



Farmant - Back to Basics Centraal zenuwstelsel

Antipsychotica

Prof. Dr. Apr. G. De Meyer
Laboratorium voor Farmacologie

Universiteit Antwerpen



Antipsychotica

- Antipsychotica = neuroleptica
 - Neurolepsie
 - Psychomotorische vertraging
 - Emotionele berusting
- Psychosen
 - Schizofrenie
 - Manisch-depressieve psychose
 - Organische psychosen (< hersenletsels, alcoholisme)

Universiteit Antwerpen

2



Schizofrenie

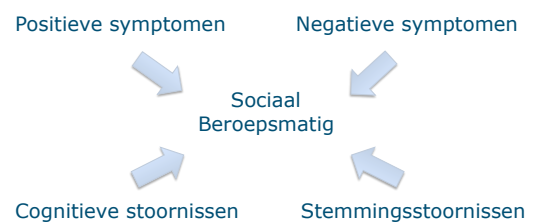
- Prevalentie: 0.5 – 1.0 % van de bevolking
- Aanvang
 - Positieve symptomen bij oudere adolescenten / jong volwassenen
 - Aspecten van cognitieve deficits zijn al vroeger detecteerbaar
- Ziekteverschijnselen
 - Minstens 6 maanden, waaronder acute fase van minimaal 1 maand
 - Functioneren is sterk gedaald
- Comorbiditeit
 - Depressie: 30-50%
 - Misbruik van (genees)middelen: 50%
 - Zelfdoding: 5-10 %

Universiteit Antwerpen

3



Schizofrenie: een ziekte met verschillende aspecten



Universiteit Antwerpen

4

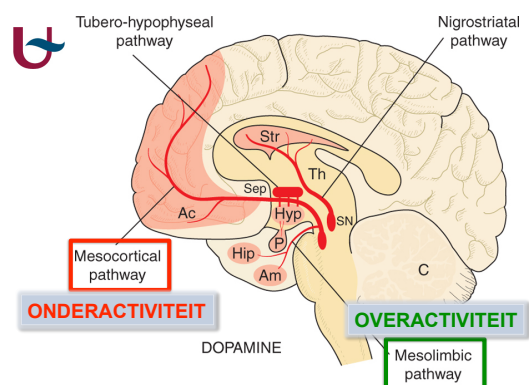


Schizofrenie: een ziekte met verschillende aspecten

- **OVERACTIVITEIT** van dopaminerge neuronen in de mesolimbische banen
→ **POSITIEVE SYMPTOMEN**
- **ONDERACTIVITEIT** van dopaminerge neuronen in de mesocorticale banen
→ **NEGATIEVE en COGNITIEVE SYMPTOMEN**
 - Dorsolaterale prefrontale cortex (DLFPC): negatieve / cognitieve symptomen
 - Ventromediale prefrontale cortex (VMPFC): negatieve / affectieve symptomen

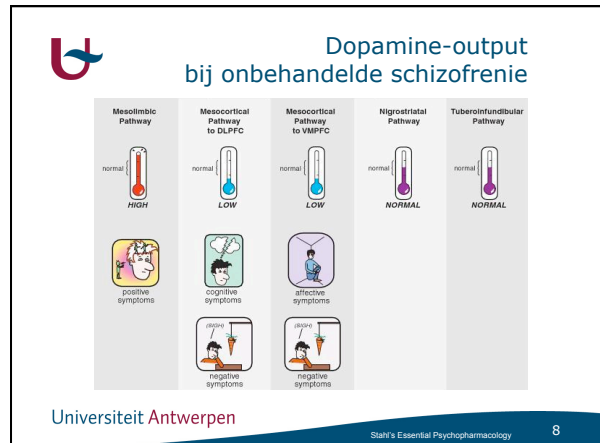
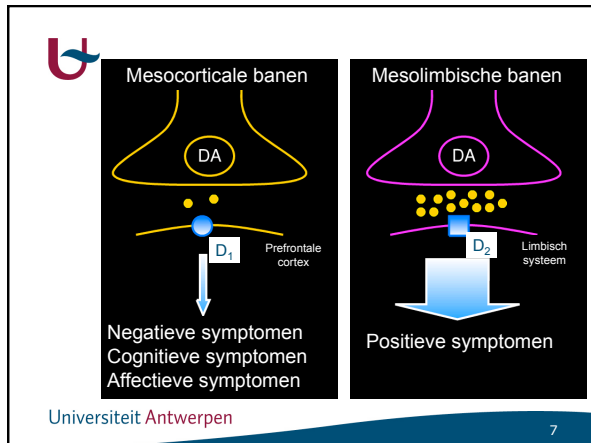
Universiteit Antwerpen

5



Universiteit Antwerpen

6



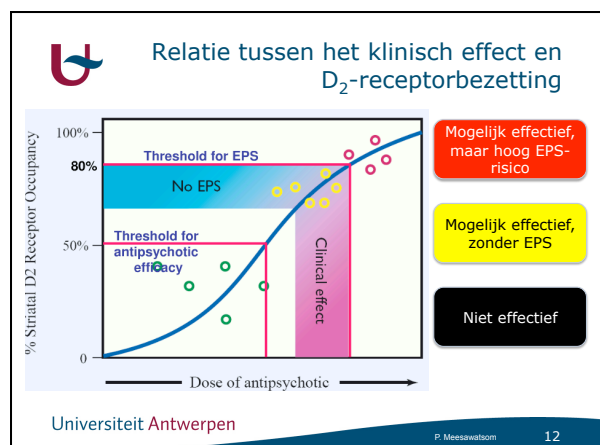
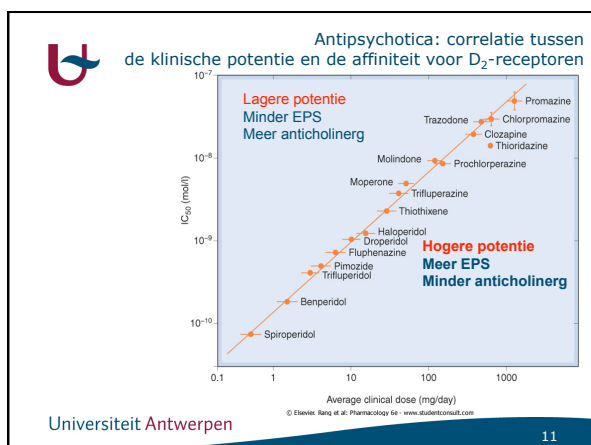
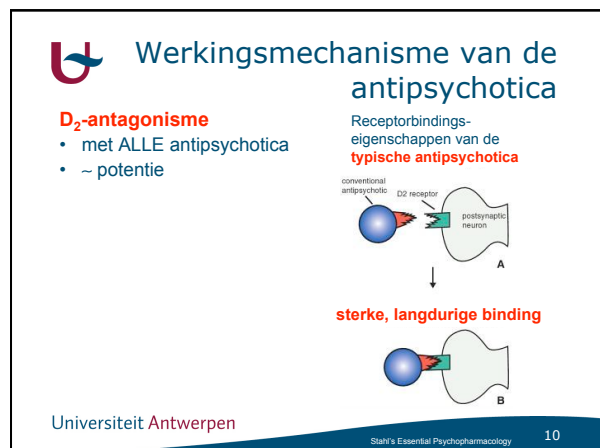
Antipsychotica: tijdlijn

“Typical Antipsychotics”

1955 1975

- Effect op positieve symptomen >>> negatieve symptomen
- EPS (o.a. parkinsonisme) en anticholinerge effecten: slechte therapietrouw
- Tardieve dyskinesie bij chronisch gebruik

Universiteit Antwerpen





Typische antipsychotica

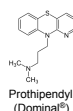
- Fenothiazinen
 - (Piperazinederivaten; vb. flufenazine)
 - Dimethylaminoalkylderivaten; vb. levomepromazine
 - (Piperidinederivaten; vb. thioridazine)
- Thioxanthenen vb. flupentixol
- Butyrofenonen vb. haloperidol
- Difenylpiperidinen vb. pimozide



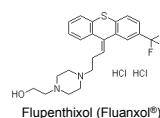
Typische antipsychotica



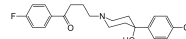
Levomepromazine
(Nozinan®)



Prothipendyl
(Dominal®)

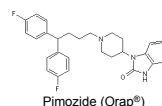


Flupentixol (Fluanxol®)



Haloperidol (Haldol®)

Butyrofenonen



Pimozide (Orap®)

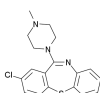
Fenothiazinen

Difenylpiperidinen



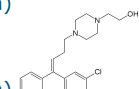
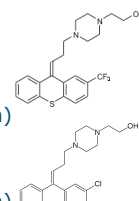
Fenothiazinen

- Dimethylaminoalkyl zijketen
 - **Levomepromazine (Nozinan®)** :
 - sedatief, hypotensief
 - (bijna) niet meer als antipsychoticum
 - wel als adjuvans bij matige tot ernstige pijn
 - **Prothipendyl (Dominal®)** :
 - vooral tegen agressiviteit
- **Clotiapine (Etumine)**:
 - dibenzothiazepine met de eigenschappen van de fenothiazines



Thioxanthenen

- Sterk antipsychotisch, EPS
- **Flupentixol (Fluanxol)**
 - Tabletten, druppels
 - Depot i.m. (decanoaat; 2-4 weken)
- **Zuclopenthixol (Clopixol)**
 - Tabletten, druppels
 - Depot i.m. (decanoaat; 2-4 weken)
 - Acutard i.m. (acetaat, 2-3 dagen; zeer nuttig bij delieren)



Butyrofenonen

- Sterk antipsychotisch ('high potency')
- EPS
- minder sedatief
- minder orthostatische hypotensie
- bij lage dosis zijn nevenwerkingen acceptabel



Butyrofenonen

- **Haloperidol (Haldol)**
 - tabletten, druppels, i.v./i.m., depot i.m. (decanoaat)
- **Bromperidol (Impromen)**
 - tabletten, druppels, depot i.m. (decanoaat)
- **Benperidol (Frenactil)** : druppels
- **Droperidol (Dehydrobenzperidol)** : i.v., i.m.
 - Acute opwindingsstoestanden
 - Neurolept-analgesie (met fentanyl) bij b.v. bronchoscopie
 - Anti-emeticum
 - Verlenging QT-interval
- **Pipamperon (Dipiperon)**
 - sterke 5-HT₂-antagonist
 - 15x hogere affiniteit voor D₄ dan voor D₂-receptoren
 - sterk α₁-blokkerend
 - kan omgekeerd dag – nachtritme verbeteren
 - tabletten en druppels
- **Melperon (Buronil)**



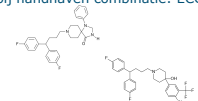
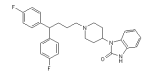
Haloperidol (Haldol)

- **Indicaties**
 - Psychosen
 - Delier bij ouderen (lage dosis)
 - Braken en braken als bijwerking van opioïden
 - Hik
 - Als adjuvans bij matige tot ernstige pijn
- **Dosis beperken !**
- **Interacties :**
 - CYP2D6-remmers
 - Enzyminductoren



Difenylpiperidinen

- Sterk antipsychotisch ('high potency')
- EPS
- Minder sedatief, minder orthostatische hypotensie
- **Pimozide (Orap)**
 - Cave verlenging QT-interval !!!
 - Interactie met andere QT-verlengende middelen
 - o.a. klasse Ia en III antiarritmica, chloroquine, diverse antipsychotica, cisapride, lithium, diverse macroliden (bv. erytromycine), chinolonen (bv. moxifloxacin)
 - Cave interacties met CYP3A4-remmers
 - Niet gebruiken met zeer sterke of sterke CYP3A4-remmers
 - Bij handhaven matig sterke of zwakke CYP3A4-remmer: ECG vanaf pimozide > 4 mg/dag
 - SSRI: pimozide ↑, QT-interval ↑; bij handhaven combinatie: ECG indien pimozide > 4 mg/dag
- **Fluspirileen (Imap)** : 1x/week
- **Penfluridol (Semap)** : 1x/week

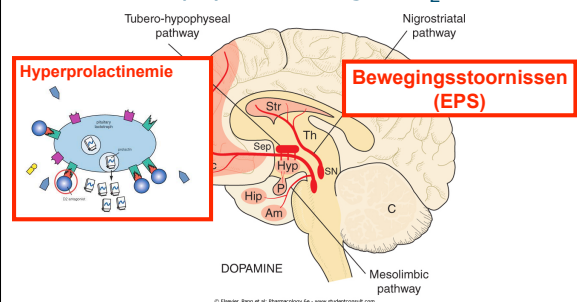


Therapeutische effecten van D₂-receptorblokkade

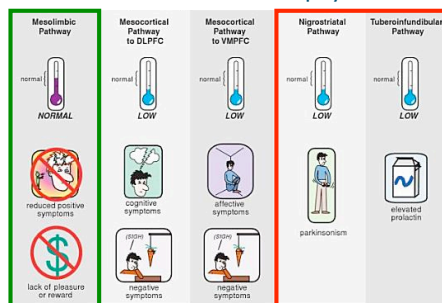
- **Verbetering van:**
 - Positieve symptomen
 - Manische symptomen
 - Agressief gedrag
- **Anti-emetisch effect**



Neveneffecten van typische antipsychotica t.g.v. D₂-blokkade



Dopamine-output na behandeling van schizofrenie met een klassiek antipsychoticum



Neveneffecten van typische antipsychotica t.g.v. D₂-blokkade

Bewegingsstoornissen (EPS)

- **Acute**
 - Acute dystonie (spierspasmen: gezicht, nek, rug): max. risico na 1-5 dagen
 - Parkinsonisme (tremor, rigor, bradykinesie)
 - Acathisie
- **Late**
 - Tardieve dyskinesie
 - Hyperkinesie (gezicht, tong)
 - Choreatische bewegingen (extremiteten)

Acute dystonie

Universiteit Antwerpen

25

Tardieve dyskinesie

- Laattijdig EPS
- Bij 20 % van de patiënten
- Abnormale bewegingen
 - Linguale-faciale hyperkinesie
 - Bewegingen van nek en romp / axiale hyperkinesie
 - Choreatische bewegingen van de extremiteiten

Langdurige D₂-blokkade
→ opregulatie van D₂-receptoren
in nigro-striatale banen → TD

Universiteit Antwerpen

26

Neveneffecten van typische antipsychotica t.g.v. D₂-blokkade

Symptomen van hyperprolactinemie

VROUW

- Galactorree
- Oligo- of amenorree
- Seksuele disfunctie: libidoveranderingen

MAN

- Gynaecomastie
- Seksuele disfunctie:
 - Libidoveranderingen
 - Erectiele disfunctie
 - Ejaculatoire disfunctie

Universiteit Antwerpen

27

Andere nevenwerkingen van de typische antipsychotica

Blokkeren van andere receptoren

- **α-receptoren**
orthostatische hypotensie, duizeligheid, syncope
- **M-receptoren**
droge mond, troebel zicht, obstipatie, urineretentie
- **H₁-receptoren**
Sedatie, gewichtstoename

Universiteit Antwerpen

28

Andere nevenwerkingen van de typische antipsychotica

zijketen

antipsychoticum (fenothiazine)

α-blokker

M-antagonist

H₁-antagonist

Universiteit Antwerpen

29

Typische antipsychotica

	Anti- psychotisch	EPS	Opmerkingen
Fenothiazinen (piperazine)	+++	+++	
Fenothiazinen (dimethylaminoalkyl)	++	++	Sedatief Hypotensief
Fenothiazinen (piperidine)	++	+	Sedatief Anticholinerg
Thioxanthenen	+++	+++	
Butyrofenonen	+++	+++	Minder sedatief
Difenylpiperidinen			Minder orthost. hypotensie

Universiteit Antwerpen

30

Typische antipsychotica - Nevenwerkingen

Nevenwerking	Predispositie	Te nemen maatregelen
Parkinsonisme	Dosis-afhankelijk	Dosis verlagen of Atypisch antipsychoticum
Acute dystonie	Jonge mannen Dosisverandering	Parasympatholyticum (eerst i.m. (b.v. promethazine), dan oraal, afbouwen)
Acute acathisie	Gelijktijdige angst Dosis-afhankelijk	Dosis verlagen Benzodiazepine Beta-blokker Ander soort antipsychoticum
Tardieve dyskinesie	Oudere vrouwen Afhankelijk van totale dosis antipsychoticum	Vooraf PREVENTIE! Dosis verlagen van antipsychoticum, aanvankelijk kunnen symptomen ↑ Geen parkinsonmiddel Geen anticholinergica Clozapine

Universiteit Antwerpen

31

Typische antipsychotica - Nevenwerkingen

Nevenwerking	Predispositie	Te nemen maatregelen
anticholinerg	Acuut hoge dosering	High potency antipsychoticum
orthostase	Dosis-afhankelijk	Hoogste dosis 's avonds
sedatie	Dosis-afhankelijk	Dosis verlagen indien mogelijk
Maligne neuroleptisch syndroom	Jonge mannen Dosisverandering	Antipsychoticum staken Koelen en hydrateren Centraal PSy lyticum (<38.5 °C) Dantroleen (> 38.5 °C) Bromocriptine (> 38.5 °C) Benzodiazepine (> 38.5 °C)
• hyperthermie • rigiditeit • rhabdomyolyse • nierfunctiestoornis		

Universiteit Antwerpen

32

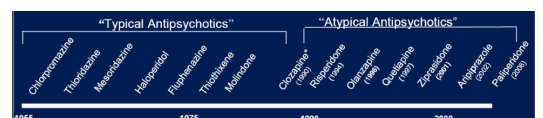
Andere nevenwerkingen van de typische antipsychotica

- Verlenging QT-interval (o.a. met fenothiazinen, haloperidol, droperidol, pimozide): cave risicofactoren
- Risico van plotse cardiale dood ↑ (klassieke en atypische, in allerlei indicaties; cave: risico QT ↑)
- **FDA-waarschuwing : verhoogde kans op beroerte en mortaliteit met ALLE antipsychotica (klassieke en atypische) bij gebruik bij demente patiënten i.v.m. gedragsstoornissen**
 - gebruik beperken, bv. voor behandeling van acute verwardheid
 - indien toch gebruikt : behandelingsduur zo kort mogelijk en dosis zo laag mogelijk
 - alternatief: gedragstherapie bij agitatie bij demente patiënten
- Fotosensibilisatie
- Verlaagde drempel voor epileptische crisis

Universiteit Antwerpen

33

Antipsychotica: tijdlijn



- Effect op positieve symptomen >>> negatieve symptomen
- EPS (o.a. parkinsonisme) en anticholinerge effecten: slechte therapietrouw
- Tardieve dyskinesie bij chronisch gebruik
- Minstens even effectief op positieve symptomen als typische, maar meer effectief op negatieve symptomen
- Lagere incidentie van EPS en anticholinerge effecten
- Veel lagere incidentie van tardieve dyskinesie
- Clozapine: bij therapieresistente
- Risico van metabole nevenw.

Universiteit Antwerpen

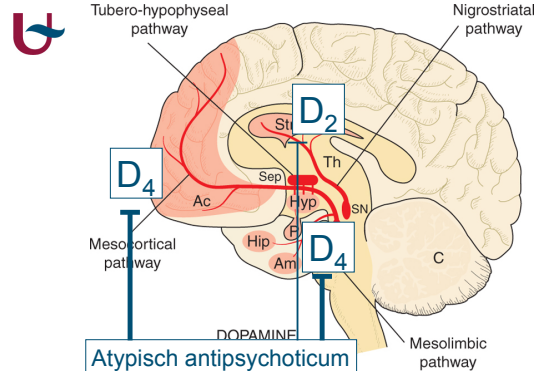
34

Atypische antipsychotica

- D₄-receptor affiniteit / verdeling over CZS
- D₂ partieel agonisme
- 5HT_{2A}-receptorantagonisme

Universiteit Antwerpen

35



Universiteit Antwerpen

36

Atypische antipsychotica

Klassiek antipsychoticum

light, long-lasting binding by conventional antipsychotics

D₂-receptorbindingseigenschappen van een atypisch antipsychoticum

D₂-partieel agonisme

Universiteit Antwerpen Stahl's Essential Psychopharmacology 37

Atypische antipsychotica

Toevoegen van 5-HT_{2A}-antagonisme

Universiteit Antwerpen Stahl's Essential Psychopharmacology 38

Serotonerge controle van dopaminevrijstelling in nigrostriatale banen

Stimulatie van 5-HT₂-receptoren → dopamine vrijstelling ↓

Effect van atypische antipsychotica

atypisch antipsychoticum

Blokkade van 5-HT₂-receptoren → dopamine vrijstelling ↑

→ D₂-blokkade tegengewerkt

extrapyramidale nevenwerkingen ↓

Effecten van atypische antipsychotica

Dopaminevrijstelling ↑ door 5-HT_{2A}-antagonisme
Hyperprolactinemie ↓

Dopaminevrijstelling ↑ door 5-HT_{2A}-antagonisme
EPS ↓

D₂-blokkade positieve symptomen ↓

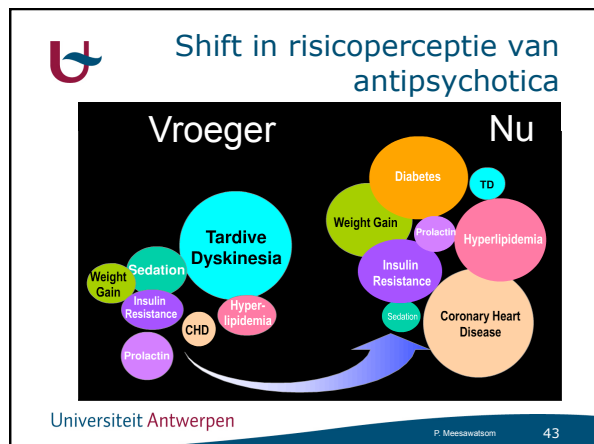
Dopaminevrijstelling ↑ door 5-HT_{2A}-antagonisme
Negatieve symptomen ↓
Cognitieve symptomen ↓
Affectieve symptomen ↓

41

Dopamine-output na behandeling van schizofrenie met een atypisch antipsychoticum

Mesolimbic Pathway	Mesocortical Pathway to DLPFC	Mesocortical Pathway to VMPFC	Nigrostriatal Pathway	Tuberoinfundibular Pathway
normal	normal	normal	normal	normal
LOW	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
reduced positive symptoms			no parkinsonism	no elevated prolactin
lack of pleasure or reward				

Universiteit Antwerpen Stahl's Essential Psychopharmacology 42



Effecten van neuroreceptorblokkade

Antagonisme	
D₂	Antipsychotisch Antimanisch Anti-agressie EPS Hyperprolactinemie
5-HT_{2A}	Slaperigheid Seksuele disfunctie ↓ EPS ↓
5-HT_{2C}	Eetlust ↑ Gewicht ↑ (prikkelbaarheid ↓)

Universiteit Antwerpen

44

Effecten van neuroreceptorblokkade

Antagonisme	
α₁	Orthostatische hypotensie Duizeligheid Syncope Nasale congestie
α₂	Antidepressief Verhoogde alertheid Verhoogde bloeddruk
H₁	Sedatie Gewichtstoename

Universiteit Antwerpen

45

Effecten van neuroreceptorblokkade

Antagonisme	
M₁ (centraal)	Geheugenstoornissen Delier Verwardheid Sedatie Anti-EPS
M₂, M₃ (perifeer)	Troebel zicht Aanval of verergering van nauwe hoek glaucoom Droge mond Tachycardie Constipatie Urineretentie Interferentie met de vrijstelling van insuline door de pancreas

Universiteit Antwerpen

46

Receptoraffiniteit van enkele atypische antipsychotica: risico van nevenwerkingen

Receptor	HAL	CLOZ	OLAN	RIS	QUET	ZIP	ARI
D ₂	0.7	126	11	4	160	5	0.45 (partial)
5-HT _{1A}	2600	875	>7100	210	>830	3	4.4 (partial)
5-HT _{2A}	45	16	4	0.5	295	0.4	3.4
5-HT _{2C}	1500	16	23	25	1500	1	15
α ₁	6	7	19	0.7	7	10	57
α ₂	360	8	230	3	87	-	-
H ₁	440	6	7	20	11	47	61
M ₁	>1500	1.9	1.9	>10,000	120	>1,000	>10,000

EPS en hyperprolactinemie
 Orthostatische hypotensie
 Sedatie en gewichtstoename
 Anticholinerge effecten

K_i (nM)

Universiteit Antwerpen

Naar Clin Ther 2004; 26: 649-666 47

Receptoraffiniteit van enkele atypische antipsychotica: potentiële voordelen

Receptor	HAL	CLOZ	OLAN	RIS	QUET	ZIP	ARI
D ₂	0.7	126	11	4	160	5	0.45 (partial)
5-HT _{1A}	2600	875	>7100	210	>830	3	4.4 (partial)
5-HT _{2A}	45	16	4	0.5	295	0.4	3.4
5-HT _{2C}	1500	16	23	25	1500	1	15
α ₁	6	7	19	0.7	7	10	57
α ₂	360	8	230	3	87	-	-
H ₁	440	6	7	20	11	47	61
M ₁	>1500	1.9	1.9	>10,000	120	>1,000	>10,000

Behandeling psychosen bij ziekte van Parkinson
 Beperkt EPS-risico
 Sedatie
 Bij BPSP, autisme

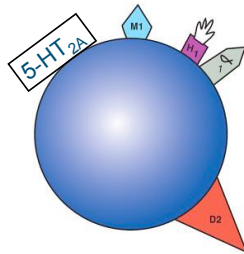
K_i (nM)

Universiteit Antwerpen

Naar Clin Ther 2004; 26: 649-666 48

Welke receptoren mediëren sedatie ?

Antagonisme van :



Universiteit Antwerpen

Stahl's Essential Psychopharmacology

49

Sedatie door antipsychotica

Receptor	HAL	CLOZ	RIS	OLAN	QUET	ZIP	ARI
D ₁	210	85	460	31	455	525	265
D ₂	0.7	126	4	11	160	5	0.45 (partial)
D ₃	2	473	10	49	340	7	0.8
D ₄	3	35	9	27	1600	32	44
5-HT _{1A}	2600	875	210	>7100	>830	3	4.4 (partial)
5-HT _{2A}	45	16	0.5	4	295	0.4	3.4
5-HT _{2C}	1500	16	25	23	1500	1	15
α ₁	6	7	0.7	19	7	10	57
α ₂	360	8	3	230	87	—	—
H ₁	440	6	20	7	11	47	61
M ₁	>1500	1.9	>10,000	1.9	120	>1,000	>10,000

Cave: clozapine en olanzapine

K_i (nM)

Universiteit Antwerpen

Naar Clin Ther 2004; 26: 649-666

50

Obesitas en metabool syndroom

- Niet iedereen neemt in gewicht toe
 - Moeilijk te voorspellen; multifactorieel
- Niet-dosisgerelateerd
- Begint in de eerste weken
- Plateau na 3 à 12 maanden

Universiteit Antwerpen

51

Hyperglykemie en diabetes mellitus door atypische antipsychotica

- Onafhankelijk van eventuele gewichtstoename of familiale antecedenten van diabetes
- Voordelen van behandeling met atypische antipsychotica > risico's van stoppen van deze middelen
- Vooral bij clozapine en olanzapine gerapporteerd
- Ook kans op TG ↑

Universiteit Antwerpen

52

Atypische antipsychotica en metabole stoornissen

Drug	Weight gain	Risk for diabetes	Worsening lipid profile
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Risperidone	++	D	D
Quetiapine	++	D	D
Aripiprazole*	+/-	-	-
Ziprasidone*	+/-	-	-

+ = increase effect; - = no effect; D = discrepant results.

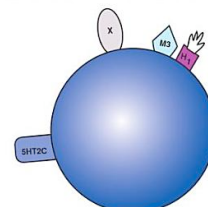
*Newer drugs with limited long-term data.

Universiteit Antwerpen

Clin Psy 2007; 68 (Suppl 7):27-33

53

Welke receptoren mediëren het (cardio)metabool risico ?



Universiteit Antwerpen

Stahl's Essential Psychopharmacology

54

Mechanismen van gewichtstoename en metabole stoornissen door antipsychotica

**H₁-antagonisme
5-HT_{2C}-antagonisme
Eetlust ↑**

Universiteit Antwerpen

Froguel P, Bakemore A. New Engl J Med. 2008;359:891-893 55

Mechanismen van gewichtstoename en metabole stoornissen door antipsychotica

Receptor	HAL	CLOZ	RIS	OLAN	QUET	ZIP	ARI
D ₁	210	85	460	31	455	525	265
D ₂	0.7	126	4	11	160	5	0.45 (partial)
D ₃	2	473	10	49	340	7	0.8
D ₄	3	35	9	27	1600	32	44
5-HT _{1A}	2600	875	210	>7100	>830	3	4.4 (partial)
5-HT _{2A}	45	16	0.5	4	295	0.4	3.4
5-HT _{2C}	1500	16	25	23	1500	1	15
α ₁	6	7	0.7	19	7	10	57
α ₂	360	8	3	230	87	—	—
H ₁	440	6	20	7	11	47	61

K_i (nM)

Universiteit Antwerpen

Naar Clin Ther 2004; 26: 649-666 56

Antipsychotica met M₃-antagonisme

Universiteit Antwerpen

Sahli's Essential Psychopharmacology 57

Mechanismen van gewichtstoename en metabole stoornissen door antipsychotica

**M₃-antagonisme
vermindert de
insulinevrijstelling**

Universiteit Antwerpen

Sahli's Essential Psychopharmacology 58

Mechanismen van gewichtstoename en metabole stoornissen door antipsychotica

M₃-antagonisme: interferentie met insulinevrijstelling

M₃-antagonisme

GEEN M₃-antagonisme

Universiteit Antwerpen

Diabetes 2005; 54: 1552-1558 59

Gewichtstoename door olanzapine (Zyprexa®)

Plateau na 39 weken (10 maanden)

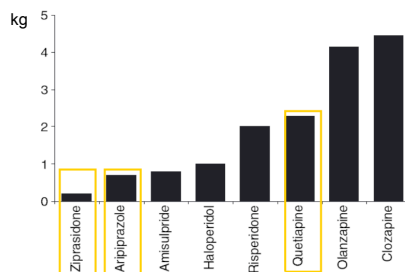
Gewichtstoename is niet dosisafhankelijk (5-20 mg olanzapine)

Universiteit Antwerpen

Kinosh et al., J Clin Psychiatry 2001; 62: 92-100 60



Gemiddelde gewichtstoename door enkele antipsychotica



Universiteit Antwerpen

CNS Drugs 2005; 19 (Suppl. 1): 1-83

61



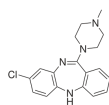
Waarom is er minder gewichtstoename met quetiapine en aripiprazol?

Quetiapine (Seroquel®) Aripiprazol (Abilify®)

- Norquetiapine remt de heropnametransporter voor noradrenaline
- Lage affiniteit voor 5-HT_{2C} en H₁

Universiteit Antwerpen

62



Clozapine

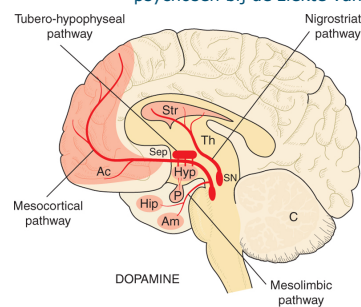
- Relatief selectieve D₄-antagonist
- Sterke antagonist van 5-HT₂, H₁, α₁, M-receptoren
 - Werking
 - Nevenwerkingen: o.a. slaperigheid, gewicht↑, anticholinerg!!
- Bij **therapieresistente** psychosen: positieve én negatieve symptomen van schizofrenie ↓; optitreren
- Nevenwerkingen: **risico van agranulocytose!!!** (bloedbeeldcontrole; keelpijn, koorts), **convulsies**, weinig extrapiramidale nevenwerkingen
- Behandeling van **geneesmiddelgeïnduceerde psychosen bij de ziekte van Parkinson**
lage dosis (starten met 6,25 mg voor de nacht; zelden > 50 mg/dag nodig)
- Interacties:
 - CYP1A2-remmers (o.a. fluvoxamine, ciproflaxacine)
 - Enzyminductoren

Universiteit Antwerpen

63



Atypische antipsychotica voor de behandeling van medicamenteus-geïnduceerde psychosen bij de ziekte van Parkinson



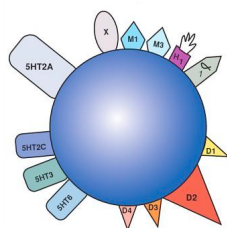
Universiteit Antwerpen

64



Olanzapine (Zyprexa®)

Antagonist van D₂, 5-HT₂, H₁, α₁, M-receptoren



Sedatie

Opvallend forse gewichtstoename
blokkade van 5-HT₂ (100x)
>>> 5-HT_{2A}-receptoren

Weinig extrapiramidale
nevenwerkingen

Interacties:
CYP1A2-remmers
(o.a. fluvoxamine, ciproflaxacine)
Enzyminductoren

Universiteit Antwerpen

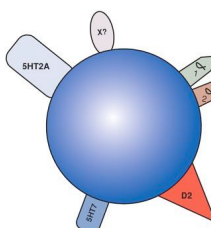
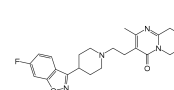
Stahl's Essential Psychopharmacology

65



Risperidon (Risperdal®)

Antagonist van D₂, 5-HT_{2A}, α₁-receptoren



Sedatie

Gewicht↑

Weinig extrapiramidale
nevenwerkingen indien < 10 mg/dag

Cave: hyperprolactinemie

Ook als Risperdal® Consta: depot
(i.m.)

Interacties:
CYP2D6-remmers
Enzyminductoren

Universiteit Antwerpen

Stahl's Essential Psychopharmacology

66

Effect van antipsychotica op de prolactinespiegel

Antipsychotic	Prolactin Response Weighted Score*	Hyperprolactinemia APA Guidelines Weighted Risk†
Haloperidol	+++	+++
Clozapine	+	0
Risperidone	+++	+++
Olanzapine	++/±	0
Quetiapine	+	0
Ziprasidone	Insufficient data	+
Aripiprazole	0	0
Paliperidone	Insufficient data	N/A

*+++ = robust elevation; ++ = moderate elevation; + = mild, transient elevation; 0 = no elevation.
†APA guidelines 2004 weighted score: +++ = frequently causes side effect at therapeutic doses; ++ = sometimes causes side effect at therapeutic doses; + = mild or occasionally causes side effect at therapeutic doses; 0 = no risk or rarely causes side effect at therapeutic dose; NA = not available.
APA indicates American Psychiatric Association.

Universiteit Antwerpen

J Clin Psychopharmacol 2007; 27: 639-681 67

Behandeling van hyperprolactinemie

Vb. Jongen, 16 jaar
R/ Risperdal (risperidon)
R/ Dostinex (cabergoline)

Universiteit Antwerpen

68

Paliperidon (Invega®)

- Actieve metaboliet van risperidon via CYP2D6
- Hoge affiniteit voor D₂, 5-HT_{2A}, (α₁) en α₂-receptoren
- Zeer lage affiniteit voor M₁ (zoals risperidon)
- Therapeutische en ongewenste effecten: vgl. risperidon
- Comprimés met vertraagde vrijstelling (Invega®):
 - Groot en niet vervormbaar
 - Eventueel intestinale obstructie bij voorbeschikte patiënten (bv. bij stenose)

Renal excretion: Approximately 60% of the dose excreted unchanged in the urine.
Hepatic metabolism: Minimal biotransformation via CYP2D6 and CYP3A4.

Universiteit Antwerpen

Expert Opin Drug Saf 2007; 6: 651-662 69

Quetiapine (Seroquel®)

Antagonist van D₂, 5-HT₂, H₁, α₁, M-receptoren
Partieel 5-HT_{1A} agonisme

Sedatie
Gewicht↑, maar geringer, want norquetiapine remt de heropnametransporter voor noradrenaline

Weinig extrapyramidale nevenwerkingen

Interacties:
CYP3A4-remmers (ook pompelmoessap)
Enzyminductoren

Universiteit Antwerpen

Stahl's Essential Psychopharmacology 70

Wat maakt een antipsychoticum atypisch?

Toevoegen van 5-HT_{2A}-antagonisme D₂ partieel agonisme

Universiteit Antwerpen

Stahl's Essential Psychopharmacology 71

Aripiprazol (Abilify®) is een partiële D₂-agonist

Maximum DA Response (%)

Drug Concentration

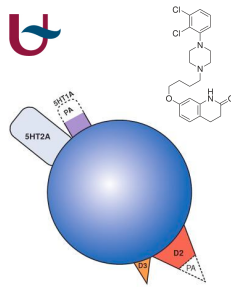
100 nM Dopamine + Aripiprazole
100 nM Dopamine + Haloperidol

Full Receptor Activity
Partial Receptor Activity (Modulated)
No Receptor Activity (Blocked)

Universiteit Antwerpen

Nair Burns et al. J Pharmacol Exp Ther. 2002; 302: 361 72

Aripiprazol

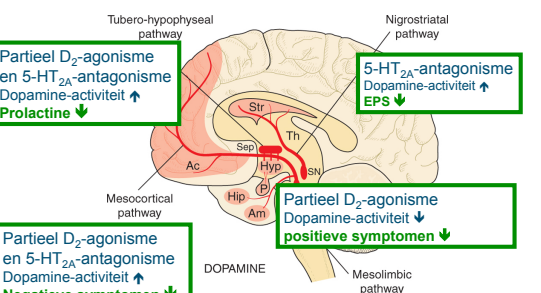


- **Partiële D₂-agonist**
 - Mesolimbisch : DA-activiteit ↓ → positieve symptomen ↓
 - Mesocorticaal : DA-activiteit ↑ → negatieve en cognitieve symptomen ↓
 - Tubero-infundibulair : DA-activiteit ↑ → prolactine ↓
- **5-HT_{2A}-antagonist**
 - Frontale cortex : DA-activiteit ↑ → negatieve (en cognitieve) symptomen ↓
 - Nigro-striataal : DA-activiteit ↑ → EPS ↓
- **Partiële 5-HT_{1A}-agonist**
 - Anti-depressief, anxiolytisch, negatieve en cognitieve symptomen ↓
- **Andere effecten**
 - **Weinig sedatief** (lage affiniteit voor H₁, α₁-receptoren; wel 5-HT_{2A}-antagonisme!)
 - **Weinig gewichtstoename** (lage affiniteit voor 5-HT_{2C} en H₁-receptoren)
 - **Weinig orthostase** (lage affiniteit voor α₁-receptoren)

Interacties
CYP2D6-remmers
CYP3A4-remmers
Enzyminductoren

Universiteit Antwerpen

Effecten van aripiprazol (Abilify®)

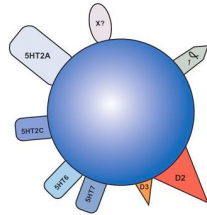


- Partiële D₂-agonisme en 5-HT_{2A}-antagonisme**
Dopamine-activiteit ↑
Prolactine ↓
- 5-HT_{2A}-antagonisme**
Dopamine-activiteit ↑
EPS ↓
- Partiële D₂-agonisme**
Dopamine-activiteit ↓
positieve symptomen ↓
- Partiële 5HT_{1A}-agonisme**
Anti-depressief, anxiolytisch
Negatieve en cognitieve symptomen ↓

Universiteit Antwerpen

Sertindol (Serdolect®)

Antagonist van D₂, 5-HT₂, α₁-receptoren



Behandeling van schizofrenie indien ten minste één ander antipsychoticum niet werd verdragen

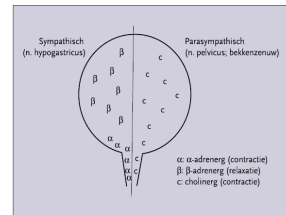
Gewicht ↑
Orthostatische hypotensie, rhinitis, verstopte neus

Risico van QT-interval ↑ !!!
Interactie met andere QT-verlengende middelen
Interactie met CYP3A4-remmers
Interactie met CYP2D6-remmers
Interactie met enzyminductoren

Universiteit Antwerpen

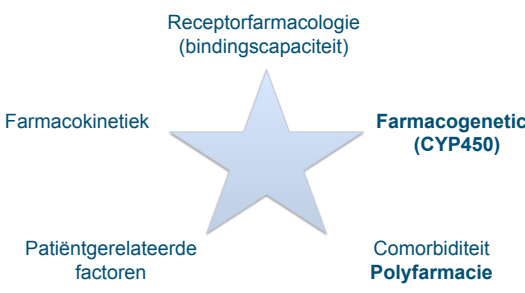
Antipsychotica zijn soms oorzaak van urine-incontinentie

- Antagonisme van α₁-receptoren
- Antagonisme van 5-HT-receptoren



Universiteit Antwerpen

Factoren die het effect van antipsychotica kunnen beïnvloeden



Universiteit Antwerpen

Antipsychotica – Interacties

- Sederende werking ↑
 - Antihistaminica, antidepressiva, slaapmiddelen, opiaten, alcohol
- Anticholinerge werking ↑
 - Farmaca met anticholinerge (neven)werking
- Tardieve dyskinesie ↑
 - Farmaca met anticholinerge (neven)werking
- Levodopa, dopamine-agonisten
 - Werking ↓
 - Psychose t.g.v. levodopa, dopamine-agonisten
 - Dosiverlaging van levodopa, dopamine-agonist
 - Atypisch antipsychoticum (clozapine of quetiapine)

Universiteit Antwerpen

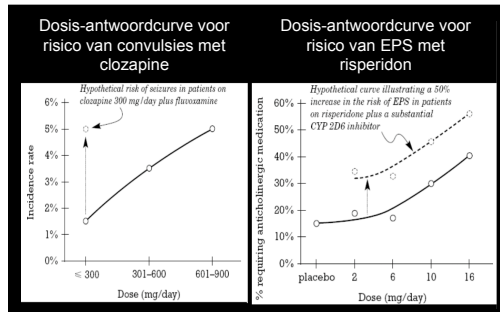


Betrokkenheid van CYP in het metabolisme van atypische antipsychotica

Drug	CYP450			
	1A2	2C9/2C19	2D6	3A4
Aripiprazole			++	++
Clozapine	+++			+
Olanzapine	+++			+/-
Quetiapine				+++
Risperidone			+++	+



Betrokkenheid van CYP in het metabolisme van atypische antipsychotica



Antipsychotica – Indicaties (1)

- Acute psychotische symptomen
 - Schizofrenie, schizofreniforme en schizo-affectieve aandoeningen (antipsychotica = basistherapie)
 - Affectieve psychose
 - Psychotische aandoeningen veroorzaakt door medicatie, toxische stoffen of misbruik van stoffen, delier
- Ernstige gedragsstoornissen bij dementerenden (kortdurend !) en geestelijk gehandicapten
 - cave : ouderen met dementie-gerelateerde psychosen → beroerte, TIA, sterfte; waarschijnlijk klasse-effect
 - antipsychotica zoveel mogelijk mijden; behandelingsduur zo kort mogelijk, dosis zo laag mogelijk
- Acute opwindingsstoornissen, syndroom van Gilles de la Tourette, chorea van Huntington, autisme
- Behandeling van manische episoden bij bipolaire stoornis
- Preventie van een recidief van manie bij bipolaire stoornis



Antipsychotica – Indicaties (2)

- Medicamenteuze behandeling van acute verwardheid:
 - In psychotische context
 - bv. haloperidol 5-10 mg oraal of IM + halflangwerkend BZD
 - In niet-psychotische context
 - halflangwerkend BZD (bv. lorazepam 2 mg oraal of parenteraal)
- Anti-emeticum : haloperidol en droperidol
- Hik : haloperidol
- Co-analgeticum bij chronische pijnklachten : dubieus
- Atypisch antipsychoticum als augmentatie bij therapieresistente depressie



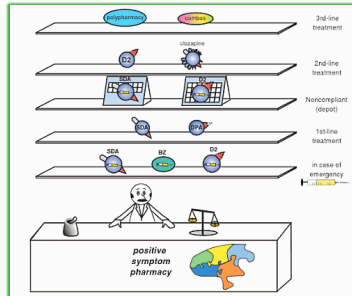
Atypische antipsychotica als augmentatie bij therapieresistente depressie

- Switch to another agent of the same class
- Switch to an agent of a different class (eg. from an SSRI to an SNRI)
- Switch to or add an atypical agent (eg. an SSRI plus bupropion)
- Switch to an MAOI (with an appropriate washout of the previous SSRI to avoid the serotonergic syndrome)
- Combine an SSRI at full dose and a tricyclic antidepressant at a low dose (eg. 15 to 30 mg/day of most TCAs)
- Combine an SSRI at full dose and mirtazapine at medium to full dose (eg. 15 to 30 mg/day)
- Augment with lithium in addition to an antidepressant, titrated by blood level, with a goal of 0.6 to 1.0 mEq/l (typically a dose of 600 to 900 mg/day, often dosed at bedtime)
- Add thyroid hormone supplementation in euthyroid patients (eg. 50 to 75 mcg/day of triiodothyronine)
- Add an atypical antipsychotic (eg. olanzapine 5 to 15 mg at bedtime, ziprasidone 40 to 160 mg/day, risperidone 1 to 4 mg/day)
- Add a stimulant medication (eg. methylphenidate 20 to 40 mg/day)
- Add anticonvulsant agents (eg. lamotrigine 100 to 200 mg/day)



	Agonisme	Antagonisme
5-HT _{1A}	Anti-depressief Anxiolytisch Anti-obsessief Anti-boulimie (Serotoninesyndroom)	
5-HT _{2A}	Slapeloosheid Seksuele disfunctie EPS Serotoninesyndroom !	Slaperigheid Seksuele disfunctie ↓ EPS ↓
5-HT _{2C}	Eetlust ↓ Gewicht ↓ (prikkelbaarheid ↑)	Eetlust ↑ Gewicht ↑ (prikkelbaarheid ↓)
5-HT ₃	Nauzea en braken Hoofdpijn	Anti-emetisch Hoofdpijn ↓
5-HT ₄	G.I.-motiliteit ↑ (diarree)	

Behandelingsstrategieën

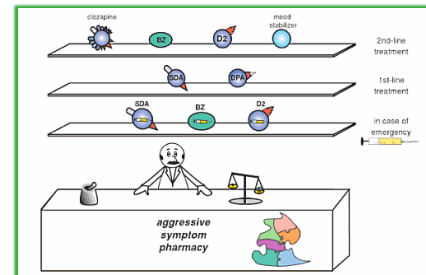


Universiteit Antwerpen

Stahl's Essential Psychopharmacology

85

Behandelingsstrategieën

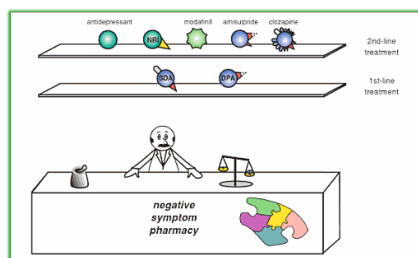


Universiteit Antwerpen

Stahl's Essential Psychopharmacology

86

Behandelingsstrategieën

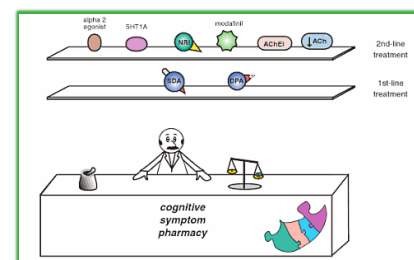


Universiteit Antwerpen

Stahl's Essential Psychopharmacology

87

Behandelingsstrategieën



Universiteit Antwerpen

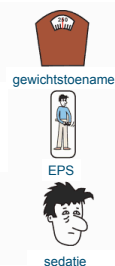
Stahl's Essential Psychopharmacology

88

Behandelingsstrategieën

Neveneffecten van de antipsychotica en therapietrouw

Belangrijkste oorzaken van therapie-ontrouw

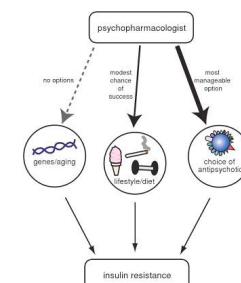


Universiteit Antwerpen

Stahl's Essential Psychopharmacology

89

Behandelingsstrategieën



Universiteit Antwerpen

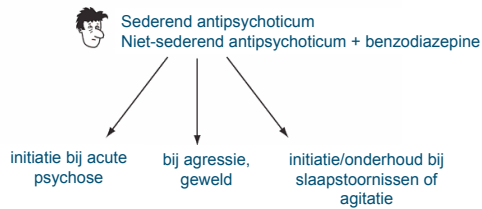
Stahl's Essential Psychopharmacology

90



Behandelingsstrategieën

Sedatie als therapeutische tool op de korte termijn



Universiteit Antwerpen

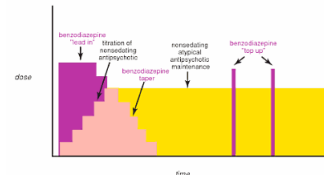
Stahl's Essential Psychopharmacology

91



Gebruik van benzodiazepines

Als "lead in" of "top up" bij niet-sederende antipsychotica



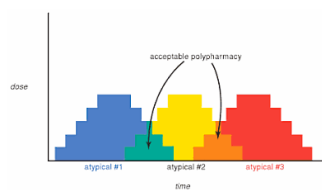
Universiteit Antwerpen

Stahl's Essential Psychopharmacology

92



Switchen: sederend → sederend



Universiteit Antwerpen

Stahl's Essential Psychopharmacology

93



Behandelingsstrategieën

Strategieën om sedatie te vermijden en het resultaat op lange termijn te verhogen

Tolerantie aan sederend antipsychoticum
Afbouw benzodiazepine
Gebruik van een niet-sederend antipsychoticum

Beter verdragen op lange termijn Betere therapietrouw op lange termijn Betere cognitie

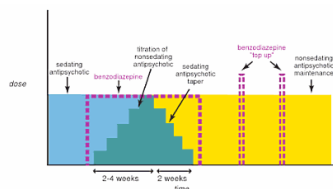
Universiteit Antwerpen

Stahl's Essential Psychopharmacology

94



Switchen: sederend → niet-sederend



Universiteit Antwerpen

Stahl's Essential Psychopharmacology

95



Besluit

- Antipsychotica zijn geen uniforme geneesmiddelenklasse
- Verschillen o.a. in:
 - Farmacologisch profiel
 - Efficiëntie
 - Nevenwerkingen
- Belang therapietrouw !

Universiteit Antwerpen

96