

Indicatie

Psychosen, ernstige vormen van opwinding en angst, manie.(1,2)

Off label:

- delier
- agitatie/agressie en psychose bij dementie.

Deze laatste indicaties worden hier besproken.

Standpunt Ephor en samenvatting

Delier

Zuclopentixol wordt niet door Ephor geadviseerd voor de behandeling van delier wegens gebrek aan bewijs van effectiviteit bij ouderen.(3) Wanneer bij de behandeling van delier en probleemgedrag bij dementie wordt gekozen voor een antipsychoticum, gaat de voorkeur uit naar **haloperidol** of **risperidon**.

Agitatie/agressie en psychose bij dementie

Zuclopentixol wordt niet door Ephor geadviseerd voor de behandeling van agitatie/agressie en psychose bij dementie wegens gebrek aan bewijs van effectiviteit bij ouderen.

Wanneer voor de behandeling van delier en agitatie/agressie en psychose bij dementie wordt gekozen voor een antipsychoticum, gaat de voorkeur uit naar **risperidon**.

Dosering:

Bij ouderen is een lagere dosering dan de aanbevolen dosering bij jongere volwassenen nodig.

Oraal: voor ouderen is de dosering 2-6 mg per dag, zo nodig verhogen tot maximaal 20 mg per dag.

Gebruiksgemak:

Oraal: 1-2 maal daagse dosering, de tablet mag worden fijngemalen.

Stoppen van de medicatie: geadviseerd wordt om de medicatie geleidelijk af te bouwen. Er is een stopalgoritme beschikbaar.(4,5)

Symptomen kunnen langer dan een week aanhouden na het stoppen van het orale antipsychoticum.(1)

Ervaring:

Het aantal in RCTs bestuurde oude patiënten is voor:

Delier: niet bekend.

Agitatie/agressie en psychose bij dementie: klein aantal (circa 100 patiënten) in twee dubbelblinde studies.(6,7)

Effectiviteit:

Delier: geen studies bij ouderen beschikbaar.

Agitatie/agressie en psychose bij dementie

In een dubbelblinde studie werden aan ouderen (n=73, gemiddelde leeftijd: niet in abstract) met agitatie/agressie bij dementie, die opgenomen waren in het ziekenhuis, gerandomiseerd doseringen van 2, 4, 6 mg of een dosering tussen de 4-20 mg/dag gegeven. Met uitzondering van de laagste dosering (2 mg), werd na één week een significante verbetering in alle groepen gezien ten opzichte van de baseline scores (p-waarde onbekend).(6)

Zowel zuclopentixol (5 mg) als haloperidol (0,5 mg) gaf bij ouderen (n=47, gemiddelde leeftijd onbekend) geen significante veranderingen op psychose en gestoord gedrag, gemeten op de schaal van de Gottfries-Cronholm en Crichton en op de Clinical Global Impression (CGI) schaal. Alleen de motorische activiteit verschilde significant tussen de twee groepen, ten gunste van zuclopentixol.(7)

Bijwerkingen:

Sterfte

Bij het gebruik van antipsychotica door nieuwe gebruikers (n=137.713, ≥65 jaar) werd een hoger risico op sterfte gevonden voor zuclopentixol (hoeveelheid niet bekend) (aHR 1,32, 95% BI, 1,02-1,72) in vergelijking met risperidon.(8)

Extrapiramidale symptomen/ parkinsonisme

Bij het gebruik van zuclopentixol (20-50 mg, n=27) vergeleken met risperidon (2-6 mg, n=48) bij oude patiënten (gemiddelde leeftijd onbekend) had gemiddeld 18,7% last van gematigde extrapiramidale symptomen. Medicatie tegen parkinsonisme moest meer worden toegediend bij het gebruik van zuclopentixol (59%) dan bij risperidon (17%).(9)

Zowel zuclopentixol (26 mg, range 4-80 mg) als haloperidol (6 mg, range 3-18 mg) gaven bij patiënten (n=15, gemiddelde leeftijd: 65 jaar) met tardieve dyskinesie een significante afname (p<0,05) van tardieve dyskinesie, maar een significante toename (p<0,05) van parkinsonisme. Er was geen significant verschil tussen zuclopentixol of haloperidol.(10)

Veneuze trombo-embolie en cerebrovasculair accident

Het risico op cerebrovasculaire events bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 76 jaar) is onderzocht in een case-control analyse, genest binnen een cohort van 26.157 ouderen, die een antipsychoticum gebruikten. Huidige blootstelling aan antipsychotica werd in vergelijking met niet-gebruikers geassocieerd met een toegenomen risico op een cerebrovasculair accident (OR 1,7 95% BI 0,4-2,2). Er was een zeer sterke associatie bij patiënten die minder dan één week een antipsychoticum gebruikten (OR 9,9 95% BI 5,7-17,2).(11)

Het gebruik van antipsychotica gaf bij ouderen (n=72.591, gemiddelde leeftijd: 78 jaar) een toegenomen risico op veneuze trombo-embolie (VTE) (OR 1,23 95% BI 1,01-1,50) voor huidige gebruikers van antipsychotica in vergelijking met niet-gebruikers. Vooral voor recente gebruikers van antipsychotica was er een toegenomen risico (OR 1,63 95% BI 1,10-2,40).(12)

Pneumonie

In een nested-case control studie in een cohort van bijna 23.000 patiënten met antipsychotica, was gebruik van antipsychotica geassocieerd met een 60% toename van pneumonie (adjusted OR 1,6; 95% BI 1,3-2,1). Het risico was het grootst in de eerste week na start van de (adjusted OR 4,5; 95% BI 2,8-7,3). Gebruik van atypische antipsychotica had een groter risico op pneumonie (adjusted OR 3,1; 95% BI 1,9-5,1) vergeleken met conventionele middelen (adjusted OR 1,5; 95% BI 1,2- 1,9).(13)

Een meta-analyse van zeven observationele studies toont dat het risico op pneumonie is toegenomen bij het gebruik van antipsychotica (RR 1,83 95% BI 1,60-2,10) vergeleken met geen gebruik van antipsychotica. Het risico op pneumonie verschilde niet wanneer eerste generatie antipsychotica vergeleken werd met tweede generatie antipsychotica (RR 1,07 95% BI 0,85-1,35).(14)

Interactiepotentieel: middelgroot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

Farmacokinetiek: er zijn geen farmacokinetiek studies bij ouderen gevonden. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van oraal zuclopentixol is 20 uur.(2)

Uitgebreide tekst

Dosis

Bij ouderen is een lagere dosering dan de aanbevolen dosering bij jongere volwassenen nodig.

Oraal: voor ouderen is de dosering 2-6 mg per dag, bij voorkeur laat op de dag toegediend, zo nodig verhogen tot maximaal 20 mg per dag.

De i.m. injectie (acutard) en i.m. injectie (depot) komen niet in aanmerking voor behandeling van delier of probleemgedrag bij dementie bij ouderen.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Oraal, i.m. injectie (acutard) en i.m. injectie (depot): geen aanpassingen nodig.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

i.m. injectie (acutard): de dosering moet gehalveerd worden en een bepaling van de plasmaconcentratie wordt aanbevolen.

oraal en i.m. injectie (depot): de dosering moet voorzichtig gebeuren en indien mogelijk wordt een bepaling van de plasmaconcentratie geadviseerd.(1)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Tablet: 1-2x daagse dosering, mag worden fijngemalen.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Bij het stoppen van antipsychoticum is symptomatische behandeling en gebruik van algemene ondersteunende maatregelen noodzakelijk. Symptomen kunnen langer dan een week aanhouden na het stoppen van het orale antipsychoticum.(1)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥65 jaar:

Delier: niet bekend.

Agitatie/agressie en psychose bij dementie: klein aantal (circa 100 patiënten) in twee dubbelblinde studies.(6,7)

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland?(bron: GIP-database 2018)

65-74 jaar: 341 mannen en 531 vrouwen.

75+ jaar: 177 mannen en 337 vrouwen.

Effectiviteit

Delier: geen studies bij ouderen gevonden.

Agitatie/agressie en psychose bij dementie:

Zuclopentixol (hoeveelheid niet in abstract) werd bij ouderen (n=73, gemiddelde leeftijd onbekend) met agitatie/agressie bij dementie, die opgenomen waren in het ziekenhuis, in doseringen van 2 mg, 4 mg en 6 mg of met een dosering tussen de 4-20 mg/dag onderzocht. Uitgezonderd bij de laagste dosering (2 mg) werd een significante verbetering in alle groepen gezien (p-waarde onbekend). De grootste verbetering werd gezien op agressief gedrag, onrust/agitatie, slaapstoornissen en roepen.(6)

Zuclopentixol (5 mg) vergeleken met haloperidol (0,5 mg) bij dementerende ouderen (n=47, gemiddelde leeftijd: niet bekend) gaf geen significante veranderingen bij beide groepen op de schaal van de Gottfries-Cronholm en Crichton en Clinical Global Impression (CGI) schaal. De Gottfries-Cronholm schaal meet diverse variabelen waaronder psychose en gestoord gedrag. De Crichton schaal meet gestoord gedrag. Alleen de motorische activiteit verschilde significant tussen de twee groepen, ten gunste van zuclopentixol.(7)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet bekend.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend.

Bijwerkingen en Veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Sterfte

In een cohortstudie op basis van een Duitse database (2005-2011) werd het gebruik van antipsychotica door nieuwe gebruikers (n=137.713, ≥ 65 jaar) onderzocht.

Er werd een hoger risico op sterfte gevonden voor zuclopentixol (dosering niet bekend) (aHR 1,32, 95% BI, 1,02-1,72) in vergelijking met risperidon. Daarbij wordt opgemerkt door de onderzoekers, dat het niet bekend was of er een hogere dosering van zuclopentixol in vergelijking met de dosering van risperidon is gebruikt, wat van invloed kan zijn geweest op de uitkomst.(8)

Extrapiramidale symptomen/ parkinsonisme

Zuclopentixol (20-50 mg, n=27) is in een open-label studie vergeleken met risperidon (2-6 mg, n=48) bij patiënten (gemiddelde leeftijd niet bekend). Lorazepam werd indien nodig toegediend in beide groepen. Gemiddeld had 18,7% last van gematigde extrapiramidale symptomen. Medicatie tegen parkinsonisme moest echter meer worden toegediend bij het gebruik van zuclopentixol (59%) vergeleken met risperidon (17%).(9)

Zuclopentixol (26 mg, range 4-80 mg) is vergeleken met haloperidol (6 mg, range 3-18 mg) bij chronisch psychotische patiënten (n=15, gemiddelde leeftijd: 65 jaar) met tardieve dyskinesie. Er was een significante afname ($p < 0,05$) van tardieve dyskinesie, maar een significante toename ($p < 0,05$) in parkinsonisme. Er was geen significant verschil tussen zuclopentixol of haloperidol.(10)

Veneuze trombo-embolie en cerebrovasculaire events

Het risico op cerebrovasculaire events bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 76 jaar) is onderzocht in een case-control analyse, genest binnen een cohort van 26.157 ouderen, die een antipsychoticum gebruikten. Er waren in totaal 518 ziekenhuisopnames vanwege een cerebrovasculair event. Huidige blootstelling aan antipsychotica werd in vergelijking met niet-gebruikers geassocieerd met een toegenomen risico op een cerebrovasculair accident (OR 1,7 95% BI 0,4-2,2). Er werd een zeer sterke associatie gevonden bij patiënten die minder dan één week een antipsychoticum gebruikten (OR 9,9 95% BI 5,7-17,2).(11)

Met behulp van een database is de associatie tussen antipsychotica gebruik en het risico op (VTE) bij ouderen (n=72.591, gemiddelde leeftijd: 78 jaar) onderzocht. Er werd een case-control analyse gedaan, bij ouderen die minstens één prescriptie voor een antipsychoticum hadden. Er waren 1028 patiënten die in het ziekenhuis moesten worden opgenomen met VTE, deze patiënten werden vergeleken met 4109 controles, die geen antipsychotica gebruikten. Er was een toegenomen risico op VTE (OR 1,23 95% BI 1,01-1,50) voor huidige gebruikers van antipsychotica in vergelijking met niet-gebruikers. Bij de huidige gebruikers werd vooral voor patiënten die recente gebruikers van antipsychotica waren een toegenomen risico gevonden (OR 1,63 95% BI 1,10-2,40).(12)

Pneumonie

In een nested-case control studie in een cohort van bijna 23.000 patiënten met antipsychotica, was gebruik van antipsychotica geassocieerd met een 60% toename van pneumonie (adjusted OR 1,6; 95% BI 1,3-2,1). Het risico was het grootst in de eerste week na start van de (adjusted OR 4,5; 95% BI 2,8-7,3). Gebruik van atypische antipsychotica had een groter risico op pneumonie (adjusted OR 3,1; 95% BI 1,9-5,1) vergeleken met conventionele middelen (adjusted OR 1,5; 95% BI 1,2- 1,9).(13)

Een meta-analyse van zeven observationele studies toont dat het risico op pneumonie is toegenomen bij het gebruik van antipsychotica (RR 1,83 95% BI 1,60-2,10) vergeleken met geen gebruik van antipsychotica. Het risico op pneumonie verschilde niet wanneer eerste generatie antipsychotica vergeleken werd met tweede generatie antipsychotica (RR 1,07 95% BI 0,85-1,35).(14)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: Zeer vaak (> 10%) droge mond.

Delier: opwinding en delirium zijn vooral bij ouderen gemeld na toediening van zuclopentixol.(1)

Duizeligheid: Zeer vaak (> 10%) duizeligheid. Vaak (1-10%) vertigo.

Valneiging en/of motorische functie: Zeer vaak (> 10%) tremor. Vaak (1-10%) dystonie, hypertonie, abnormale loop, tardieve dyskinesie. Soms (0,1-1%) dyskinesie, parkinsonisme, syncope, ataxie, hypotonie, convulsie.

Sedatieve effecten: Zeer vaak (> 10%) slaperigheid. Vaak (1-10%) vermoeidheid.

Orthostatische effecten: Vaak (1-10%) (orthostatische) hypotensie.

Invloed op voedselinname: Vaak (1-10%) veranderde eetlust, veranderd gewicht, braken, dyspepsie, misselijkheid.

Hemostase: zelden (0,01-0,1%) trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, agranulocytose.

Cardiovasculaire bijwerkingen: Vaak (1-10%) tachycardie. Zelden (0,01-0,1%) verlengd QT-interval. Zeer zelden (< 0,01%) veneuze trombo-embolie. Verder zijn gemeld: aplastische anemie, dysforie, ventrikelfibrilleren, 'torsade de pointes', ventrikeltachycardie, plotselinge dood (frequentie niet bekend).

Cognitie: Zeer vaak (> 10%) depressie, aandachtstoornis. Vaak (1-10%) angst, zenuwachtigheid, abnormale dromen agitatie, apathie, hallucinatie, verwarde toestand, amnesie. Soms (0,1-1%) nachtmerrie.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Afname concentratie zuclopentixol

Gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die CYP2D6 remmen, kan leiden tot een verminderde klaring van zuclopentixol.

Overige interacties

Antipsychotica versterken de dempende werking van alcohol, opioïden, antihistaminica, barbituraten en benzodiazepinen.

Verwacht kan worden dat antipsychotica de werking van dopamine-agonisten en levodopa blokkeren.

Tricyclische antidepressiva en neuroleptica remmen elkaars metabolisme.

Antacida verminderen de orale opname van de antipsychotica.

Middelen die verhoging van de leverenzymactiviteit induceren (barbituraten, fenytoïne en carbamazepine) versnellen de afbraak van antipsychotica.

Het interactiepotentieel is middelgroot: klinisch relevante interacties met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Zuclopentixol dient (net als andere antipsychotica) voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met organische hersensyndroom, convulsies of een gevorderde leverfunctiestoornis.

Zuclopentixol kan de reactie op insuline en glucose beïnvloeden, bij patiënten met diabetes kan aanpassing in de antidiabetes therapie nodig zijn.

Zuclopentixol kan een QT-interval verlenging veroorzaken, wat het risico op aritmieën kan vergroten. Het dient daarom met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, genetische predispositie), of met een geschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen zoals QT-interval verlenging, significante bradycardie (< 50 hartslagen per minuut), recent acuut myocardinfarct, ongecompenseerd hartfalen of hartritmestoornis.

Zuclopentixol dient ook bij ouderen met risicofactoren voor een beroerte voorzichtig te worden gebruikt.

Zuclopentixol moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met parkinsonisme, omdat de symptomen kunnen verergeren. Bij epilepsie kunnen antipsychotica de prikkeldrempel verlagen.

Zuclopentixol kan leiden tot een verhoogde oogboldruk en dient daarom voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met glaucoom.(1)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Zuclopentixol is een thioxantheenderivaat met antipsychotische en sederende werking. Het heeft een grote affiniteit voor de D2- receptor en de D1-receptor en voor serotonerge en adrenerge receptoren. Het heeft een geringe affiniteit voor histamine- en cholinerge muscarinereceptoren. Wanneer er opvallend weinig werkzaamheid is, kan er sprake zijn van een CYP2D6-polymorfisme.

Zuclopentixol wordt gemetaboliseerd in de lever tot inactieve metabolieten. Een deel van de stofwisseling is afhankelijk van polymorfisme in de sparteïne/debrisoquine-oxidatie (CYP2D6). Zuclopentixol wordt voornamelijk geëlimineerd via de feces en voor 10% via de urine. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van zuclopentixol is 20 uur (oraal).(1,2)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Niet bekend.

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Niet bekend.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Niet bekend.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Niet bekend.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Bij ouderen met dementie is een lichte toename van het aantal overlijdensgevallen gemeld bij patiënten die antipsychotica gebruiken vergeleken met patiënten die geen antipsychotica krijgen. De bijwerkingen opwinding en delirium zijn vooral bij ouderen gemeld na toediening van zuclopentixol.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [zuclopentixol](#)
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [zuclopentixol](#)
3. [Richtlijn delier NVKG](#).
4. Antipsychotica Deprescribing Algorithm antipsychotica.
5. Boettger S, Knöpfel S, Schubert M et al. Pipamperone and delirium: a preliminary evaluation of its effectiveness in the management of delirium and its subtypes. *Swiss Med Wkly*. 2017 Jul 24;147:w14471.
6. Nygaard HA, Bakke K, Brudvik E, Elgen K, Lien GK. Dosing of neuroleptics in elderly demented patients with aggressive and agitated behaviour: a double-blind study with zuclopentixol. *Curr Med Res Opin*. 1994;13(4):222-32.
7. Götestam KG, Ljunghall S, Olsson B. A double-blind comparison of the effects of haloperidol and cis(Z)-clopenthixol in senile dementia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1981;294:46-53.:46-53.
8. Schmedt N, Kollhorst B, Enders D, et al. Comparative risk of death in older adults treated with antipsychotics: A population-based cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Sep;26(9):1390-1400.
9. Hovens JE, Dries PJ, Melman CT, et al. Oral risperidone with lorazepam versus oral zuclopentixol with lorazepam in the treatment of acute psychosis in

- emergency psychiatry: a prospective, comparative, open-label study. *J Psychopharmacol.* 2005 Jan;19(1):51-7.
10. Lublin H, Gerlach J, Hagert U, et al. Zuclopenthixol, a combined dopamine D1/D2 antagonist, versus haloperidol, a dopamine D2 antagonist, in tardive dyskinesia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1991 Dec;1(4):541-8.
 11. Kleijer BC, Heerdink ER, Egberts TCG, et al. Antipsychotic Drug Use and the Risk of Venous Thromboembolism in Elderly Patients. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30:526-530.
 12. Schmedt N, Garbe E. Antipsychotic drug use and the risk of venous thromboembolism in elderly patients with dementia. . *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33:753-758.
 13. Knol W., van Marum RJ, Jansen PAF, Souverein PC, Schobben AFAM, Egberts TCG. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(4):661-666.
 14. Dzahini O, Singh N, Taylor D, Haddad PM. Antipsychotic drug use and pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2018 Nov;32(11):1167-1181.