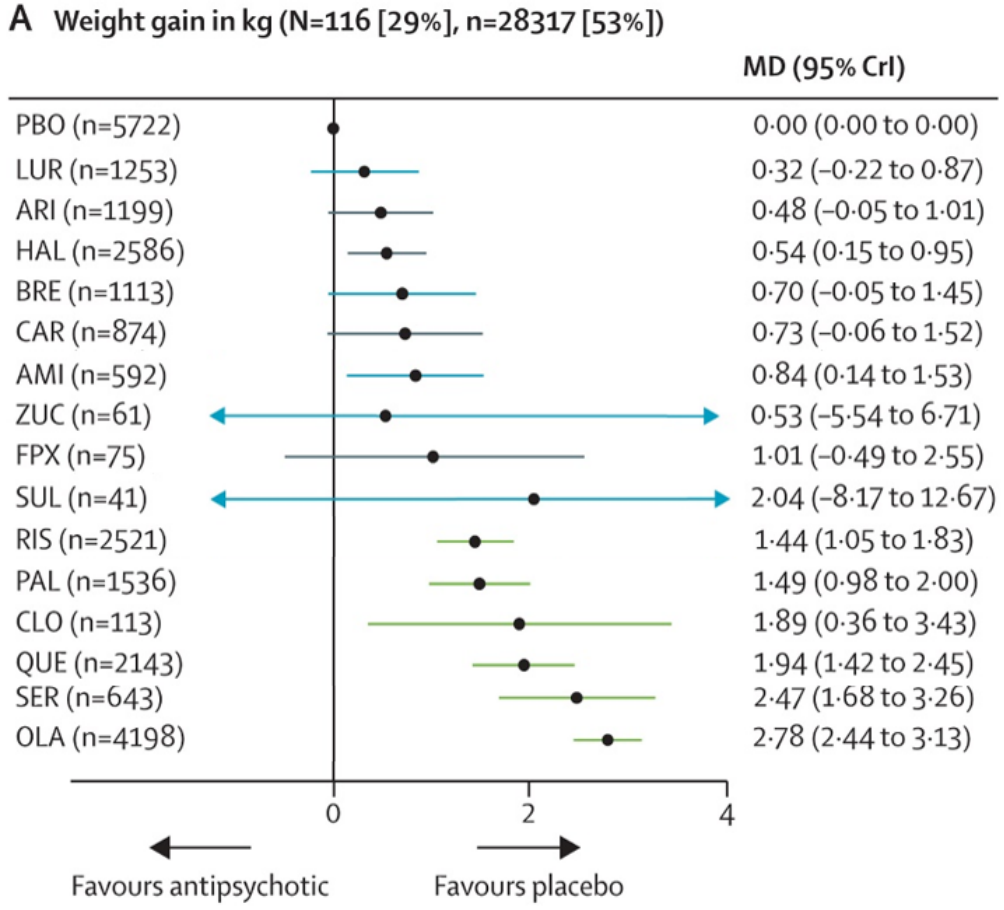
2e generatie AP dons

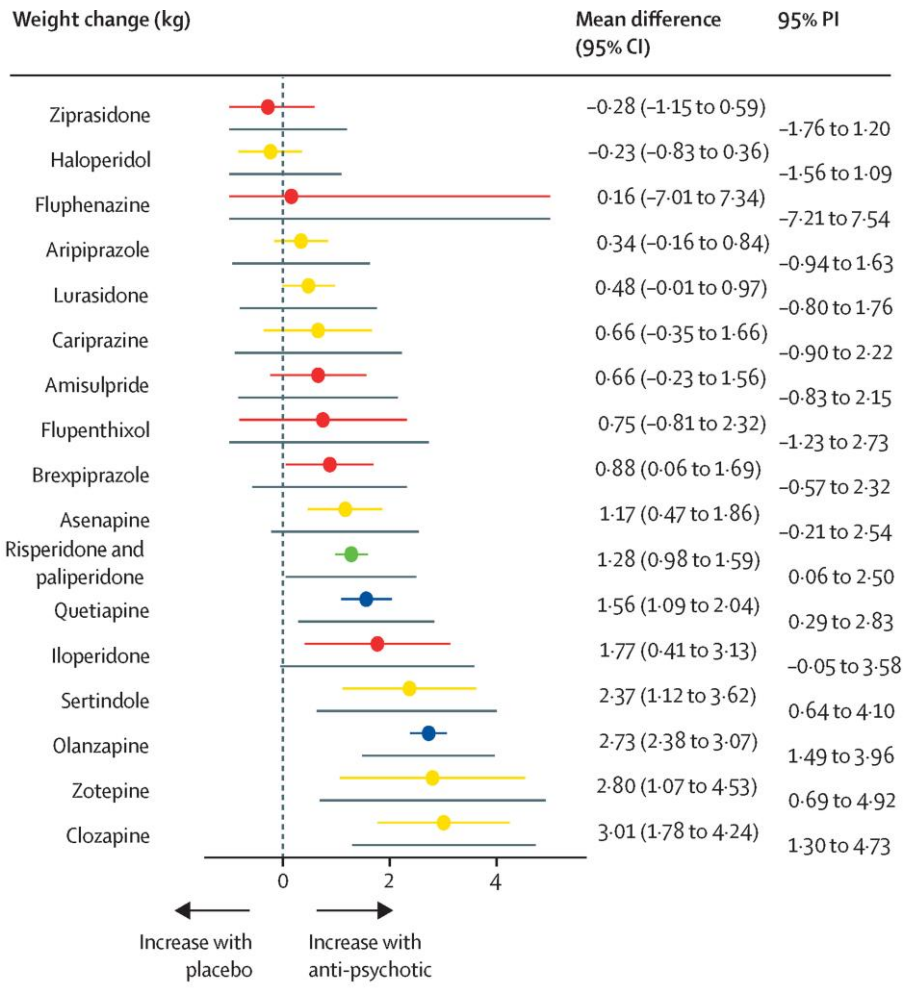
2e generatie AP pines

3e generatie AP

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

KLINISCHE PROFIELEN
Evidence metabole bijwerkingen





INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

2e generatie AP dons

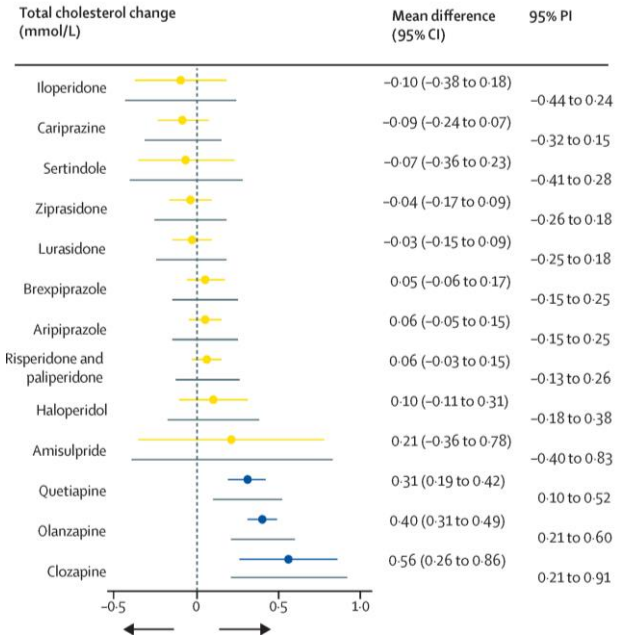
2e generatie AP pines

3e generatie AP

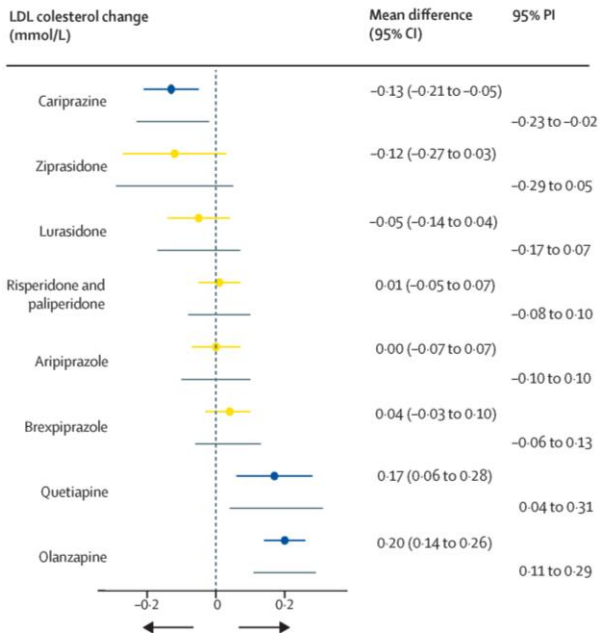
Lancet Psychiatry 2020;7: 64–77
Aangepast naar Huhn et al. Lancet 2019; 394: 939 - 951

KLINISCHE PROFIELEN
Metabole effecten

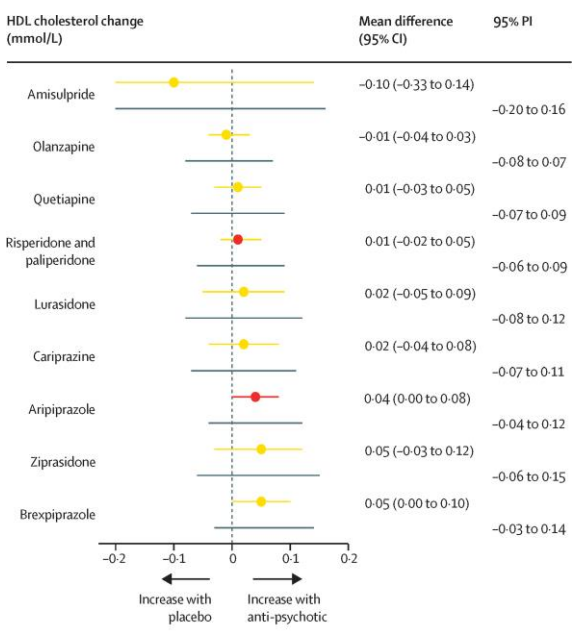
Totaal cholesterol



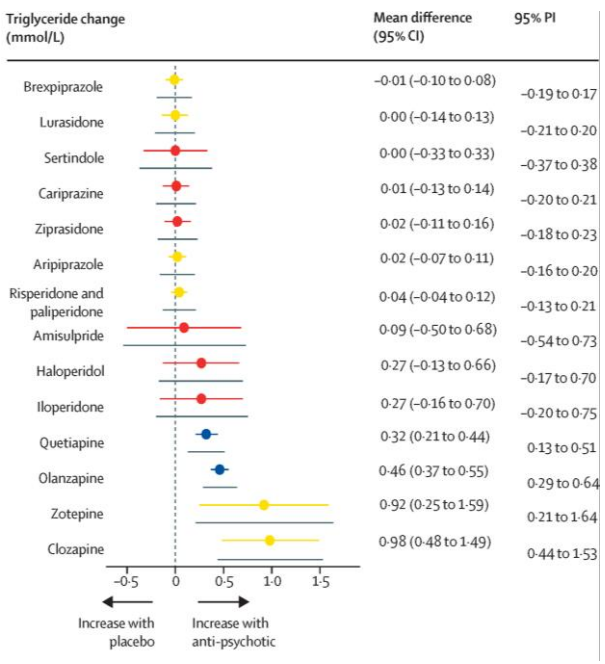
LDL-cholesterol



HDL-cholesterol



Triglyceriden



Lancet Psychiatry
2020;7: 64–77

KLINISCHE PROFIELEN
Oplossingen

NIET-MEDICAMENTEUZE OPLOSSING
Leefstijlinterventies
Educatie

KEUZES BINNEN DE ANTIPSYCHOTICA
Geen quetiapine/olanzapine (clozapine)
Switchen naar aripiprazol/brexpiprazol
Laag risico bij lurasidon t.o.v. risperidon/palperidon

'ANTIDOTA'
Metformine & GLP-1-analogen
Aripiprazol
Topiramaat

INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

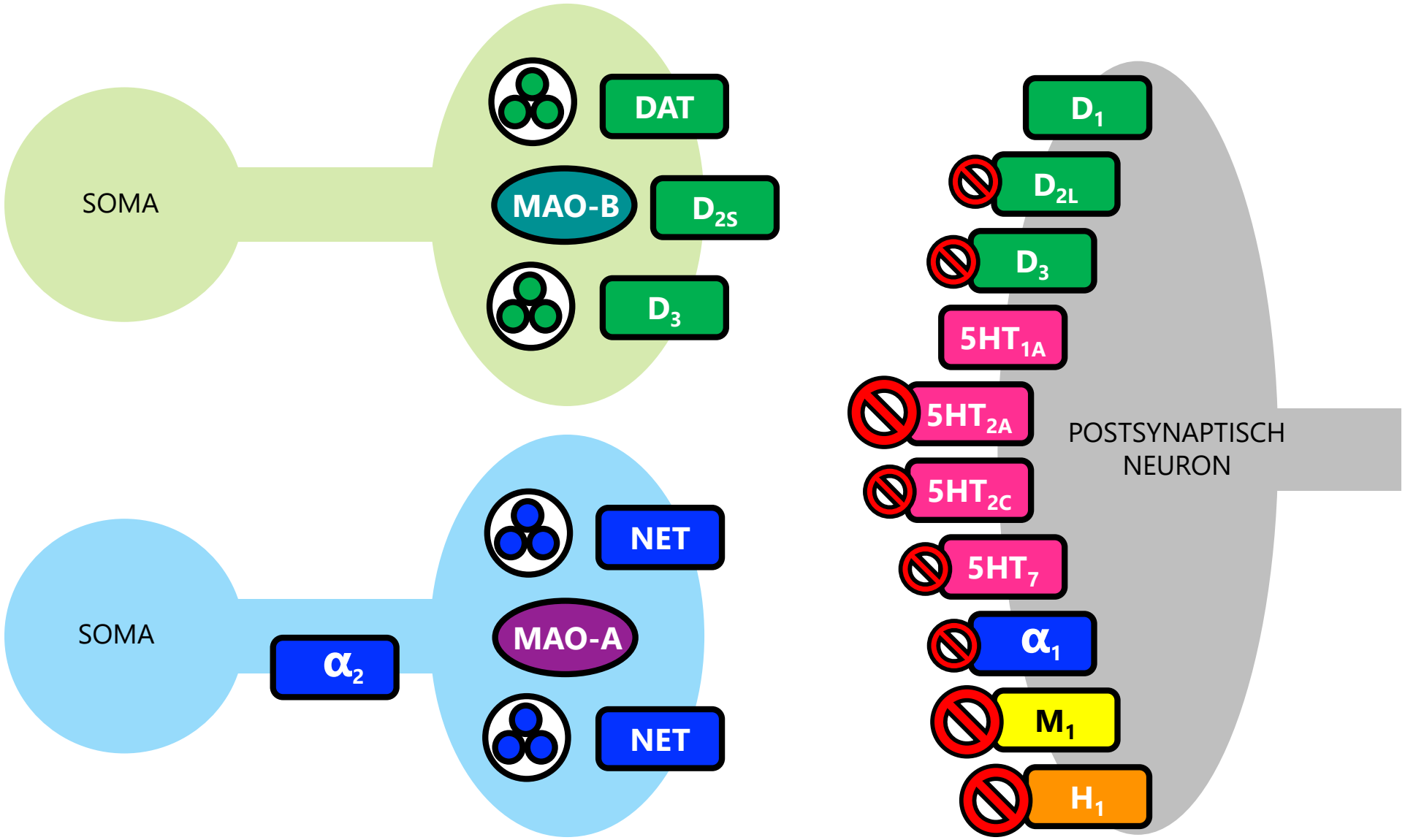
2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

World Psychiatry 2019;18:53–66)
Diabetes Obes Metab. 2019;21:293–302.

KLINISCHE PROFIELEN
Werkingsmechanisme olanzapine



INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

KLINISCHE PROFIELEN
Olanzapine

INDICATIES
Psychose, manische episode
Bipolaire depressie (off-label) (i.c.m. fluoxetine)
Diverse off-label indicaties

VOORDELEN
Werkzamer dan andere antipsychotica
Mogelijk effect op negatieve symptomen
Beschikbaar als depotpreparaat

NADELEN
Zeer ongunstig metabool profiel
Veel gewichtstoename
Sederend

INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

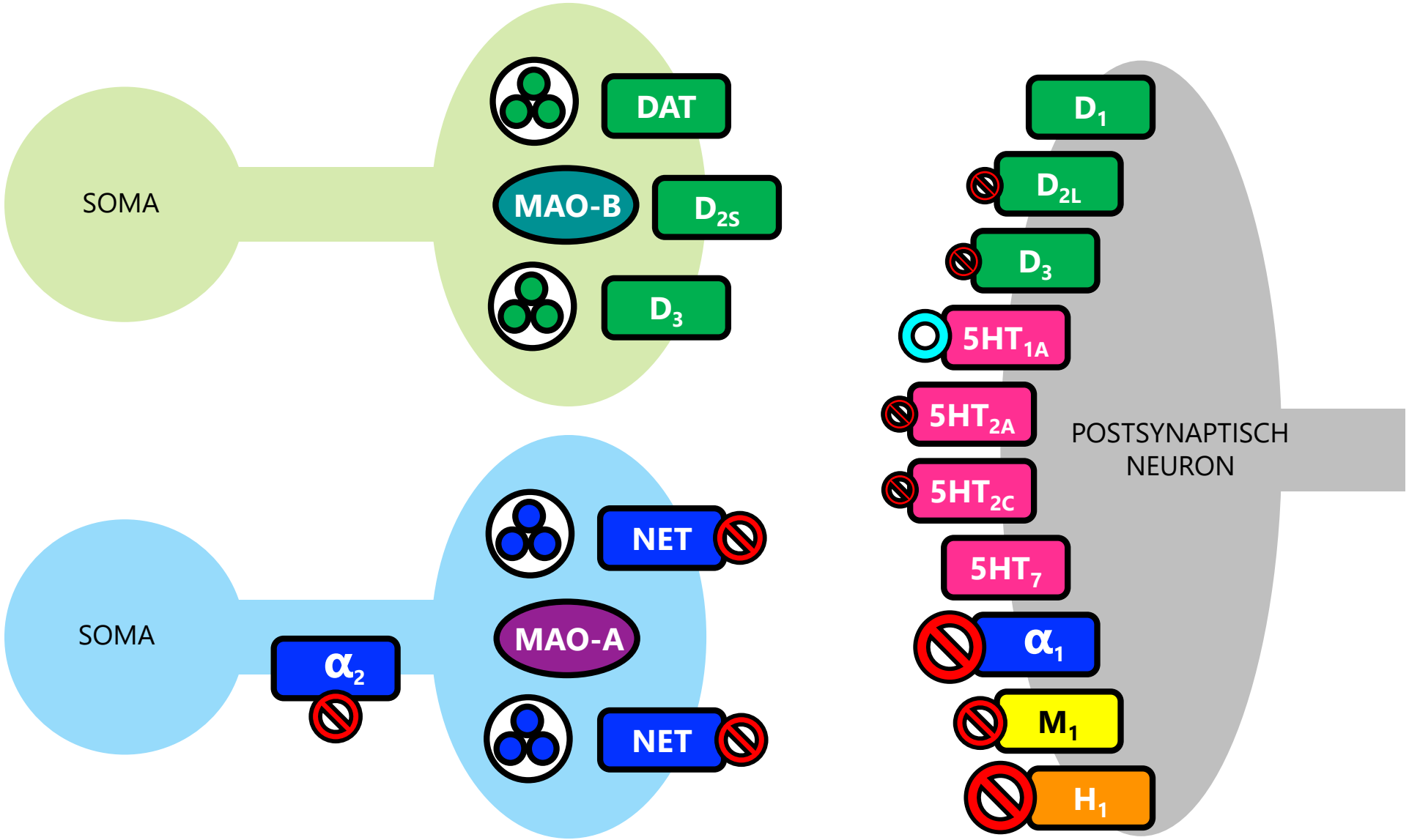
2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

Lancet 2019; 394: 939 – 951
Lancet 2009; 373: 31-41.
NEJM 2005;353:1209–23
Am J Psych 2006;163:600-22
Cochrane Dat Syst Rev. 2010. CD006654

KLINISCHE PROFIELEN
Werkingsmechanisme quetiapine



INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

KLINISCHE PROFIELEN
Quetiapine

INDICATIES
Schizofranie, manie, bipolaire depressie
Add-on bij therapieresistente depressie
Diverse off-label indicaties (bijv. TR-OCS)

VOORDELEN
Farmacologisch antidepressief effect
Weinig extrapiramidale bijwerkingen
Mogelijk effect op negatieve symptomen

NADELEN
Vaak minder werkzaam t.o.v. andere antipsychotica
Ongunstig metabool profiel & sedatie
Hoog risico orthostase

INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

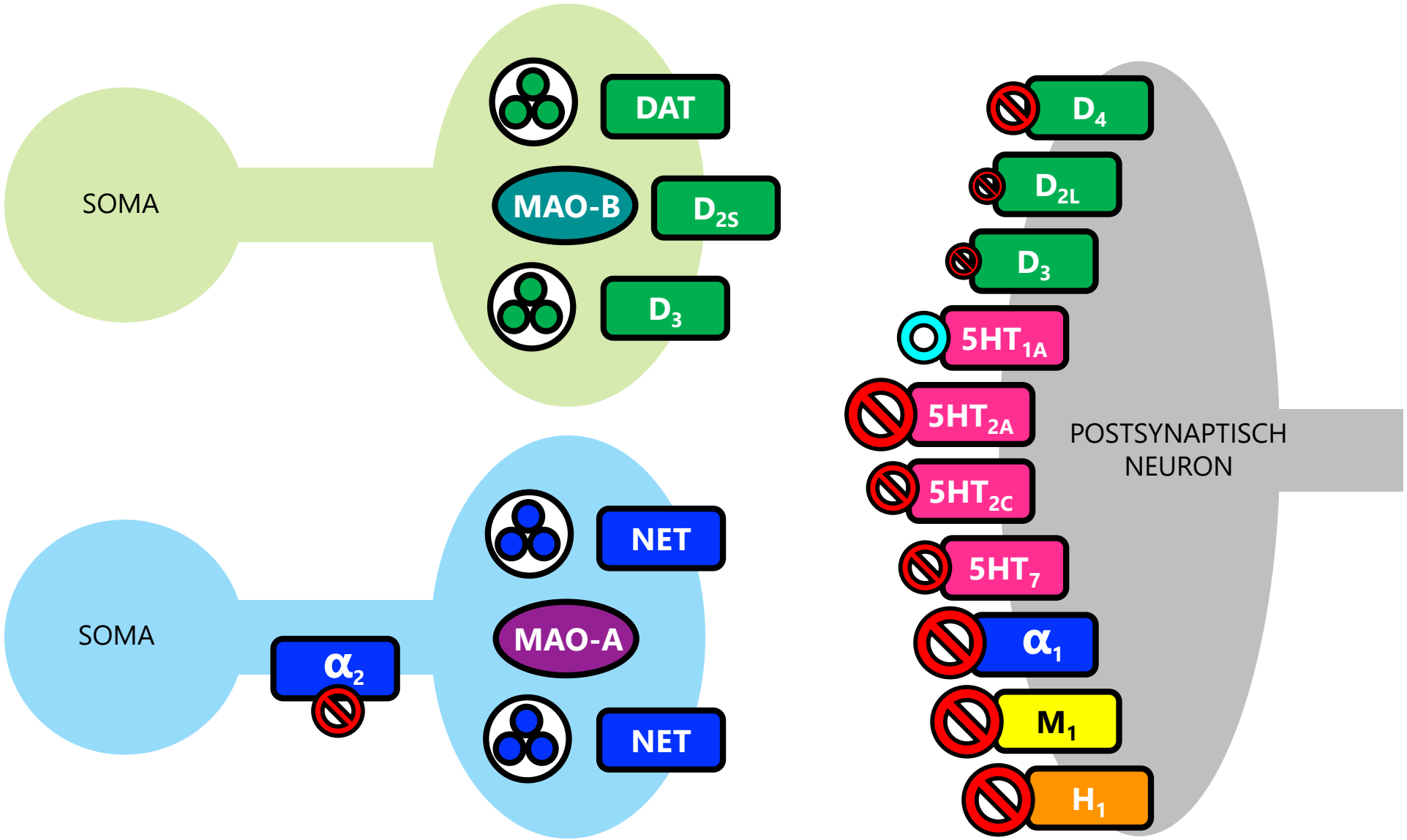
2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

Lancet 2019; 394: 939 – 951
Lancet 2009; 373: 31-41.
Cochrane Dat Syst Rev. 2010. CD006654
Cochrane Dat Syst Rev. 2013. CD006625

KLINISCHE PROFIELEN
Werkingsmechanisme clozapine



INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

KLINISCHE PROFIELEN
Clozapine

INDICATIES
Refractaire patiënten (meest effectief en werkzaam)
1e keuze bij Morbus Parkinson
Off-label: delier, psychotische depressie, agressie

VOORDELEN
Suïcidepreventief
Weinig EPS en zeer laag risico op tardieve dyskinesie
Gunstig effect op negatieve symptomen & agressie

NADELEN
Zeer ongunstig metabool profiel & sterk sederend
Agranulocytose waarvoor vereiste monitoring
Ileus, sialorroe, myocarditis, insulten

INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

Lancet 2009; 373: 31-41.
Lancet 2019; 394: 939 - 951
CNS Drugs 2017; 31:1083–1091
Br J Psych 2016; 209(5), 385-392.
Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie 2012

KLINISCHE PROFIELEN

Intercollegiaal overleg break-out rooms – casus 6 – acathisie

CASUS 1 – Flupentixol en acathisie bij aripiprazol

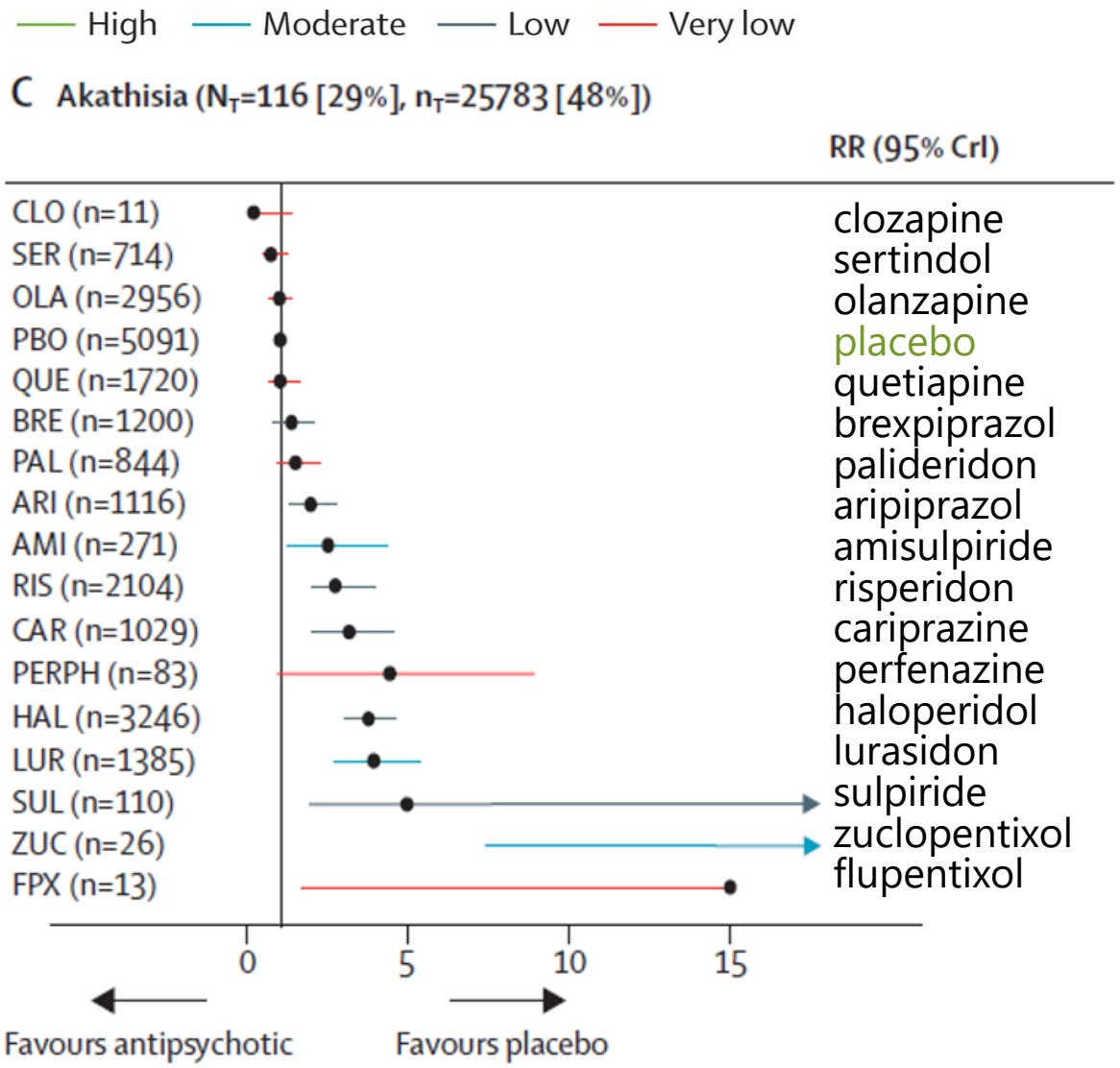
Een 41-jarige patiënt met een schizoaffectieve stoornis klaagt over gynaecomastie sinds de start van flupentixol 3mg 3dd. Er blijkt sprake te zijn van een forse hyperprolactinemie. Hierop wordt aripiprazol 5mg aan de medicatie toegevoegd. De prolactinespiegel daalt, maar is nog steeds verhoogd.

A) Is het optreden van hyperprolactinemie logisch bij flupentixol?
B) Is verdere verhoging van aripiprazol een optie om de prolactinespiegel verder te doen dalen?
C) Is er hierbij een risico op het ontstaan van parkinsonisme?

Helaas verdraagt de patiënt de toevoeging van aripiprazol niet, omdat hij erg last krijgt van acathisie. De patiënt wil per se de flupentixol blijven gebruiken omdat deze ook een goed effect heeft op zijn depressieve stemming.

D) Is dosisverlaging een optie?
E) Zijn er nog andere medicamenteuze interventies te bedenken?

KLINISCHE PROFIELEN
Acathisie



INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

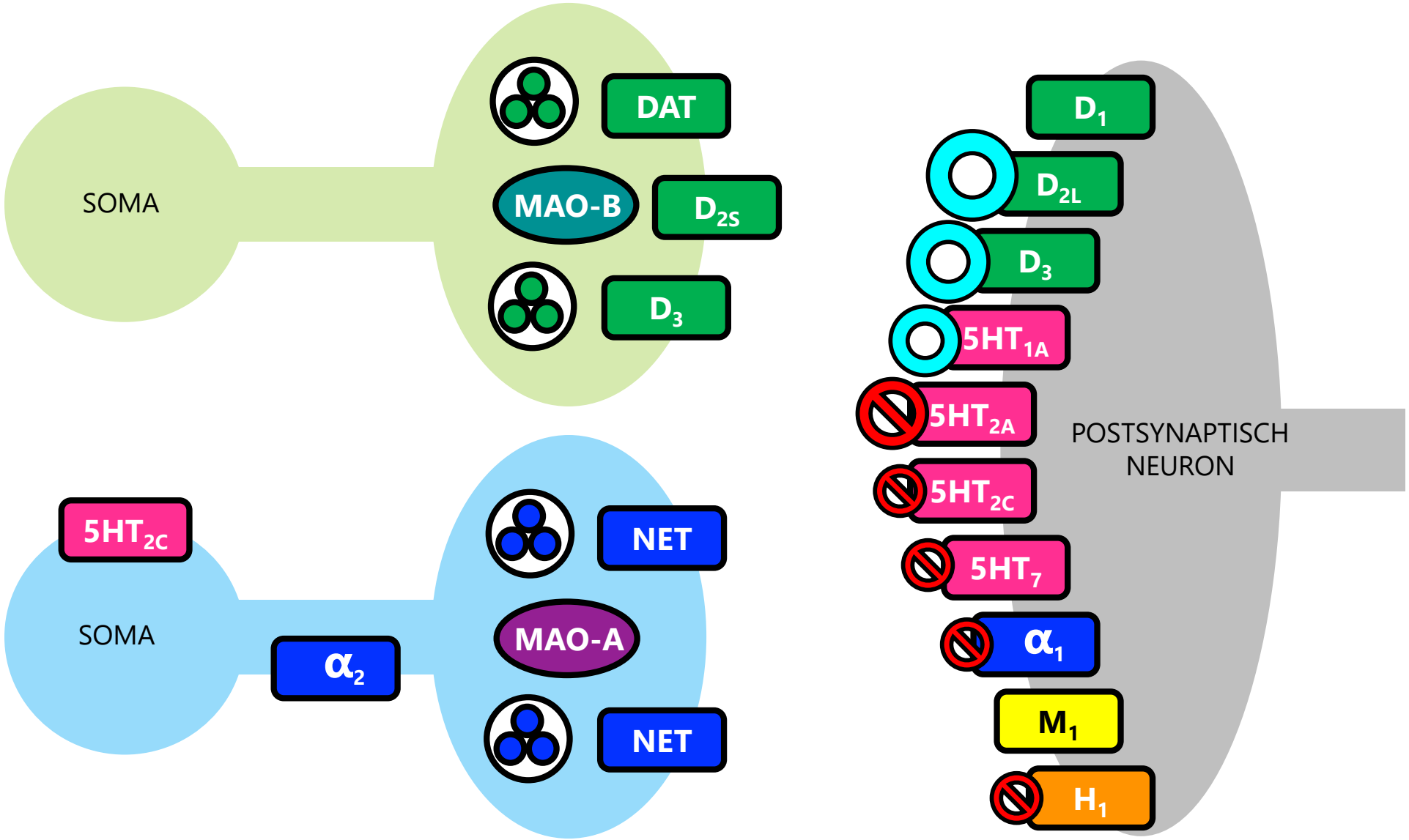
2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

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

KLINISCHE PROFIELEN
Werkingsmechanisme aripiprazol



INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

KLINISCHE PROFIELEN
Aripiprazol

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

VOORDELEN
Metabool gunstig
Geen hyperprolactinemie/weinig seksuele disfunctie
Beschikbaar als depot

NADELEN
Zelden parkinsonisme, wel acathisie
Zorgvuldig switchen
Agitatie, rusteloosheid, angst

INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

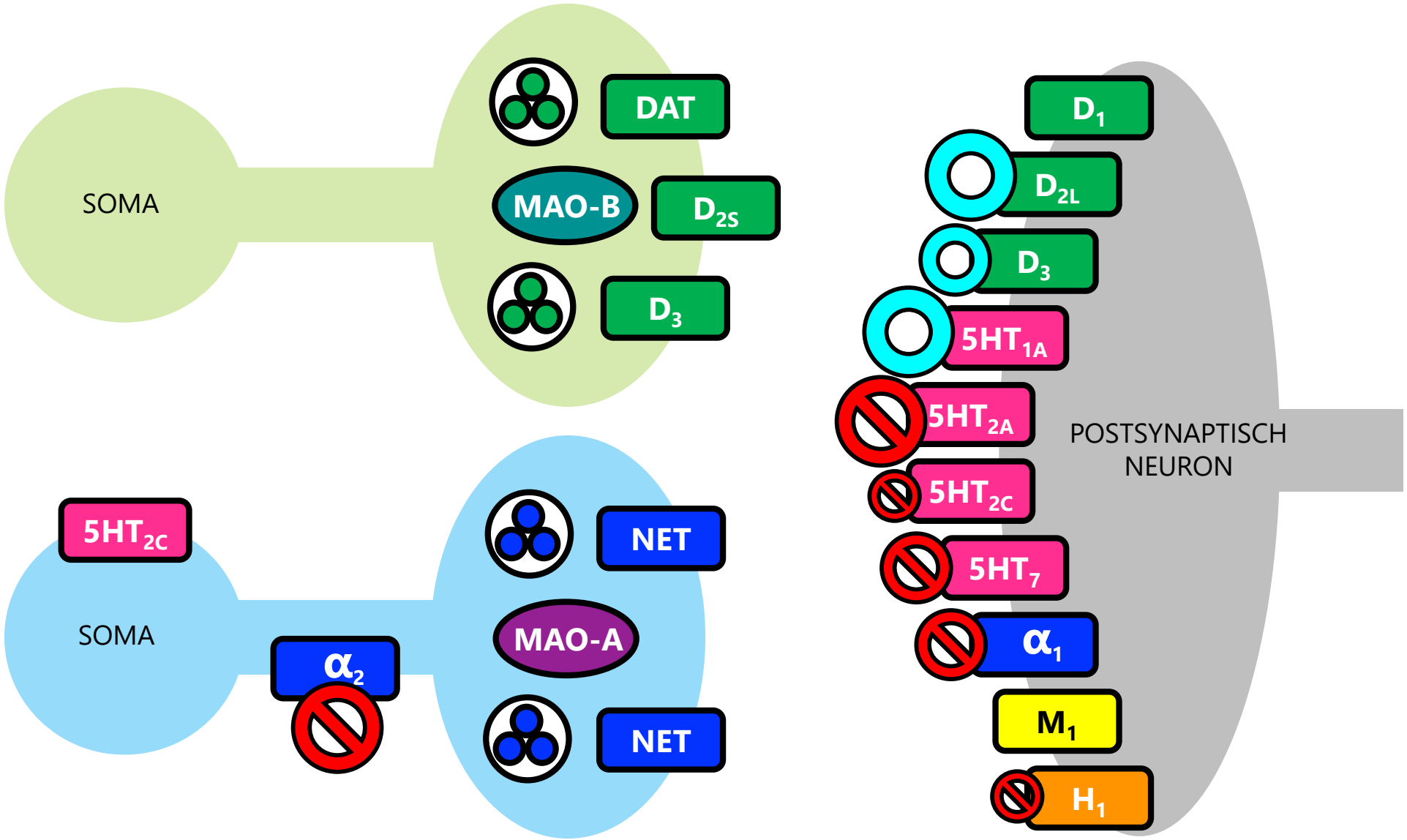
2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

. Lancet 2019; 394: 939 - 951
J Psychiatr Res. 2015; 62:38-47.
Cochrane Dat Syst Rev. 2014. CD006569

KLINISCHE PROFIELEN
Werkingsmechanisme brexpiprazol



INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

KLINISCHE PROFIELEN
Brexpiprazol

INDICATIES
Schizofrenie
Add-on bij therapieresistente depressie (off-label)

VOORDELEN
Weinig acathisie (op placeboniveau)
Geen hyperprolactinemie/weinig seksuele disfunctie
Geen QT-verlenging & metabool gunstig

NADELEN
Niet als depot beschikbaar
Duur (nog in patent)
Relatief weinig ervaring mee in Nederland

INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

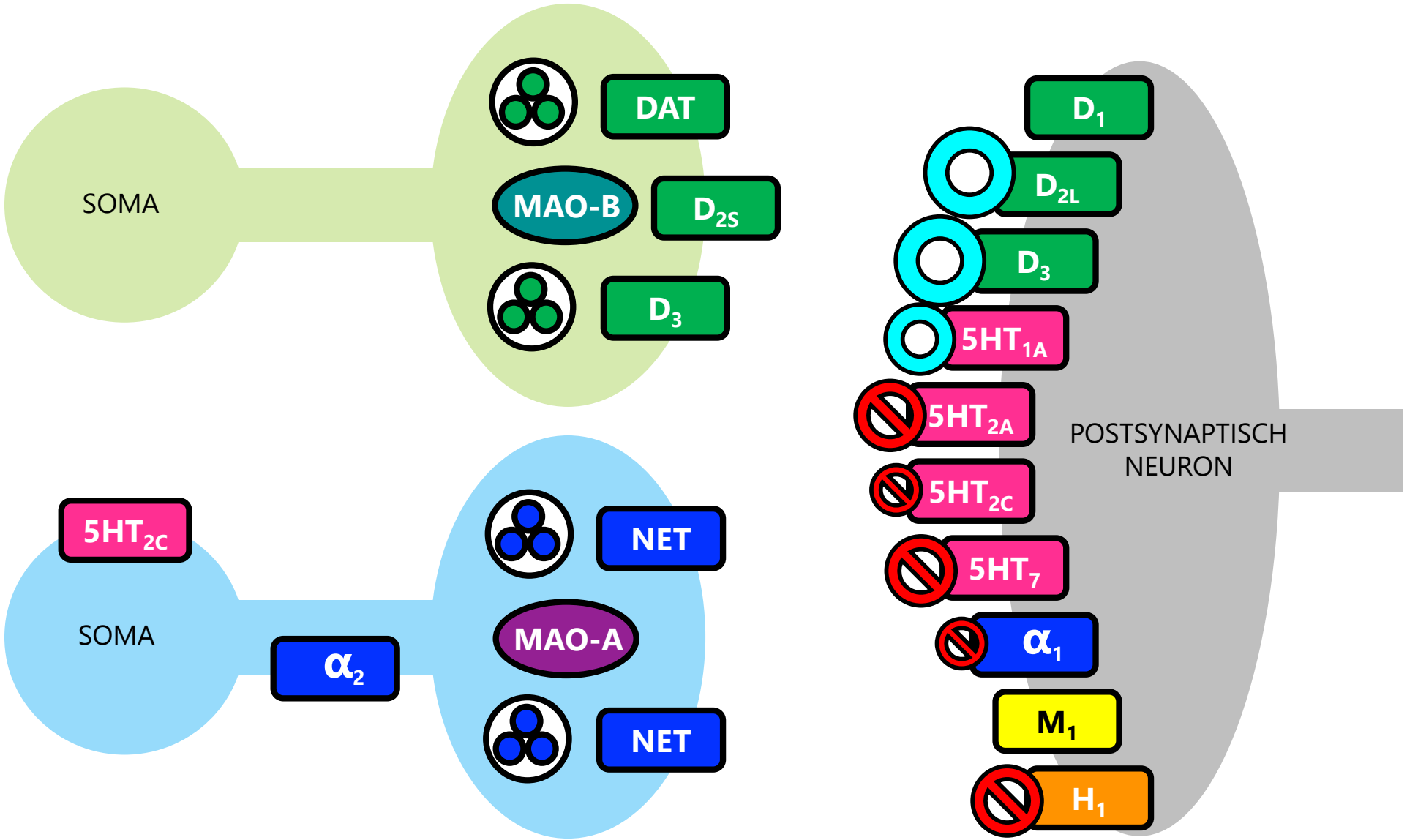
2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

CNS Spectr. 2018 Oct 11:1-11
Int Clin Psychopharmacol. 2016 Jul;31(4):192-201
Int J Clin Pract. 2015, 69, 11, 1211–1220

KLINISCHE PROFIELEN
Werkingsmechanisme cariprazine



INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

KLINISCHE PROFIELEN
Cariprazine

INDICATIES
Schizofrenie
Manie (off-label)

VOORDELEN
Weinig sedatie & slaperigheid
Geen hyperprolactinemie
Lange t1/2 (gunstig bij therapie-ontrouw?)

NADELEN
Hoogste acathisie-risico binnen de TGA
Duur (nog in patent)
Niet als depot beschikbaar & weinig ervaring mee

INHOUD

Inleiding

1e generatie AP

2e generatie AP dons

2e generatie AP pines

3e generatie AP

Clin Psychopharmacol2017;37: 138–147
Eur Arch Psych Clin Neurosci. 2018 Oct;268(7):625-639
Ther Adv Psychopharmacol 2017, 7(1) 29–41

AFSLUITING

Dank voor de aandacht!

EMAIL: c.f.ebbelaar@uu.nl