

Indicatie

Aripiprazol is geregistreerd voor schizofrenie.

Daarnaast is aripiprazol geregistreerd voor bipolaire I-stoornis en manische episoden.(1,2)

Deze indicaties worden hier niet besproken.

Aripiprazol wordt bij (kwetsbare) ouderen off-label ook gebruikt bij delier en agitatie/agressie en psychose bij dementie. Deze indicaties worden hier besproken.(1,2)

Standpunt Ephor en samenvatting

Delier

Aripiprazol wordt door Ephor niet geadviseerd voor de behandeling van delier wegens weinig bewijs van effectiviteit bij ouderen, cardiovasculaire bijwerkingen, een groot interactiepotentieel en een lange halfwaardetijd.

Wanneer gekozen wordt voor een antipsychoticum voor behandeling van een delier gaat de voorkeur uit naar **haloperidol** of **risperidon**.

Agitatie/agressie en psychose bij dementie

Aripiprazol wordt door Ephor niet geadviseerd voor de behandeling van agitatie/agressie en psychose bij dementie wegens weinig en wisselend bewijs van effectiviteit bij ouderen, cardiovasculaire bijwerkingen, een groot interactiepotentieel en een lange halfwaardetijd.

Wanneer gekozen wordt voor een antipsychoticum voor behandeling van agitatie/agressie en psychose bij dementie gaat de voorkeur uit naar **risperidon** wegens bewijs voor effectiviteit en minder extrapiramidale bijwerkingen dan de typische antipsychotica.

Dosering:

Bij ouderen met een lage dosering starten en in kleine stappen de dosis verhogen.

Tablet: startdosering: 2 mg/dag gedurende 2 dagen, daarna titreren tot 5 mg/dag en vervolgens naar aanbevolen dosering 10 mg/dag met een maximum van 30 mg/dag. Dosisverhogingen in stappen van 5 mg. Daarnaast is dosering op geleide van de serumconcentratie mogelijk.(1-3)

Injectie: aanbevolen aanvangs- en onderhoudsdosis: 400 mg. Na een eerste injectie: gedurende 14 dagen ook oraal: 10-20 mg/dag.(1,2)

Gebruiksgemak: tablet: 1x daagse dosering, de tablet mag worden fijngemalen. Injectievloeistof met verlengde afgifte: 1x per maand (>26 dagen na vorige injectie).

Stoppen van de medicatie: stop niet zomaar, gebruik dit middel net zo lang als uw arts u heeft gezegd.(1)

Een review van negen RCTs (Cochrane database), waarvan zeven in een verpleeghuis, toonde dat stopprogramma's van antipsychotica bij patiënten met dementie in de meeste studies zinvol zijn, zonder nadelig effect op het gedrag. In deze trials werd aripiprazol niet bestudeerd.(4)

Er is een stop richtlijn en algoritme beschikbaar.(5,6)

Ervaring: het aantal in RCTs bestuurde oude patiënten is voor:

Delier: zeer klein aantal (35 patiënten).(7,8)

Agitatie/agressie bij dementie: geen studies gevonden.

Psychose bij dementie: middel groot aantal (363 patiënten).(9-11)

Effectiviteit:

Delier

Aripiprazol (9 mg, n=14) gaf bij ouderen (leeftijd: 71±11 jaar) na 7 maanden een verbetering in de Delirium Rating Scale, Revised-98 scores (DRS-R-98, ≥50%) bij 12 van de 14 patiënten (86%). Er waren 13 patiënten (93%) met een verbetering in de Clinical Global Impression scores (CGI: van 5,2 naar 2,1).(7)

Aripiprazol (18,3 mg n=21) is vergeleken in een onderzoek van ruim 2 jaar met haloperidol (5,5 mg, n=21), olanzapine (1 mg, n=21) en risperidon (1,3 mg, n=21) bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 64-70 jaar, 38-48% vrouw) met een delier die opgenomen waren in het ziekenhuis voor een kankerbehandeling. De MDAS (Memorial Delirium Assessment Scale met 10-items en 4-punten schaal verdeling) nam vergelijkbaar af met aripiprazol (van 18,0 naar 8,3 p< 0,001), haloperidol (van 19,9 naar 6,8, p<0,001), olanzapine (van 19,4 naar 11,7 p<0,01) en risperidon (van 18,6 naar 7,1 p<0,001).(8)

Agitatie/agressie bij dementie

Geen studies gevonden.

Psychose bij dementie

Aripiprazol (10 mg, n=126, leeftijd: 83 jaar) gedurende 10 weken gaf bij patiënten met psychoses, gerelateerd aan Alzheimer dementie, een significante verbetering in vergelijking met placebo (n=121) op de Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home (NPI-NH) Psychosis Subscale (aripiprazol: -6,87(8,6), placebo: -5,13(10,0), p=0,031). Ook was er een verbetering op de CGI (aripiprazol: -0,72 (1,8) en placebo: -0,46(1,6), p=0,031). De verbetering op de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) totaal was voor aripiprazol: -3,07(6,9) en placebo: -1,74(7,8); p=0,007. Het gebruik van aripiprazol in een lagere dosering (5 mg) in vergelijking met placebo gaf significante verbeteringen in de BPRS-score na 4, 6 en 8 weken, maar niet significant na 10 weken. Aripiprazol in de laagste dosering (2 mg) was niet effectief.(9)

Aripiprazol (2-15 mg, n=106, leeftijd: 82 jaar) met psychose bij patiënten met de ziekte van Alzheimer is vergeleken met placebo (n=102). Het percentage responders en de verbetering op de NPI was vergelijkbaar voor aripiprazol (83%; -6,55) en placebo (82%; -5,52, p=0,17). Bij het gebruik van aripiprazol was er wel een significant verbetering in de BPRS (18 items), Psychosis (4 items, p=0,029) en BPRS Core (2 items p=0,042) in vergelijking met placebo.(10)

Aripiprazol (n=131, leeftijd: niet bekend) gaf bij patiënten in een verpleeghuis met een psychose bij de ziekte van Alzheimer geen significant verschil vergeleken met placebo

(n=125) gedurende 10 weken op de NPI-NH Psychosis score (-4,53 (9,23)) versus (-4,62 (9,56), p=0,883) en CGI-SI score (-0,57(1,63) versus -0,43 (1,65), p=0,198).(11)

Bijwerkingen:

Algemene bijwerkingen

Bij het gebruik van aripiprazol (9 mg) door ouderen (n=14, leeftijd: 71±11 jaar) werden gedurende meer dan 7 maanden weinig bijwerkingen gemeld. Bij één patiënt was er een QT-verlenging (≥450 ms).(7)

In een onderzoek van ruim 2 jaar met aripiprazol (18,3 mg n=21), haloperidol (5,5 mg, n=21), olanzapine (7,1 mg, n=21) en risperidon (1,3 mg, n=21) bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 64-70 jaar) met een delier had 10% (aripiprazol), 19% (haloperidol), 43% (olanzapine) en 5% (risperidon) van de patiënten een bijwerking.(8)

Aripiprazol (2-10 mg, n=126, leeftijd: 83 jaar) werd bij ouderen met psychoses gerelateerd aan Alzheimer dementie, gedurende 10 weken vergeleken met placebo (n=121). Bijwerkingen die leidden tot het stoppen met de studie waren voor aripiprazol (10 mg): asthenie (4%) en bij placebo: agitatie (4%).(9)

Bij het gebruik van aripiprazol (2-15 mg, n= 236, leeftijd: niet bekend) en placebo (n=227) gedurende 10 weken stopte 11% met aripiprazol de studie vanwege bijwerkingen en 8% met placebo. Anticholinerge bijwerkingen traden nauwelijks op.(12)

Mortaliteit

In een meta-analyse is er bij gebruik van atypische antipsychotica vergeleken met placebo een significant toegenomen risico op mortaliteit (OR 1,54; 95% BI 1,06-2,23, p=0,02).(13)

Aripiprazol (2-10 mg, n=126, leeftijd: 83 jaar) werd bij ouderen met psychoses gerelateerd aan Alzheimer dementie gedurende 10 weken vergeleken met placebo (n=121). Sterfte was niet significant verschillend tussen de groepen.(9)

Sedatie

Aripiprazol (9 mg, n=131, leeftijd: niet bekend) gaf vergeleken met placebo (n=125) gedurende 10 weken vaker slaperigheid bij aripiprazol (14%) dan placebo (4%).(11)

Bij het gebruik van aripiprazol (2-15 mg, n= 236, leeftijd: niet bekend) en placebo (n=227) gedurende 10 weken kwam slaperigheid vaker voor bij aripiprazol (9%) dan bij placebo (5%).(12)

Veneuze trombo-embolie en cerebrovasculair accident

In een systematische review en meta-analyse van 10 studies werd de associatie tussen antipsychotica gebruik en het risico op een cerebrovasculair accident (CVA) onderzocht. Significante toename van het risico op CVA was geassocieerd met eerste generatie antipsychotica (OR 1.49; 95% CI 1.24-1.77) maar niet met tweede generatie antipsychotica (OR 1.31; 95% CI 0.74-2.30). Gebruik van antipsychotica bij patiënten

met dementie was geassocieerd met een klein risico op CVA (OR 1.17; 95% CI 1.08-1.26).(14)

Aripiprazol (2-10 mg, n=126, leeftijd: 83 jaar) werd bij ouderen met psychoses, gerelateerd aan Alzheimer dementie, gedurende 10 weken vergeleken met placebo (n=121). Bij drie patiënten traden cerebrovasculaire bijwerkingen op bij aripiprazol en bij geen van de patiënten in de placebogroep.(9)

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).(15)

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).(16)

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).(17)

In een retrospectieve cohortstudie werd bij nieuwe gebruikers van antipsychotica (gemiddelde leeftijd 77 jaar, 64% vrouw) het risico op pneumonie onderzocht. Van de patiënten gebruikten er 41.780 quetiapine, 31.048 risperidon, 11.375 olanzapine, 6790 aripiprazol en 1241 ziprasidon (niet in Nederland geregistreerd). Na een jaar follow-up hadden 12.411 (13%) van de patiënten een pneumonie. Het gebruik van olanzapine (HR 1,10 95% BI 1,04-1,16) en risperidon (HR 1,14 95% BI 1,10-1,18) gaven in vergelijking met quetiapine een toegenomen risico op pneumonie bij oudere patiënten.(18)

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).(19)

Overige bijwerkingen

Duizeligheid, slaperigheid, tremor en droge mond komen vaak voor (1-10%).(1,2)

In een vergelijkende studie van atypische antipsychotica bij patiënten >40 jaar met psychose bij dementie, schizofrenie, posttraumatische stress stoornis en

stemmingsstoornissen ontwikkelden significant ($p < 0.02$) meer patiënten een metabool syndroom met aripiprazol (86%) in vergelijking met olanzapine (55%).(20)

Interactiepotentieel: groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

Farmacokinetiek: geen specifieke studies bij ouderen. Aripiprazol heeft een relatief lange halfwaardetijd van ongeveer 75 uur (bij uitgebreide metaboliseerders van CYP2D6) tot ongeveer 146 uur (bij slechte metaboliseerders van CYP2D6).(1,2)

Uitgebreide tekst

Dosis

Bij ouderen met een lage dosering starten en in kleine stappen de dosis verhogen.

Tablet: Startdosering: 2 mg/dag 1x daags gedurende 2 dagen, daarna titreren tot 5 mg/dag en vervolgens naar aanbevolen dosering 10 mg/dag 1x daags met een maximum van 30 mg/dag. Dosisverhogingen in stappen van 5 mg.

Dosering op geleide van de serumconcentratie is mogelijk. Er is een Therapeutic Drug Monitoring (TDM) monografie beschikbaar.(1-3)

Injectie: aanbevolen aanvangs- en onderhoudsdosis: 400 mg. Na een eerste injectie: gedurende 14 dagen ook oraal: 10-20 mg/dag.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: de dosering hoeft niet te worden aangepast.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: mild tot matige leverfunctiestoornis: geen aanpassing. Bij ernstige leverfunctiestoornis: er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om aanbevelingen op te stellen.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

1x daagse dosering. Tablet fijnmalen mag.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Stop niet met uw behandeling alleen omdat u zich beter voelt. Het is belangrijk dat u net zo lang doorgaat met het toegediend krijgen van dit geneesmiddel als uw arts u heeft gezegd.(1)

Een review van negen RCTs (Cochrane database), waarvan zeven in een verpleeghuis, toonde dat stopprogramma's van antipsychotica bij patiënten met dementie in de meeste studies zinvol zijn, zonder nadelig effect op het gedrag. In deze trials werd aripiprazol niet bestudeerd.(4)

STOPP-criteria van potentieel ongeschikte medicijnen voor oudere patiënten:
STOPP D9 criteria: Het gebruik van antipsychotica bij patiënten met probleemgedrag bij dementie: vanwege beperkte effectiviteit en een verhoogd risico alleen gebruikten tenzij symptomen zeer ernstig zijn en niet- medicamenteuze maatregelen geen effect hebben. Bij gebruik langer dan een maand is er risico op verwardheid, hypotensie, extrapiramidale bijwerkingen en vallen.(21)

Er is een stop richtlijn en algoritme beschikbaar.(5,6)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥65 jaar:

Delier: zeer klein aantal (35 patiënten).(7,8)

Agitatie/agressie bij dementie: geen studies gevonden.

Psychose bij dementie: middel groot aantal (363 patiënten).(9-11)

Praktijkervaring

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

65-74 jaar: 520 mannen en 773 vrouwen.

75+ jaar: 118 mannen en 303 vrouwen.

Aripiprazol is sinds 2002 internationaal op de markt.

Effectiviteit

Delier

Aripiprazol (9 mg) werd bij 14 patiënten (gemiddelde leeftijd: 71±11 jaar), die psychiatrische hulp kregen, toegediend in een open trial gedurende meer dan 7 maanden. De helft (7/14) van de patiënten toonde een verbetering in Delirium Rating Scale, Revised-98 scores (DRS-R-98, ≥50%) na 5 dagen en 12 van de 14 patiënten toonden dit aan het einde van de studie. Er waren 13 patiënten met een verbetering in de Clinical Global Impression scores (CGI), de gemiddelde CGI verbeterde van 5,2 naar 2,1 aan het einde van de studie.(7)

Aripiprazol (18,3 mg n=21) is vergeleken in een onderzoek van ruim 2 jaar met haloperidol (5,5 mg, n=21), olanzapine (1 mg, n=21) en risperidon (1,3 mg, n=21) bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 64-70 jaar, 38-48% vrouw) met delier die opgenomen waren in het ziekenhuis voor een kankerbehandeling. De MDAS (Memorial Delirium Assessment Scale met 10-items en 4-punten schaal verdeling) nam vergelijkbaar af met aripiprazol (van 18,0 naar 8,3 p< 0,001), haloperidol (van 19,9 naar 6,8, p<0,001), olanzapine (van 19,4 naar 11,7 p<0,01) en risperidon (van 18,6 naar 7,1 p<0,001).(8)

Agitatie/agressie bij dementie

Geen studies gevonden.

Psychose bij dementie

In een dubbelblinde studie kregen 487 patiënten (gemiddelde leeftijd: 83 jaar, 79% vrouw) met psychoses gerelateerd aan Alzheimer dementie aripiprazol (10 mg, n=126) of placebo (n=121) gedurende 10 weken toegediend. Het gebruik van aripiprazol (10 mg) gaf een significante verbetering in vergelijking met placebo op de Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home (NPI-NH) Psychosis Subscale: -6,87 (8,6) versus -5,13 (10,0); $F = 6,29$, $df = 1,422$, $p = 0,031$ bij analyse van de covariance (ANACOVA). Ook was er een verbetering van de CGI-S, deze was voor aripiprazol (10 mg) en placebo: -0,72 (1,8) versus -0,46 (1,6); $F = 4,68$, $df = 1,419$, $p = 0,031$ (ANACOVA). De verbetering in Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) totaal was voor aripiprazol (10 mg) en placebo: -3,07 (6,9) versus -1,74 (7,8); $F = 7,30$, $df = 1,407$, $p = 0,007$ (ANCOVA). Het gebruik van aripiprazol in een lagere dosering (5 mg) gaf in vergelijking met placebo een significante verbetering in de BPRS score na 4, 6 en 8 weken, maar was niet significant aan het einde van de studie na 10 weken. Aripiprazol in de laagste dosering (2 mg) was niet effectief.(9)

In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie is aripiprazol (2-15 mg) bij patiënten met psychose bij de ziekte Alzheimer (n=106, gemiddelde leeftijd: 82 jaar, 72% vrouw) vergeleken met placebo (n=102). Het percentage patiënten dat de 10-weekse studie voltooide was vergelijkbaar tussen aripiprazol (83%) en placebo (82%). De verbetering op de Neuropsychiatrische Inventory Scale was niet significant verschillend voor aripiprazol (-6,55) en placebo (-5,52, $p = 0,17$). Bij het gebruik van aripiprazol was er wel een significant grotere verbetering in Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS, 18 items assessment) Psychosis (4 items) en BPRS Core (2 items) in vergelijking met placebo. Dit was voor BPRS Psychosis: respectievelijk -1,93 en -1,27; $p = 0,029$ en voor de BPRS Core respectievelijk: -2,7 en -3,9; $p = 0,042$.(10)

In een parallel groep, gerandomiseerde studie werd bij patiënten in een verpleeghuis met een psychose bij de ziekte van Alzheimer. het gebruik van aripiprazol (n=131, gemiddelde leeftijd: niet bekend, % vrouw niet bekend) vergeleken met placebo (n=125) gedurende 10 weken Aripiprazol werd getitreerd van 2 mg naar 5 mg, 10 mg en 15 mg (gemiddeld: 9 mg/dag). Er was geen significant verschil tussen aripiprazol of placebo op de NPI-NH Psychosis score (-4,53 (9,23) versus -4,62 (9,56); $F = 0,02$, $df = 1,222$, $p = 0,883$ (ANACOVA) en CGI-SI score (-0,57 (1,63) versus -0,43 (1,65); $F = 1,67$, $df = 1,220$, $p = 0,198$ (ANACOVA)).(11)

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

Het number needed to treat is niet te bepalen.

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

Probleemgedrag bij dementie: in een studie bereikt aripiprazol (10 mg) na 10 weken een significante verbetering ten opzichte van placebo bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 83 jaar).(9)

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.

Algemene bijwerkingen

Aripiprazol (9 mg) werd in een open trial gedurende meer dan 7 maanden bij 14 patiënten (gemiddelde leeftijd: 71±11 jaar) onderzocht. Er werden weinig bijwerkingen gemeld, bij een patiënt was er een QT-verlenging (≥ 450 ms).(7)

In een onderzoek van ruim 2 jaar met aripiprazol (18,3 mg n=21), haloperidol (5,5 mg, n=21), olanzapine (7,1 mg, n=21) en risperidon (1,3 mg, n=21) bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 64-70 jaar) met delier had 10% (aripiprazol), 19% (haloperidol), 43% (olanzapine) en 5% (risperidon) van de patiënten een bijwerking.(8)

In een dubbelblinde studie kregen 487 patiënten (gemiddelde leeftijd: 83 jaar, 79% vrouw) met psychoses gerelateerd aan de ziekte van Alzheimer aripiprazol (10 mg, n=126) of placebo (n=121) gedurende 10 weken toegediend. Bijwerkingen die leidde tot het stoppen studie waren bij aripiprazol (10 mg): asthenie (4%) en bij placebo: agitatie (4%).(9)

In twee dubbelblinde gepoolde placebogecontroleerde studies bij patiënten (leeftijd niet bekend) met de ziekte van Alzheimer kregen in totaal 236 patiënten aripiprazol (2-15 mg/dag) en 227 patiënten placebo toegediend gedurende 10 weken. In totaal was het aantal patiënten dat stopte met de studie vanwege bijwerkingen bij aripiprazol (11%) iets groter dan bij placebo (8%). De meest voorkomende bijwerkingen waren: per ongeluk opgelopen letsel (aripiprazol: 12%, placebo: 15%); slaperigheid kwam vaker voor bij aripiprazol (9%) dan bij placebo (5%). Anticholinerge bijwerkingen traden nauwelijks op.(12)

Mortaliteit

In een meta-analyse is er bij gebruik van atypische antipsychotica vergeleken met placebo een significant toegenomen risico op mortaliteit (OR 1,54; 95% BI 1,06-2,23, $p=0,02$). (13)

In een dubbelblinde studie kregen 487 patiënten (gemiddelde leeftijd: 83 jaar, 79% vrouw) met psychoses gerelateerd aan Alzheimer dementie aripiprazol (10 mg, n=126) of placebo (n=121) gedurende 10 weken toegediend. Sterfte trad op bij placebo (3 patiënten, 3%), aripiprazol 2 mg (4 patiënten, 3%), 5 mg (3 patiënten, 2%) en 10 mg (8 patiënten, 7%), deze sterfte was niet significant verschillend tussen de verschillende groepen en er kon geen duidelijk patroon van bijwerkingen worden geassocieerd met de sterfte. De cardiovasculaire bijwerkingen traden op bij patiënten met een geschiedenis van hartfalen of beroerte en leken dosisafhankelijk te zijn ($p=0,03$). (9)

Sedatie

In een parallelgroep, gerandomiseerde studie werd het gebruik van aripiprazol (9 mg, n=131, gemiddelde leeftijd: niet bekend) vergeleken met placebo (n=125) gedurende 10 weken. Bijwerkingen waren vergelijkbaar tussen aripiprazol en placebo, slaperigheid kwam vaker voor bij aripiprazol (14%) dan placebo (4%).(11)

Veneuze trombo-embolie en cerebrovasculair accident

In een systematische review en meta-analyse van 10 studies werd de associatie tussen antipsychoticagebruik en het risico op een cerebrovasculair accident (CVA) onderzocht. Significante toename van het risico op CVA was geassocieerd met eerste generatie antipsychotica (OR 1.49; 95% CI 1.24-1.77) maar niet met tweede generatie antipsychotica (OR 1.31; 95% CI 0.74-2.30). Gebruik van antipsychotica bij patiënten met dementie was geassocieerd met een klein risico op CVA (OR 1.17; 95% CI 1.08-1.26).(14)

In een dubbelblinde studie kregen 487 patiënten (gemiddelde leeftijd: 83 jaar, 79% vrouw) met psychoses gerelateerd aan Alzheimer dementie aripiprazol (10 mg, n=126) of placebo (n=121) gedurende 10 weken toegediend. Cerebrovasculaire bijwerkingen traden niet op in de placebogroep, maar wel bij het gebruik van aripiprazol 2 mg (1 patiënt), 5 mg (2 patiënten) en 10 mg (4 patiënten).(9)

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).(15)

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).(16)

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).(17)

In een retrospectieve cohortstudie werd bij nieuwe gebruikers van antipsychotica (gemiddelde leeftijd 77 jaar, 64% vrouw) het risico op pneumonie onderzocht. Van de patiënten gebruikten er 41.780 quetiapine 31.048 risperidon, 11.375 olanzapine, 6790 aripiprazol en 1241 ziprasidon (niet in Nederland geregistreerd). Na een jaar follow-up hadden 12.411 (13%) van de patiënten een pneumonie. Het gebruik van olanzapine (HR 1,10 95% BI 1,04-1,16) en risperidon (HR 1,14 95% BI 1,10-1,18) zorgden in vergelijking met quetiapine voor een toegenomen risico op pneumonie in oudere patiënten.(18)

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).(19)

Overige bijwerkingen

Duizeligheid, slaperigheid, tremor en droge mond komen vaak voor (1-10%).(1,2)

In een vergelijkende studie van atypische antipsychotica bij patiënten >40 jaar met psychose bij dementie, schizofrenie, posttraumatische stress stoornis en stemmingsstoornissen ontwikkelden significant ($p < 0.02$) meer patiënten een metabool syndroom met aripiprazol (86%) in vergelijking met olanzapine (55%).(20)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

In een dubbelblinde fase-3 studie werd gedurende 12 weken het gebruik van een lagere dosering aripiprazol (441 mg), een hogere dosering aripiprazol (882 mg) en placebo vergeleken bij patiënten (33% vrouw) in verschillende leeftijdsgroepen.

De bijwerkingen waren vergelijkbaar tussen ouderen (50-69 jaar, $n=136$) en jongeren (<30 jaar, $n=136$). Acathisie was de meest voorkomende bijwerking en trad vaker op bij het gebruik van aripiprazol 441 mg (ouderen: 18%; jongeren: 8%) en aripiprazol 882 mg (ouderen: 13%, jongeren: 13%) vergeleken met placebo (ouderen: 8%; jongeren: 4%).(22)

Bij 332 patiënten (gemiddelde leeftijd: 67 jaar, % vrouw niet bekend) is het gebruik van de meest gebruikte antipsychotica (aripiprazol 10 mg, olanzapine 9 mg, quetiapine 212 mg en risperidon 2 mg) bij patiënten met psychoses geassocieerd met schizofrenie, stemmingsstoornis, posttraumatische stressstoornis of dementie.

In totaal trad na 24 maanden follow-up bij 24% van de patiënten een ernstige bijwerking op waaronder: sterfte, ziekenhuisopname of bezoek aan de eerste hulp vanwege een levensbedreigende conditie ($\chi^2=13,43$ $df=3$, $p=0,004$). Een niet ernstige bijwerking trad vaker op bij het gebruik van quetiapine (78%) vergeleken met olanzapine (73%), aripiprazol (49%) en risperidon (46%). Een hogere leeftijd was significant geassocieerd met een hogere incidentie van ernstige bijwerkingen ($F=8,080$; $df=1,323$; $p=0,005$). (20)

Is een post-autorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Er loopt een cohortstudie, met een 2-jarige follow-up (EUPAS21056), waarin ouderen (≥ 75 jaar) zijn geïncludeerd. Extrapiramidale symptomen van patiënten die aripiprazol krijgen toegediend, worden in deze studie in kaart gebracht.

Anticholinerge effecten: vaak (1-10%) slaperigheid, droge mond, hoofdpijn, misselijkheid, obstipatie.

Delier: niet bekend.

Duizeligheid: vaak (1-10%) duizeligheid.

Valneiging en/of motorische functie: vaak (1-10%) duizeligheid, tremor. Soms (0,1-1%) diplopie, dystonie, dit kan het risico op vallen verhogen.

Sedatieve effecten: vaak (1-10%) sedatie, slaperigheid.

Orthostatische effecten: soms (0,1-1%) orthostatische hypotensie.

Invloed op voedselinname: vaak (1-10%) droge mond, misselijkheid, braken, speekselvloed. Soms (0,1-1%) eetluststoornis.

Hemostase: soms (0,1-1%) leukopenie, neutropenie, trombocytopenie.

Cardiovasculaire bijwerkingen: in een dubbelblinde studie kregen 487 patiënten (gemiddelde leeftijd: 83 jaar, 79% vrouw) met psychoses gerelateerd aan Alzheimer dementie aripiprazol (10 mg, n=126) of placebo (n=121) gedurende 10 weken toegediend. De cardiovasculaire bijwerkingen traden op bij patiënten met een geschiedenis van hartfalen of beroerte en leek dosisafhankelijk te zijn (p=0,03).(9)

Soms (0,1-1%) tachycardie. Daarnaast zijn met frequentie: 'niet bekend' gemeld: QT-verlenging, ventriculaire aritmieën, hartstilstand, 'Torsades de pointes', bradycardie. Bij ouderen met dementie kunnen cerebrovasculaire bijwerkingen optreden.

Cognitie: soms (0,1-1%) depressie, agressie, pathologisch gokgedrag, suïcidale gedachten en gedrag.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Aripiprazol wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever, voornamelijk via CYP3A4 en CYP2D6 tot onder andere de actieve metaboliet dehydro-aripiprazol.

Afname concentratie aripiprazol

De plasmaconcentratie daalt door krachtige CYP3A4-inductoren, zoals carbamazepine, etravirine. Bij het gelijktijdig gebruik met rifampicine, rifabutine, fenytoïne, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapine en st. Janskruid kunnen vergelijkbare effecten worden verwacht. Het advies is in deze gevallen om de dosering van aripiprazol te verhogen.

Toename concentratie aripiprazol

De plasmaconcentratie stijgt door krachtige CYP2D6-remmers, itraconazol, ketoconazol, kinidine, fluoxetine en paroxetine. De dosering van aripiprazol dient te worden verlaagd. Bij het gebruik in combinatie met een sterke CYP3A4-remmer (ketaconazol), moet de dosering met aripiprazol ook verlaagd worden.

De AUC kan toenemen door de HIV-proteaseremmers.

Wanneer zwakke CYP3A4-remmers (diltiazem) of zwakke CYP2D6-remmers (escitalopram) gelijktijdig worden toegediend, kan een matige verhoging van aripiprazol worden verwacht.

Overige interacties

Het serotoninesyndroom is gemeld. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen, zoals SSRI's en SNRI's.

Aripiprazol kan mogelijk het effect van antihypertensiva versterken. Voorzichtigheid is geboden bij geneesmiddelen die op het centrale zenuwstelsel werken, met overlappende bijwerkingen (zoals sedatie) en geneesmiddelen die bekend zijn met het veroorzaken van QT-verlenging of verstoring van de elektrolytenbalans.

Het interactiepotentieel is groot: klinisch relevante interacties met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Aripiprazol dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met bekende cardiovasculaire aandoeningen, QT-verlenging of convulsies.

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Aripiprazol is een atypisch antipsychoticum met een gedeeltelijk agonisme op de dopamine en serotonine receptoren. Ook heeft het een antiserotonerge activiteit en een alfa-1-blokkerende werking.

Aripiprazol wordt voor een groot deel gemetaboliseerd door de lever tot de actieve metaboliet dehydro-aripiprazol. De halfwaardetijd is ongeveer 75 uur (bij uitgebreide metaboliseerders van CYP2D6) tot ongeveer 146 uur (bij slechte metaboliseerders van CYP2D6).

Gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van de injectie met gereguleerde afgifte: 47 dagen (na meerdere doses van 400 mg) en 30 dagen (na meerdere doses van 300 mg).(1,2)

De eliminatie is voor 60% via de feces en 25% via de urine, voor 18% onveranderd via de feces en <1% onveranderd via de urine.

Er is geen verschil in de farmacokinetiek van aripiprazol bij gezonde ouderen en jongere volwassenen. Tevens is in een analyse van de farmacokinetiek bij schizofrene personen geen enkel leeftijdseffect vast te stellen.(1)

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

Nee.

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

Nee.

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

Aripiprazol heeft een lange eliminatiehalfwaardetijd.(1)

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

Nee. De biologische beschikbaarheid is 87% bij orale toediening.

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

De plasmaconcentratie bepalingen zijn beschikbaar en er is een Therapeutic Drug Monitoring (TDM) monografie beschikbaar.(3)

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Ouderen: De veiligheid en werkzaamheid van aripiprazol voor de behandeling van schizofrenie bij patiënten met een leeftijd van 65 jaar en ouder zijn niet vastgesteld. Als

gevolg van een grotere gevoeligheid van deze populatie dient, wanneer klinische factoren dit rechtvaardigen, een lagere aanvangsdosering te worden overwogen.(1)

Wanneer u een oudere patiënt bent en aan dementie lijdt (het verlies van geheugen of andere geestelijke vermogens) en u ooit een beroerte of TIA heeft gehad, dient u of uw verzorger/familielid uw arts hierover te informeren. Bij oudere patiënten met dementie zijn bij gebruik van aripiprazol meer gevallen van overlijden gemeld. Tevens zijn gevallen van een beroerte of TIA gemeld.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [aripiprazol](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [aripiprazol](#).
3. TDM monografie [aripiprazol](#).
4. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AI, van Driel ML, Christiaens T. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28; (3):CD007726.
5. Bjerre LM, Farrell B, Hogel M, et al. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2018 Jan;64(1):17-27.
6. Antipsychotica Deprescribing Algorithm [antipsychotica](#)
7. Straker DA, Shapiro PA, Muskin PR. Aripiprazole in the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 2006 Sep-Oct;47(5):385-91.
8. Boettger S, Jenewein J, Breitbart W. Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects. *Palliat Support Care*. 2015 Aug;13(4):1079-85.
9. Mintzer JE, Tune LE, Breder CD, Swanink R, Marcus RN, McQuade RD, Forbes A. Aripiprazole for the treatment of psychoses in institutionalized patients with Alzheimer dementia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of three fixed doses. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007 Nov;15(11):918-31.
10. De Deyn P, Jeste DV, Swanink R, Kostic D, Breder C, Carson WH, Iwamoto T. Aripiprazole for the treatment of psychosis in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Oct;25(5):463-7.
11. Streim JE, Porsteinsson AP, Breder CD, Swanink R, Marcus R, McQuade R, Carson WH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole for the treatment of psychosis in nursing home patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008 Jul;16(7):537-50.
12. Kujawa M.J., Marcus R., Breder C., Kostic D., Yamamoto Y. Safety and tolerability profile of aripiprazole in elderly patients with psychosis of Alzheimer's disease: a pooled analysis. Poster presented at the 9th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. July 17-22 2004. Philadelphia. Volume 25, supplement 2, page S183.
13. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006 March;14(3):191-210.

14. Hsu, WT, Esmaily-Fard A, Lai CC, Zala D, Lee SH, Chang SS, Lee CC. Antipsychotics and the Risk of Cerebrovascular Accident: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Am Med Dir Assoc* 2017;Aug 1;18(8):692-699.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Mehta S, Pulungan Z, Jones BT, Teigland C. Comparative safety of atypical antipsychotics and the risk of pneumonia in the elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015 Dec;24(12):1271-80.
19. 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.
20. Jin H, Shih PA, Golshan S, Mudaliar S, Henry R, Glorioso DK, Arndt S, Kraemer HC, Jeste DV. Comparison of longer-term safety and effectiveness of 4 atypical antipsychotics in patients over age 40: a trial using equipoise-stratified randomization. *J Clin Psychiatry.* 2013 Jan;74(1):10-8.
21. [Stopcriteria.](#)
22. Targum SD, Risinger R, Du Y, Pendergrass JC, Jamal HH, Silverman BL. Effect of patient age on treatment response in a study of the acute exacerbation of psychosis in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2017 Jan;179:64-69.