



RISPERIDON /PALIPERIDON

## Algemeen

Risperidon is een atypisch antipsychoticum, sinds 1993 internationaal in de handel.

Het is in Nederland geregistreerd voor gebruik bij schizofrenie; matige tot ernstige manische episoden bij bipolaire stoornis; kortdurende behandeling van aanhoudende agressie bij kinderen met gedragsstoornissen en mentale retardatie, als onderdeel van een behandelprogramma met psychosociale interventie; kortdurende behandeling van aanhoudende agressie bij matige tot ernstige ziekte van Alzheimer. Daarnaast wordt het toegepast in combinatie met SSRI's bij obsessieve compulsieve stoornis indien SSRI's alleen onvoldoende effectief zijn; tics, angst en obsessieve compulsieve symptomen bij het syndroom van Gilles de la Tourette; posttraumatische stressstoornis; delirium in de palliatieve fase; gedragsstoornissen en autismespectrumstoornis bij kinderen en deliriumstoornis bij ernstig zieke kinderen. [1]

Therapeutische doseringen voor volwassenen liggen, afhankelijk van indicatie, in de range van 0,5-8 mg/dag (van doseringen >16 mg/dag is de veiligheid niet onderzocht) voor orale medicatie en 25-50 mg eens per 14 dagen voor het depotpreparaat. [1,3]

Paliperidon is een atypisch antipsychoticum, sinds 2007 in de handel.

Het is in Nederland geregistreerd voor gebruik bij schizofrenie en schizo-affectieve stoornis. Therapeutische doseringen voor volwassenen liggen, afhankelijk van indicatie, in de range van 3-12mg/dag bij orale preparaten en 25-150mg/maand of 175-525mg elke 3 maanden voor de depotpreparaten. [1]

Risperidon en paliperidon (9-hydroxyrisperidon, tevens een metaboliet van risperidon). hebben een sterke affiniteit voor 5HT<sub>2</sub>- en D<sub>2</sub>-receptoren, daarnaast binden ze aan  $\alpha$ <sub>1</sub>-receptoren en met lagere affiniteit aan H<sub>1</sub>- en  $\alpha$ <sub>2</sub>-receptoren. [2,15] Bij een intoxicatie met risperidon lijkt voor blokkade van D<sub>2</sub>- en  $\alpha$ <sub>1</sub>-receptoren op de voorgrond te staan. [11]

## Preparaten

In Nederland zijn risperidon (Risperdal®) en paliperidon (Invega®, Trevicta®, Xeplion®) beschikbaar in verschillende toedieningsvormen.



## Risperidon

drank	1mg/ml
poeder voor injectie suspensie ("consta", microbolletjes met verlengde afgifte; toepassing im als depot)	25 mg+2 ml solvens; 37,5 mg+2 ml solvens; 50 mg+2 ml solvens
tablet	0,5 mg; 1 mg; 2 mg; 3 mg; 4 mg; 6mg

## Paliperidon

tablet met gereguleerde afgifte	3 mg; 6mg; 9mg
Suspensie voor injectie (met verlengde afgifte; toepassing im als depot)	200 mg/ml voorgevulde wegwerpspuit 0,875ml; 1,315ml; 1,75ml; 2,625ml 100mg/ml voorgevulde wegwerpspuit 0,25ml; 0,5ml; 0,75ml; 1ml; 1,5ml

## Toxische dosis risperidon en paliperidon

Bij inname van onderstaande doseringen (per os) zijn toxische symptomen gemeld.[5,16]

Leeftijd	Risperidon	Paliperidon
<7 jaar	1-4 mg	1,5-90 mg
7-16 jaar	21-110 mg	
6-12 jaar		1-108 mg
>12 jaar		1,5-4600 mg
>16 jaar	9-270 mg	

In literatuur wordt een levensbedreigende concentratie van 1,8mg/L beschreven van risperidon, bij een therapeutische spiegel variërend van 0,004-0,030 mg/L voor risperidon en 0,020-0,060mg/L voor risperidon + paliperidon. Voor paliperidon wordt een therapeutische spiegel van 0,020-0,060mg/L aangehouden. [4,11]

## Farmacokinetiek [1, 2, 10]



	Cmax	Vd	Eiwitbinding	Metabolisme	t1/2
<b>Risperidon</b>					
per os (F= +/- 70%)	1-2 uur	1-2 L/kg	binding aan albumine en $\alpha$ 1-zure glycoproteïnen: 88-90%	gedeeltelijk door CYP2D6 tot 9-hydroxyrisperidon (actieve metaboliet); gedeeltelijk via N-dealkylering	risperidon 3 uur (poor metabolizers tot 20 uur)
im* (na eenmalige toediening)	3 weken				therapeutische C <sub>plasma</sub> ged. 4-6 weken (spiegel verdwijnt in week 7)
<b>Paliperidon (9-hydroxyrisperidon)</b>					
Per os (F= 23-33%)	24 uur	487 L	binding aan albumine en $\alpha$ 1-zure glycoproteïnen: 74%	80% met urine uitgescheiden	23 uur (poor metabolizers 20-30 uur)
im (na eenmalige toediening)	13 dagen (maandelijks) 30-33 dagen (3 maandelijks)				25-49 dagen (maandelijks) 84-95 dagen (3 maandelijks)

*De waarden in de tabel zijn gebaseerd op therapeutisch gebruik van risperidon en paliperidon.*

*\* Hierbij wordt uitgegaan van im injectie in de bilspier en deltaspier, de opname vanuit deze toedieningswegen is gelijk.*

De kinetiek van risperidon en paliperidon is lineair indien gebruik van de eerder genoemde therapeutische doseringen. [2, 3] Na 12 maanden gebruik van risperidon als depotpreparaat per 14 dagen werd geen accumulatie waargenomen. [2] Risperidon en de farmacologisch vergelijkbaar actieve metaboliet paliperidon bepalen samen de 'actieve antipsychotische fractie'. Deze fractie blijkt zowel bij snelle als langzame CYP2D6-metaboliseerders gelijk te zijn. [2,3]



In farmacokinetische populatieanalyses is geen duidelijke invloed van etniciteit of rookgedrag aangetoond op het metabolisme van risperidon en paliperidon. Voor paliperidon is gezien dat de klaring bij vrouwen 19% lager is dan bij mannen. [2,3,15]

Bij verminderde nierfunctie is de klaring van paliperidon en de actieve antipsychotische fractie van risperidon verminderd (gemiddeld 60-70% verminderde klaring). [3,15] Indien er sprake is van verminderde leverfunctie is de vrije fractie van risperidon ongeveer 35% verhoogd, de klaring van paliperidon en de actieve fractie van risperidon is hierbij niet veranderd. [3,15] Bij het stoppen van orale medicatie dient deze te worden afgebouwd. [3]

## Klinisch beeld

Bloedspiegels van risperidon en paliperidon zijn beperkt bruikbaar ter beoordeling van het klinisch beeld. Er is geen duidelijke correlatie tussen de concentratie en de ernst van de intoxicatie. [14]

Uit de literatuur blijkt dat intoxicaties met risperidon veelal mild verlopen. Op de voorgrond staan vaak symptomen zoals sedatie, hypotensie, vernauwde pupillen (geen pin points) en ECG-afwijkingen. [11,12]

Bij intoxicaties met paliperidon staan vaak symptomen als sedatie, tachycardie, dystonie, agitatie, tremor, hypertensie maar ook hypotensie en verwardheid op de voorgrond. [16]

### Centrale zenuwstelsel:

Sedatie, lethargie, apathie en in ernstige gevallen insulten en/of coma [5, 11,12]. Bij de meeste intoxicaties met antipsychotica zijn de reflexen normaal of vertraagd. [11]

### Cardiovasculair:

Tachycardie, verlenging QTc-tijd (mogelijk risico Torsade de Pointes). Verbreding van QRS-interval is erg zeldzaam bij mono-intoxicatie van risperidon. [5, 11,13] De laagste dosering risperidon die in de literatuur geassocieerd is met QTc-interval van >500ms bedraagt 270 mg. [5]

### Anticholinerg:

Risperidon en paliperidon hebben normaliter geen anticholinerge eigenschappen. Het is mogelijk dat in toxische doseringen wel anticholinerge effecten optreden, zoals tachycardie, urineretentie,



afwezigheid van darmgeluiden. Een geagiteerd delier komt zelden voor omdat er veelal ook sedatie optreedt. [11]

#### Antidopaminerg:

Extrapyramidale effecten lijken m.n. voor te komen bij therapeutisch gebruik van antipsychotica en in veel mindere mate in geval van een intoxicatie. In sommige gevallen ontstaan dystonie, dyskinesie en/of acathisie. [11,13]

#### Optreden van Maligne Neuroleptica/Antipsychotica Syndroom (MNS/MAS)

Het MNS kan uitgelokt worden door een acute intoxicatie met neuroleptica. Hoe vaak dit voorkomt is onbekend. Het MNS is gemeld bij 1 op de 500-1000 gebruikers van antipsychotica, waaronder risperidon en paliperidon. [7, 9] In 1-50% van de gevallen is een lethale afloop beschreven. [6] In de meeste gevallen treedt MNS op binnen 3-9 dagen na starten of dosisverhoging van een antipsychoticum. [11] Symptomen die bij MNS op de voorgrond staan zijn: hyperthermie ( $\geq 38-39^{\circ}\text{C}$ ), spierrigiditeit, veranderde mentale status, verhoogd creatininekinase ( $>1000\text{U/L}$ ) en leukocytose ( $>10 \times 10^9/\text{L}$ ). [6]

Overige symptomen zijn o.a. tachycardie, tachypneu of hypoxie, zweten, speekselvloed, metabole acidose, dehydratie, DVT, longembolie, nierfalen, rabdomyolyse of myocardinfarct. [6, 8]

Risicofactoren voor het optreden van MNS zijn eerdere episode MNS, dehydratie en gebruik van psychofarmaca (o.a. antipsychotica, overige dopamine-antagonisten, dopamine-agonisten, SSRI's, TCA's), met name indien het gebruik hiervan gewijzigd is. [7, 8]

#### Differentiaaldiagnose

Mengintoxicatie (o.a. overige centraal dempende middelen, alcohol, TCA-intoxicatie en overige psychofarmaca), serotonerg syndroom (cave: gebruik van andere serotonerg werkende middelen)

Maligne Neuroleptica Syndroom (kernsymptomen spierrigiditeit en hyperthermie)



## Bloedspiegelbepaling

De hoogte van de bloedspiegel van antipsychotica heeft een slechte relatie met de ernst van de symptomen. Ter bevestiging van de diagnose kan de spiegel van risperidon of paliperidon in bloed bepaald worden.

*Therapeutische waarden (dalspiegel):* risperidon 4-30 microg/L; risperidon + 9-hydroxyrisperidon 20-60 microg/L, paliperidon 20-60 microg/L [4,10]

toxische waarden: > 120 microg/L

Kwantitatief (risperidon/9-hydroxyrisperidon)

medium: in serum/plasma, benodigd materiaal: 5ml bloed (EDTA-/stolbuis)

methode: HPLC/LC-MS

duur: 1-2 uur

Overige diagnostiek

ECG, elektrolyten, arterieel bloedgas, INR, creatininekinase, nierfunctie

## Therapie

Algemeen:

Ondersteunen van vitale functies.

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar voor intoxicatie met risperidon of paliperidon.

Indien er sprake is van hyperthermie, patiënt uitwendig koelen

### 1. Absorptievermindering

Maagspoelen, kool, laxans: indien inname korter dan 2u geleden (i.v.m. anticholinerge activiteit).

Er zijn geen aanwijzingen dat het herhaald geven van actieve kool, geforceerd braken of darmlavage een additioneel effect geven. Dit wordt dan ook niet geadviseerd. [11]

### 2. Eliminatieversnelling

Eliminatie versnellende technieken worden niet geadviseerd. [11]



### 3. Symptoombestrijding

Hypotensie reageert in veel gevallen voldoende op toedienen van vocht/elektrolyten. Bij persisterende hypotensie kan een vasopressor worden toegepast. [5, 11]  
 Eventuele insulten zijn vaak self-limited, bij herhaald optreden of langer aanhouden behandelen met diazepam volgens onderstaande tabel. [11]

Bij acidose en/of een verlengd QRS complex (in elk geval overwegen indien QRS > 120 ms) natriumbicarbonaat geven volgens onderstaande tabel (cave: hypokaliaemie). Bij verlenging van de QTc tijd (QTc tijd > 480 ms) dient magnesiumsulfaat toegediend te worden. [11]

Diazepam[1]	0,15-0,25 mg/kg iv (kinderen 0,1-1mg/kg), geef max 5 mg/min; eventueel elke 4 uur herhalen
Natriumbicarbonaat	1-2 mmol/kg iv; geef 50 ml NaHCO <sub>3</sub> 8,4% (1 mmol/ml HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ) iv in 5 min; eventueel herhalen (geef 50 ml in 10 min); daarna NaHCO <sub>3</sub> 1,4% 2000ml/24u op geleide van arteriële pH (streefwaarde pH van 7.45-7.55) of tot herstel van ECG Leeftijd <12 jaar: 0,5-1 mmol/kg iv NaHCO <sub>3</sub> 8,4% in 5 min
Magnesiumsulfaat	Streef naar een supra-normaal elektrolyten niveau; 1-2mmol/L Mg <sup>2+</sup> . Gelet moet worden op magnesium toxiciteit zoals hyporeflexie, depressie van het zenuwstelsel en/of hypotensie Bij Torsade de pointes een bolus van 1-2 gr magnesiumsulfaat in 2-15 minuten

Indien nodig Maligne Neuroleptica Syndroom behandelen, zie onderstaande tabel. Evt. uitlokkende geneesmiddelen dienen direct gestaakt te worden.

Tromboseprofylaxe	LMWH sc in profylactische dosis, gedurende 12-14 dagen (of tot patiënt ambulant is)
-------------------	---



Behandeling lorazepam	Lorazepam 1-2 mg iv, zo nodig na 5 min herhalen; indien verbetering continueren, na paar dagen iv <input type="checkbox"/> per os
Ernstige hyperthermie en spierrigiditeit	Naast sederen, spierverslapping en beademen, koelen. Eventueel: dantroleen 1 mg/kg iv, zo nodig herhalen tot verdwijnen verschijnselen (tot max. 10mg/kg)

### Auteurs

Drs D van Renswouw, ziekenhuisapotheker i.o., Catharinaziekenhuis Eindhoven  
 Dr R.J.E. Grouls, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, Catharinaziekenhuis Eindhoven  
 Dr A.J.G.H. Bindels, internist-intensivist, Catharinaziekenhuis Eindhoven  
 Dr A.N. Roos, internist-intensivist, Catharinaziekenhuis Eindhoven

### Revisie:

03-12-2014 versie 1  
 16-09-2021 versie 2, Ilona Prins-Can ziekenhuisapotheker i.o.

### Literatuur:

1. [www.kennisbank.knmp.nl](http://www.kennisbank.knmp.nl); 23-07-2021
2. SPC Risperdal Consta, versie 14-09-2018
3. SPC Risperdal filmomhulde tablet, versie 28-02-21
4. Pharmacopsychiatry 2018; 51: 9-62
5. Am J Emerg Med. 2009 June; 27(5):607-616
6. Therapeutics and Clinical Risk Management 2005:1(3)
7. Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, juni 2006
8. Ned Tijdschr Geneesk 2006; 150:2517-20
9. Ned Tijdschr Geneesk 2004; 148:1801-4
10. UMCG Bepalingenwijzer, monografie risperidon; 26-04-2021
11. Ellenhorn's Medical Toxicology, MJ Ellenhorn, 2nd edition, Chapter 137 Antipsychotic drugs
12. Am. J. Emerg. Med. 1998; 16: 498-501.
13. J. Clin. Psychopharmacol. 2010; 30: 387-390.
14. Therapeutic drug monitoring 2011; 33(3): 275-283





## Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie

Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

15. SPC Invega, versie 25-06-2018
16. Clinical Toxicology. 2014; 52:3, 207-213

**Bijlagen:**

n.v.t.