

Indicatie

Risperidon is geregistreerd voor de kortdurende behandeling (tot 6 weken) van aanhoudende agressie bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer die niet reageren op niet-farmacologische methodes en als er gevaar is voor de patiënt of anderen.

Daarnaast is risperidon geregistreerd voor de behandeling van schizofrenie en matig tot ernstige manische episodes bij bipolaire stoornissen.(1,2)

Risperidon wordt off-label gebruikt bij behandeling van een delier en psychose bij dementie.

Voor (kwetsbare) ouderen is het gebruik bij delier en bij agitatie/agressie en psychose bij dementie van belang; deze indicaties worden daarom hier besproken.(3)

Standpunt Ephor en samenvatting

Delier

Risperidon wordt door Ephor geadviseerd als mogelijk middel voor de behandeling van een delier wegens (gering) bewijs van effectiviteit bij ouderen, evenals **haloperidol**. In de palliatieve fase heeft behandeling met risperidon en haloperidol een kleiner effect op afname van de symptomen dan placebo.(4)

Agitatie/agressie bij dementie

Risperidon wordt geadviseerd als voorkeursmiddel voor de behandeling van agitatie/agressie bij dementie wegens bewijs voor effectiviteit en minder extrapiramidale en bijwerkingen dan de typische antipsychotica.

Psychose bij dementie

Risperidon wordt geadviseerd als voorkeursmiddel voor de behandeling van psychose bij dementie wegens bewijs voor effectiviteit en minder extrapiramidale bijwerkingen dan de typische antipsychotica..

Dosering:

Delier: bij ouderen een begin dosering van 0,5 mg 2x per dag, indien nodig individueel verhogen met stappen van 0,5 mg 2x per dag tot 1-2 mg 2x per dag.(1,2)

Ernstige agitatie/agressie bij dementie: oraal: 0,25 mg (=0,25 ml drank) 2x per dag. Dit kan individueel worden aangepast in stappen van 0,25 mg (=0,25 ml drank) 2x per dag om de andere dag tot 0,5-1 ml (=0,5-1 ml drank) 2x per dag. De optimale dosering is 0,5 mg (=0,5 ml drank) 2x per dag gedurende maximaal 6 weken.

Psychose bij dementie: startdosering: 0,5 mg; maximale dosering: 2x per dag 1mg.

Er kan gedoseerd worden op geleide van de plasmaconcentratie.(5)

Gebruiksgemak: tablet:1- 2x daagse dosering, de tablet mag worden fijngemalen.

Drank: 1-2x daagse dosering.

Stoppen van de medicatie: geadviseerd wordt om de medicatie geleidelijk af te bouwen.

Een review van 9 RCTs (Cochrane database), waarvan 7 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 één trial hadden patiënten met psychose en agitatie bij dementie goed gereageerd op risperidon over een periode van 4-8 maanden. Bij hen ontstond in vergelijking met de groep die niet was gestopt, een terugval op de Neuropsychiatric Inventory score van >30% ($p=0.04$). Twee andere studies suggereren dat patiënten met meer ernstige neuropsychiatrische symptomen baat hebben bij antipsychotica. Bij hen wordt stoppen van de antipsychotica niet aanbevolen.(6)

Er is een stopalgoritme beschikbaar.(7,8)

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

delier: zeer klein aantal (<100 patiënten).(9-11)

agitatie/agressie en psychose: middel groot aantal (800-1000 patiënten).(15-27)

Effectiviteit:

Delier

Risperidon (gemiddelde dosis 1,3 mg, $n=21$) is gedurende 2 jaar vergeleken met haloperidol (gemiddelde dosis 5,5 mg, $n=21$), aripiprazol (gemiddelde dosis 18,3 mg $n=21$) en olanzapine (gemiddelde dosis 7,1 mg, $n=21$) bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 64-70 jaar, 38-48% vrouw). De MDAS (Memorial Delirium Assessment Scale) score nam af voor zowel risperidon (van 18,6 naar 7,1, $p<0,001$), haloperidol (van 19,9 naar 6,8, $p<0,001$), aripiprazol (van 18,0 naar 8,3 $p<0,001$) en olanzapine (van 19,4 naar 11,7 $p<0,01$).(9)

In een dubbelblinde studie werden patiënten zeven dagen behandeld met een gemiddelde dosis van 1 mg risperidon ($n=12$, leeftijd 66 ± 8 jaar) of 1,7 mg haloperidol ($n=12$, leeftijd 67 ± 16 jaar). De MDAS scores waren aan het eind van de studie significant lager. Er was geen significant verschil tussen beide middelen.(10)

Risperidon ($n=82$) is in een dubbelblinde RCT vergeleken met haloperidol ($n=81$) of placebo ($n=84$) bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 75 ± 9 jaar) met een delier in een palliatieve setting. Risperidon gaf significant hogere delier symptoom scores (gemiddeld 0,48 units hoger 95% BI 0,09-0,86, $p=0,02$) in vergelijking met placebo. Haloperidol gaf in vergelijking met placebo ook significant hogere delier symptoom scores (gemiddeld 0,24 units hoger 95% BI 0,06-0,42, $p=0,009$). Met palliatieve ondersteuning was er dus een beter effect dan wanneer risperidon of haloperidol aan de ondersteunende therapie werd toegevoegd.(4)

Vier single-blinde of open-label studies in de algemene populatie lieten een significante verbetering zien van het delier na 6-7 dagen behandeling met risperidon. (11-14)

Agitatie/agressie bij dementie

Meta-analyse en reviews

In een netwerk meta-analyse met 36 RCT werden 5585 patiënten (gemiddelde leeftijd 82 ± 5 jaar) bestudeerd. Risperidon (OR 1,96; 95%BI, 1,49–2,59) was significant effectiever dan placebo. Van alle bestudeerde antipsychotica was risperidon het meest effectief. Haloperidol was het minst effectief en niet beter dan placebo (OR 0,86; 95% BI, 0,54-1,37).(15)

Meta-analyses en reviews tonen dat het korte termijn gebruik (tot 12 weken) van antipsychotica bij de behandeling van agressie bij patiënten met Alzheimer een gunstig effect laten zien. Het meeste bewijs is afkomstig van studies met risperidon.(16-21)

Placebogecontroleerde studies

Risperidon (1 mg, n=153) gaf in een RCT bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 83 jaar) na 12 weken een significante verbetering in de CMAI (Cohen-Mansfield Agitation Inventory) totale agressie score ($p < 0,001$) vergeleken met placebo (n=156). Ook op andere schalen (onder meer BEHAVE-AD (Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease) ($p < 0,001$) en CGI-S (Clinical Global Impression Severity) was er een significante verbetering ($p < 0,001$) in vergelijking met placebo.(22)

Psychose bij dementie

Review

Een systematische review (Cochrane database studie) toonde dat risperidon significant effectiever is dan placebo in het verbeteren van een psychose bij patiënten met dementie.(18)

Placebogecontroleerde studies

Risperidon (0,25-1 mg, n=46) gaf in een dubbelblinde studie bij ouderen (leeftijd: 84 ± 7 jaar) na 12 weken in vergelijking met placebo (n=47) een significante verbetering op de BEHAVE-AD psychose subschaal (-5,2 versus -3,3; $p = 0,039$) en op de CGI-C ($p < 0,001$). (23)

In een placebogecontroleerde RCT over een periode van acht weken bij patiënten met een psychose bij de ziekte van Alzheimer in een verpleeghuis kregen 235 patiënten 1-1,5 mg risperidon of een placebo (n=238). Beide groepen verbeterden significant op de Behavioral pathology in Alzheimer's Disease (BEHAVE-AD), de Psychose subschaal en de Clinical Global Impression of Change (CGI-C). Er was geen significant verschil tussen risperidon en placebo. Bij patiënten met ernstige dementia (MMSE < 10) was risperidon significant beter dan placebo op de CGI-C ($p = 0,021$). (24)

Een subgroep analyse van een dubbelblinde placebogecontroleerde RCT bij patiënten met psychose bij dementie was risperidon (1-2 mg/dag) significant effectiever na 12 weken op de Psychose en Agressie Severity Index dan placebo.(25)

In andere reviews en studies werden zowel agitatie/agressie als psychose bestudeerd.

Risperidon (1 mg, n=148 en 2 mg, n=165) gaf bij oudere patiënten (leeftijd: 83 jaar) in een RCT van 12 weken een reductie ($\leq 50\%$) in BEHAVE-AD totale scores en de psychose en agressiviteit subscores (1 mg: $p = 0,005$ en 2 mg: $p < 0,001$) in vergelijking

met placebo (n=163). Risperidon (0,5 mg, n=149) was op het eindpunt superieur aan placebo in het reduceren van BEHAVE-AD agressiviteitsscore (p=0,02).(26)

Zowel risperidon (0,5-2 mg, n=196, gemiddelde leeftijd: 78 jaar), olanzapine (2,5-10 mg, n=204, gemiddelde leeftijd: 78 jaar) als placebo (n=94, gemiddelde leeftijd: 80 jaar) gaven in een dubbelblinde 10-weekse studie verbetering op de NP (Neuropsychiatric Inventory) en CGI-S Psychosis. Er was geen significant verschil ten opzichte van placebo.(27)

In een RCT werden 421 patiënten met agitatie/agressie of psychose bij de ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 78 jaar) gerandomiseerd tussen risperidon (1 mg/dag), olanzapine (gemiddeld 5,5 mg/dag), quetiapine (56,5 mg/dag), of placebo. De gemiddelde follow-up periode was 36 weken. De gemiddelde tijd tot het beëindigen van de behandeling vanwege gebrek aan effectiviteit was significant langer voor risperidon (26 weken) en olanzapine (22 weken) in vergelijking met quetiapine (9 weken) en placebo (9 weken). Bij 29% respectievelijk 32, 26 en 21% van de patiënten in de risperidon, olanzapine, quetiapine- en placebogroep was er een verbetering van de CGI-C score (niet significant).(28)

Een beschrijvende analyse van bovenstaande CATIE-AD studie liet een grotere verbetering in totale NPI zien in vergelijking met placebo voor risperidon (p<0,001). En olanzapine (p=0,007). In de totale Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) werd geen verschil tussen placebo of een behandeling met antipsychotica. Op de BPRS withdrawn depression factor was er een verslechtering in symptomen voor olanzapine in vergelijking met placebo (p=0,003).(29)

Bijwerkingen:

Algemene bijwerkingen

In een onderzoek van ruim 2 jaar met risperidon (1,3 mg, n=21), haloperidol (5,5 mg, n=21), aripiprazol (18,3 mg n=21) en olanzapine (7,1 mg, n=21) bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 64-70 jaar) met delier had 5% (risperidon), 10% (aripiprazol), 19% (haloperidol), tot 43% (olanzapine) van de patiënten een bijwerking.(9)

In een RCT bij de behandeling van Alzheimer patiënten (n=421, gemiddelde leeftijd 78 jaar) met agressie, psychoses of agitatie beëindigden 18%, 24%, 16% en 5% van de patiënten de behandeling met respectievelijk risperidon, olanzapine, quetiapine, en placebo vanwege een slechte verdraagbaarheid.(28)

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).(17)

In een andere meta-analyse (1721 patiënten met probleemgedrag bij dementie, gemiddelde leeftijd 82 jaar) trad bij risperidon bij 4,0% en bij placebo 3,1% mortaliteit op (relatieve risico 1,21; 95% BI: 0,71-2,06, niet significant).(30)

In een retrospectieve cohort studie is mortaliteit bij risperidon (n=13.356), haloperidol (n=2.855), olanzapine (n=4.716) en quetiapine (n=10.651) bij patiënten met dementie

(≥65 jaar) onderzocht in vergelijking met niet-gebruikers. Voor risperidon is het toegenomen risico in de eerste 30 dagen: 3,7% (95% BI 2,2-5,3%, $p < 0,01$) met een number needed to harm (NNH) van 27 (95% BI 19-46). Haloperidol gaf het grootste risico op mortaliteit: 3,8% (95% BI 1,0-6,6%, $p < 0,01$) met een NNH van 26 (95% BI 15-99), olanzapine 2,5% (95% BI 0,3-4,7%, $p = 0,02$) met een NNH van 40 (95% BI 21-312) en quetiapine 2,0% (95% BI 0,7-3,3%, $p < 0,01$) met een NNH van 50 (95% BI 30-150).(31,32)

In een retrospectieve studie trad sterfte op bij 3% bij het gebruik van risperidon (0,5-1 mg, $n=93$) bij ouderen met een delier (gemiddelde leeftijd: 72 ± 6 jaar) vergeleken met 2% bij haloperidol oraal (0,75-1,5 mg, $n=95$) en bij 13% bij haloperidol intramusculair/intraveneus (2,5-5 mg, $n=61$). (33)

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. Vergeleken met risperidon werd een significant hoger risico op sterfte gevonden bij haloperidol (aHR 1,45, 95% BI, 1,35-1,55) en zuclopenthixol (aHR: 1.32; 1.02-1.72). Er was geen significant verschil met pipamperon (aHR, 1.06; 0.98-1.14). Een lager risico op sterfte ten opzichte van risperidon was er voor clozapine (aHR, 0.65; 0.48-0.89), olanzapine (aHR, 0.59; 0.47-0.75) en quetiapine (aHR, 0.74; 0.67-0.81).(34)

Extrapiramidale bijwerkingen, vallen en sedatie

Risperidon (1,3 mg, $n=21$) gaf bij patiënten (leeftijd: 64-70 jaar) significant ($p=0.012$) minder vaak extrapiramidale symptomen (parkinsonisme) vergeleken met haloperidol (5,5 mg, $n=21$) gedurende een periode van 2 jaar.(9)

Risperidon gaf bij ouderen (leeftijd 83 ± 7 jaar, $n= 4.643$) in vergelijking met eerste generatie antipsychotica (zoals haloperidol) een lager risico op extrapiramidale symptomen na 30, 60, 90 en 180 dagen.(35)

In een dubbelblinde studie kwamen extrapiramidale bijwerkingen vaker voor bij het gebruik van risperidon (23%) dan met placebo (16%) (niet significant).(10)

In een dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 83 ± 1 jaar) met agressie bij de ziekte van Alzheimer en vasculaire dementie gaf het gebruik van risperidon (0,25-1 mg, $n=170$) vergeleken met placebo ($n=167$) gedurende 12 weken niet significant vaker extrapiramidale bijwerkinge: risperidon 23% en placebo 16%. Risperidon (0,25-1 mg,) gaf bij ouderen (leeftijd: 84 ± 7 jaar) significant ($p=0.023$) vaker slaperigheid 37%) vergeleken met placebo 25%).(22)

Extrapiramidale bijwerkingen traden meer op bij risperidon 1 mg (13%) en 2 mg (21%) op dan bij placebo (7%) en bij 0,5 mg risperidon (7%). Slaperigheid trad meer op bij risperidon 0,5 mg (10%), 1 mg (16%), 2 mg (28%) dan bij placebo (8%). Er werden geen statische gegevens verstrekt.(26)

In een studie bij ouderen (leeftijd: 78 jaar) gaf risperidon (0,5-2 mg, $n=196$) bij 19% en olanzapine bij 23% slaperigheid en bij placebo 9% ($p=0,007$; vergeleken met risperidon).(27)

In een meta-analyse van vier placebogecontroleerde studies (n=941) trad bij risperidon significant vaker slaperigheid (p<0.001) en extrapiramidale stoornissen (p<0.01) op in vergelijking met placebo.(21)

Risperidon (0,5 mg, n=149; 1 mg, n=148 en 2 mg, n=165) was geassocieerd met vallen bij ouderen (leeftijd: 83 jaar, 68% vrouw) bij een dosis van 0,5 mg (16%), 1 mg (13%) en 2 mg (25%), maar ook bij placebo (20%). Extrapiramidale symptomen waren dosis afhankelijk. Slaperigheid trad vaker bij risperidon 0,5 mg (10%), 1 mg (16%), 2 mg (28%) dan bij placebo (8%).(36)

In een cohort studie bij 12.145 nieuwe gebruikers van antipsychotica is het aantal patiënten dat naar de spoedeisende hulp moest of opgenomen werd in het ziekenhuis vanwege een valincident vergelijkbaar voor risperidon: 179 (4%), olanzapine: 123 (3%) en quetiapine: 115 (4%).(37)

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).(38)

Een meta-analyse toonde bij het gebruik van atypische antipsychotica een statistisch significant verhoogd risico op cerebrovasculaire gebeurtenissen (OR 2,13; 95% BI: 1,20-3,75), voornamelijk veroorzaakt door een significant verhoogd risico voor risperidon (n=1.757, gemiddelde leeftijd: 82 jaar).(17)

In een meta-analyse van vier placebogecontroleerde studies (n=941) was het risico op cerebrovasculaire bijwerkingen groter met risperidon dan met placebo, maar dit verschil was niet statistisch significant.(21)

In een retrospectieve analyse van drie observationele cohort studies bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 77 jaar) met dementie, die risperidon, quetiapine of olanzapine gebruikten, kwam een cerebrovasculair accident (CVA) of kortstondige ischemische aanval (TIA) voor bij risperidon (0,30%), quetiapine (0,35%) en olanzapine (0,11%).(39)

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).(40)

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).(41)

Een veneuze trombose kwam het meest voor bij patiënten ouder dan 65 jaar met stemmingsstoornissen en kwam ook het meeste voor bij het gebruik van pipamperon (61/100.000) en risperidon (55/1000.000).(42)

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% CI 1.3-2.1). Het risico was het grootst in de eerste week na start van de antipsychotica (adjusted OR 4.5; 95% CI 2.8-7.3). De associatie werd ook gevonden wanneer patiënten met een delier werden uitgesloten. Gebruik van atypische antipsychotica had een groter risico op pneumonie (adjusted OR 3.1; 95% CI 1.9-5.1) vergeleken met conventionele middelen (adjusted OR 1.5; 95% CI 1.2- 1.9). Er was geen relatie met de hoogte van de dosis.(43)

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.(44)

Het gebruik van antipsychotica is geassocieerd met een hoger risico (aHR 2,01 95% BI 1,90-2,13) op pneumonie bij patiënten met Alzheimer. Het gebruik van antipsychotica is bij patiënten zonder Alzheimer ook geassocieerd met een hoger risico (aHR 3,43 95% BI 2,99-3,92). De drie meest gebruikte antipsychotica (quetiapine, risperidon, haloperidol) hadden een vergelijkbare associatie met het risico op pneumonie. Bij patiënten (gemiddelde leeftijd 80±7 jaar) zonder de ziekte van Alzheimer was het risico op pneumonie voor quetiapine vergelijkbaar met risperidon.(45)

Een meta-analyse van observationele studies toont (op basis van zeven studies) dat het risico op pneumonie significant 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 in de zeven studies wanneer eerste generatie antipsychotica vergeleken werd met tweede generatie antipsychotica (RR 1,07 95% BI 0,85-1,35).(46)

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

Farmacokinetiek: risperidon (1 mg) heeft een vergelijkbare farmacokinetiek bij ouderen (leeftijd: 69±4 jaar) en jongeren (leeftijd: 30±4 jaar). Wel was bij ouderen de klaring van de actieve metaboliet (9-hydroxyrisperidon) verminderd en de halfwaardetijd verlengd tot 25 uur als gevolg van een verminderde creatinineklaring.(47,48)

Uitgebreide tekst

Dosis

Delier: bij ouderen een begindosering van 0,5 mg 2x per dag, indien nodig individueel verhogen met stappen van 0,5 mg 2x per dag tot 1-2 mg 2x per dag.(1,2)

Ernstige agitatie/agressie bij dementie: oraal: 0,25 mg (=0,25 ml drank) 2x per dag. Dit kan individueel worden aangepast in stappen van 0,25 mg (=0,25 ml drank) 2x per dag om de andere dag tot 0,5-1 ml (=0,5-1 ml drank) 2x per dag. De optimale dosering is 0,5 mg (=0,5 ml drank) 2x per dag gedurende maximaal 6 weken.

Psychose bij dementie: startdosering: 0,5 mg; maximale dosering: 2x per dag 1mg.

Er kan gedoseerd worden op geleide van de plasmaconcentratie.(5)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie: langzamer titreren en onafhankelijk van de indicatie de orale begindosis en de opvolgende doses halveren.(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: langzamer titreren en onafhankelijk van de indicatie de orale begindosis en de opvolgende doses halveren.(1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

1-2x daagse dosering. Tablet fijnmalen mag. Er is een drank en orodipergeerbare tablet.

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 met risperidon wordt geadviseerd om de medicatie geleidelijk af te bouwen. Acute onttrekkingssymptomen, waaronder misselijkheid, braken, transpireren en slapeeloosheid zijn zeer zelden beschreven na plotselinge stopzetting van hoge doses antipsychotica. Recidief van psychotische symptomen kan ook optreden, evenals het optreden van onwillekeurige bewegingsstoornissen (acathisie, dystonie, dyskinesie).(1)

Een review van 9 RCTs (Cochrane database), waarvan 7 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 vier trials werd risperidon gebruikt. In één trial hadden patiënten met psychose en agitatie bij dementie goed gereageerd op risperidon over een periode van 4-8 maanden. Bij hen ontstond in vergelijking met de groep die niet was gestopt, een terugval op de Neuropsychiatric Inventory score van >30% (p=0.04).

In een pilotstudie bij patiënten met psychose en agitatie bij dementie met goede reactie op haloperidol was de tijd tot terugval korter in de groep die gestopt was met haloperidol ($p=0.04$).

Twee andere studies suggereren dat patiënten met meer ernstige symptomen baat hebben bij antipsychotica. Bij hen wordt stoppen van de antipsychotica niet aanbevolen.(6)

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 gebruiken 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.(49)

Er is een stop richtlijn en algoritme beschikbaar.(7,8)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd ≥ 65 jaar:

delier: zeer klein aantal (<100 patiënten).(9-11)

agitatie/agressie en psychose: middel groot aantal (800-1000 patiënten).(15-25)

Praktijkervaring

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

65-74 jaar: 1.814 mannen en 2.417 vrouwen.

75+ jaar: 3.034 mannen en 5.029 vrouwen.

Risperidon is sinds 1994 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Delier

Risperidon (1,3 mg, $n=21$) is vergeleken in een onderzoek van ruim 2 jaar met haloperidol (5,5 mg, $n=21$), aripiprazol (18,3 mg $n=21$) en olanzapine (7,1 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 ernst van de delier werd gemeten met de MDAS (Memorial Delirium Assessment Scale met 10-items en 4-punten schaal verdeling). De MDAS-score nam af in elke medicatiegroep. Deze afname was voor risperidon (van 18,6 naar 7,1 met $p<0,001$), haloperidol (van 19,9 naar 6,8, $p<0,001$), aripiprazol (van 18,0 naar 8,3 $p<0,001$) en olanzapine (van 19,4 naar 11,7 $p<0,01$) vergelijkbaar.(9)

In een dubbelblinde studie werden 24 patiënten behandeld (gemiddelde leeftijd 66 jaar) gedurende zeven dagen met een gemiddelde dosis van 1 mg risperidon ($n=12$, 66 ± 8 jaar, 50% vrouw) of 1,7 mg haloperidol ($n=12$, leeftijd 67 ± 16 jaar, 42% vrouw). Gedurende de studieperiode werden de MDAS-scores voor beide middelen significant verlaagd. Er was geen significant verschil tussen beide middelen. De gemiddelde tijd tot respons was voor risperidon 4,17 en haloperidol 4,22 dagen (niet statistisch significant).(10)

In een RCT is het gebruik van risperidon (n=82) vergeleken met haloperidol (n=81) of placebo (n=84) bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 75±9 jaar, 34% vrouw) met een delier in een palliatieve setting (hospice of palliatieve afdeling in een ziekenhuis). Delier werd gemeten op de Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS). Risperidon gaf significant hogere delier symptoom scores (gemiddeld 0,48 units hoger 95% BI 0,09-0,86, p=0,02) in vergelijking met placebo. Het gebruik van haloperidol gaf in vergelijking met placebo ook significant hogere delier symptoom scores (gemiddeld 0,24 units hoger 95% BI 0,06-0,42, p=0,009). Met placebo en palliatieve ondersteuning was er dus een beter effect dan wanneer risperidon of haloperidol aan de ondersteunende therapie werd toegevoegd.(4)

In een gerandomiseerde open (rater geblindeerde) trial werden patiënten met een delier behandeld met risperidon (n=20, gemiddelde leeftijd 47 jaar, spreiding 25-78 jaar, 10% vrouw), met haloperidol (n=21, gemiddelde leeftijd 4 jaar, spreiding 20-72 jaar, 38% vrouw) of met olanzapine (n=23, gemiddelde leeftijd 45 jaar, spreiding 19-78 jaar, 39% vrouw). Doseringen varieerden met risperidon van 0,25-4 mg, haloperidol van 0.25-10 mg en olanzapine van 1.25-20 mg. Er was een significante daling van de Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R98) over een periode van zes dagen bij alle drie behandelingen, zonder onderling verschil.(11)

In een gerandomiseerde open (rater geblindeerde) trial zijn risperidon (n=17, leeftijd 67±12, 47% vrouw) en olanzapine (n=15, 68±11, 40% vrouw) vergeleken bij patiënten met een delier over een periode van zeven dagen. De respons (>50% daling op de Delirium Rating Scale-Revised-98) bedroeg 64,7% met risperidon en 73,3% met olanzapine (niet-significant verschillend). De respons was met risperidon significant (p=0.009) kleiner bij patiënten ≥70 jaar (33%) dan bij patiënten <70 jaar (100%). Bij olanzapine was dit 70% bij patiënten ≥70 jaar en 80% bij patiënten <70 jaar.(12)

Risperidon (gemiddeld: 2,6±1,7 mg, n=40) was in een open-label ongecontroleerde studie effectief bij 91% van de ouderen (gemiddelde leeftijd: 67±11 jaar, 37% vrouw) en gaf een significante (p<0,001) verbetering ten opzichte van baseline tot 7 dagen (gemiddelde scores DRS 22,5±4,6 baseline tot 6,8±7 op dag 7, MMSE: 13,1±10,9 tot 26,4±8,9, CGI: 4,5±0,9 tot 1,9±1,2).(13)

Risperidon (gemiddeld: 0,7 mg, n=10) is bij ouderen (gemiddelde leeftijd 65 jaar) gedurende 6 dagen in een open-label studie onderzocht. De Cognitieve Test voor Delier (CTD) verbeterde (p=0,0078) van dag 1 (7,1±2,0) tot dag 6 (16,9±3,0). De gemiddelde DRS-scores verbeterde eveneens (p<0,001) van dag 1 (25,2±0,9) tot dag 6 (11,3±1,5). De gemiddelde KPS scores verbeterde van dag 1 (32,0) tot dag 6 (45,5, p=0,044).(14)

Agitatie/agressie bij dementie

Meta-analyse en reviews

In een netwerk meta-analyse met 36 RCT werden een groot aantal middelen, waaronder antipsychotica, bij 5585 patiënten (gemiddelde leeftijd 82±5 jaar, 69% vrouw) bestudeerd voor de behandeling van agitatie bij dementie. Risperidon (OR 1,96; 95% BI, 1,49–2,59), dextromethorphan/quinidine (OR 3,04; 95% BI, 1,63–5,66] en selectieve serotonine heropnamers als geneesmiddelengroep (OR 1,61; 95% BI, 1,02–2,53) waren significant meer effectief dan placebo. Van alle bestudeerde antipsychotica was risperidon het meest effectief. Haloperidol was het minst effectief en niet beter dan placebo (OR 0,86; 95% BI, 0,54-1,37).(15)

In een systematische review van Maher et al. (2011) werden 14 placebogecontroleerde studies bij demente ouderen met probleemgedrag geïnccludeerd. De auteurs concludeerden dat aripiprazol, olanzapine en risperidon werden geassocieerd met een klein, maar statistisch significant gunstig effect bij de behandeling van gedragsstoornissen bij dementie. De doseringen in de verschillende geïnccludeerde studies waren verschillend, maar over het algemeen 50% lager dan de jong volwassenen dosering.(16)

In een review van Ballard en Waite (2006) werden negen placebogecontroleerde studies met atypische antipsychotica geïnccludeerd. De auteurs concludeerden dat risperidon en olanzapine in vergelijking met placebo effectief waren in het verminderen van agressie bij patiënten met dementie. Daarnaast was risperidon significant effectief in het verminderen van psychoses bij patiënten met dementie.(17)

In een meta-analyse van Ballard et al. (2006) werd de effectiviteit van antipsychotica (haloperidol, risperidon en olanzapine) bij de behandeling van probleemgedrag bij Alzheimer patiënten onderzocht. De auteurs concludeerden dat het korte termijn gebruik (tot 12 weken) van antipsychotica bij de behandeling van agressie bij patiënten met Alzheimer een gunstig effect liet zien. De meeste evidence is afkomstig van studies met risperidon. De evidence bij de behandeling van andere symptomen van agitatie (zoals rusteloosheid en schreeuwen) en psychoses was onduidelijk en mogelijk minder gunstig. Er is geen bewijs die het lange termijn gebruik van antipsychotica bij probleemgedrag bij dementie ondersteunt.(18)

In een meta-analyse van Schneider et al. (2006) (gemiddelde leeftijd 81 jaar) werden 16 placebogecontroleerde studies geïnccludeerd en werd de effectiviteit van de atypische antipsychotica aripiprazol, olanzapine, quetiapine en risperidon geanalyseerd. De auteurs concludeerden dat risperidon en aripiprazol effectief waren in het verminderen van agressie, agitatie en psychoses bij patiënten met dementie.(19)

In een systematische review van Zuidema et al. (2006) werden veertien effectiviteitstudies van verschillende antipsychotica geïnccludeerd. In zeven van de tien studies leken haloperidol, risperidon en olanzapine effectiever in vergelijking met placebo bij de behandeling van agressie en psychoses bij patiënten met dementie. Een directe vergelijking tussen atypische en klassieke antipsychotica resulteerde niet in een statistisch significant verschil.(20)

Een meta-analyse van Katz et al. (2007) naar de effectiviteit van risperidon bij de behandeling van psychotische symptomen bij de ziekte van Alzheimer, beschrijft de gepoolde resultaten van vier placebogecontroleerde studies (n=941). De effectiviteit van de behandeling werd gemeten aan de hand van de BEHAVE-AD psychosis subschaal en de CGI. In vergelijking met placebo liet risperidon een significante verbetering van zowel de BEHAVE-AD als CGI score zien. Aanvullende analyses lieten zien dat deze verbetering, in vergelijking met placebo, groter was bij patiënten met ernstiger symptomen.(21)

Placebogecontroleerde studies

Risperidon (1 mg, n=153, 72% vrouw) is in een RCT vergeleken met placebo (n=156, 71% vrouw) gedurende 12 weken bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd: 83 jaar) met dementie. 73% van de patiënten in de risperidon groep en 67% van de patiënten in

de placebogroep voltooiden de studie. Het verschil van baseline tot eindpunt in CMAI (Cohen-Mansfield Agitation Inventory) totale agressie score, toonde een significante afname in agressief gedrag voor risperidon in vergelijking met placebo ($p < 0,001$). Een vergelijkbare verbetering werd aangetoond in de CMAI-niet-agressie subscale ($p < 0,002$) en in de BEHAVE-AD totaal (Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease) ($p < 0,001$) en de psychotische symptomen subschaal ($p = 0,004$). Op het eindpunt was er ook op de CGI-S (Clinical Global Impression - Severity) score en CGI-C (Change) score een significante verbetering ($p < 0,001$) voor risperidon in vergelijking met placebo.(22)

Psychose bij dementie

Review

Een systematische review (Cochrane database studie) toonde dat risperidon significant effectiever is dan placebo in het verbeteren van een psychose bij patiënten met dementie.(18)

Placebogecontroleerde studies

Risperidon (0,25-1 mg, $n=46$) gaf in een dubbelblinde studie bij ouderen (leeftijd: 84 ± 7 jaar) na 12 weken in vergelijking met placebo ($n=47$) een significante verbetering op de BEHAVE-AD psychose subschaal (-5,2 versus -3,3; $p=0,039$) en op de CGI-C ($p < 0,001$). (23)

In een placebogecontroleerde RCT over een periode van acht weken bij patiënten met een psychose bij de ziekte van Alzheimer in een verpleeghuis kregen 235 patiënten 1-1,5 mg risperidon of een placebo ($n=238$). Beide groepen verbeterden significant op de Behavioral pathology in Alzheimer's Disease (BEHAVE-AD), de Psychose subschaal en de Clinical Global Impression of Change (CGI-C). Er was geen significant verschil tussen risperidon en placebo. Bij patiënten met ernstige dementia (MMSE < 10) was risperidon significant beter dan placebo op de CGI-C ($p=0,021$). (24)

Een subgroep analyse van een dubbelblinde placebogecontroleerde RCT bij patiënten met psychose bij dementie was risperidon (1-2 mg/dag) significant effectiever na 12 weken op de Psychose en Aggressie Severity Index dan placebo.(25)

In andere reviews en studies werden zowel agitatie/agressie als psychose bestudeerd.

Risperidon (1 mg, $n=148$ en 2 mg, $n=165$) gaf bij oudere patiënten (leeftijd: 83 jaar) in een RCT van 12 weken een reductie ($\leq 50\%$) in BEHAVE-AD totale scores en de psychose en agressiviteit subscores (1 mg: $p=0,005$ en 2 mg: $p < 0,001$) in vergelijking met placebo ($n=163$). Risperidon (0,5 mg, $n=149$) was op het eindpunt superieur aan placebo in het reduceren van BEHAVE-AD agressiviteitsscore ($p=0,02$). (26)

Zowel risperidon (0,5-2 mg, $n=196$, gemiddelde leeftijd: 78 jaar), olanzapine (2,5-10 mg, $n=204$, gemiddelde leeftijd: 78 jaar) als placebo ($n=94$, gemiddelde leeftijd: 80 jaar) gaven in een dubbelblinde 10-weekse studie verbetering op de NP (Neuropsychiatric Inventory) en CGI-S Psychosis. Er was geen significant verschil ten opzichte van placebo.(27)

In een RCT werden 421 patiënten met agitatie/agressie of psychose bij de ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 78 jaar) gerandomiseerd tussen risperidon (1 mg/dag), olanzapine (gemiddeld 5,5 mg/dag), quetiapine (56,5 mg/dag), of placebo. De

gemiddelde follow-up periode was 36 weken. De gemiddelde tijd tot het beëindigen van de behandeling vanwege gebrek aan effectiviteit was significant langer voor risperidon (26 weken) en olanzapine (22 weken) in vergelijking met quetiapine (9 weken) en placebo (9 weken). Bij 29% respectievelijk 32, 26 en 21% van de patiënten in de risperidon, olanzapine, quetiapine- en placebogroep was er een verbetering van de CGI-C score (niet significant).(28)

Een beschrijvende analyse van bovenstaande CATIE-AD studie liet een grotere verbetering in totale NPI zien in vergelijking met placebo voor risperidon ($p < 0,001$) en olanzapine ($p = 0,007$). In totale Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) werd geen verschil tussen placebo of een behandeling met antipsychotica..(29)

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

Psychose bij dementie: bij het gebruik van risperidon (0,25-1 mg) (gemiddelde leeftijd: 84 ± 7 jaar, 85% vrouw) was de number needed to treat: 3.(23)

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

De tijd tot effect is bij ouderen niet berekend. Het effect wordt binnen enkele dagen tot weken bereikt.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

In een retrospectief database onderzoek is het gebruik van risperidon (1-2 mg) bij patiënten met dementie onderzocht (gemiddelde leeftijd 77 ± 7 jaar, 68% vrouw, $n = 122$). Risperidon bleek effectief bij 85% van de patiënten. Van de patiënten met dementie was 82% 'erg verbeterd', 'verbeterd' of 'minimaal verbeterd' bij het gebruik van risperidon. Patiënten die 'veel verbeterd' tot 'erg veel verbeterd' waren, waren vaker jonger en/of van het vrouwelijke geslacht.(31)

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

In een onderzoek van ruim 2 jaar is risperidon (1,3 mg, $n = 21$) vergeleken met haloperidol (5,5 mg, $n = 21$), aripiprazol (18,3 mg $n = 21$) en olanzapine (7,1 mg, $n = 21$) bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 64-70 jaar, 38-48% vrouw) met delier die opgenomen waren in het ziekenhuis voor een kankerbehandeling.

In alle medicatiegroepen traden bijwerkingen op, die varieerden van 5% (risperidon), 10% (aripiprazol), 19% (haloperidol), tot 43% (olanzapine).(9)

In een RCT bij de behandeling van Alzheimer patiënten ($n = 421$, gemiddelde leeftijd 78 jaar) met agressie, psychoses of agitatie beëindigden 18%, 24%, 16% en 5% van de patiënten de behandeling met respectievelijk risperidon, olanzapine, quetiapine, en placebo vanwege een slechte verdraagbaarheid.(28)

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, $p = 0,02$). (17)

In een andere meta-analyse (1721 patiënten met probleemgedrag bij dementie, gemiddelde leeftijd 82 jaar) trad bij risperidon bij 4,0% en bij placebo 3,1% mortaliteit op (relatieve risico 1,21; 95% BI: 0,71-2,06, niet significant). Er werd geen relatie gevonden tussen de uitkomstmaat mortaliteit en de dosering van risperidon.(30)

In een retrospectieve cohortstudie is mortaliteit bij risperidon (n=13.356), haloperidol (n=2.855), olanzapine (n=4.716) en quetiapine (n=10.651) bij patiënten met dementie (≥65 jaar) onderzocht in vergelijking met niet-gebruikers. Voor risperidon is het toegenomen risico in de eerste 30 dagen: 3,7% (95% BI 2,2-5,3%, p<0,01) met een number needed to harm (NNH) van 27 (95% BI 19-46). Haloperidol gaf het grootste risico op mortaliteit: 3,8% (95% BI 1,0-6,6%, p<0,01) met een NNH van 26 (95% BI 15-99), olanzapine 2,5% (95% BI 0,3-4,7%, p=0,02) met een NNH van 40 (95% BI 21-312) en quetiapine 2,0% (95% BI 0,7-3,3%, p<0,01) met een NNH van 50 (95% BI 30-150). Het risico bij haloperidol is het grootste gedurende de eerste 30 dagen, waarna het scherp en significant afneemt. Bij de andere middelen was het risico op mortaliteit het meest significant gedurende de eerste 120 dagen, en nam af in de hier opvolgende 60 dagen.(31,32)

In een retrospectieve studie trad sterfte op bij 3% bij het gebruik van risperidon (0,5-1 mg, n=93) bij Japanse ouderen met een delier (gemiddelde leeftijd: 72±6 jaar, 33% vrouw) vergeleken met 2% bij haloperidol oraal (0,75-1,5 mg, n=95) en bij 13% bij haloperidol intramusculair/intraveneus (2,5-5 mg, n=61). Na een jaar was de mortaliteit vergelijkbaar bij het gebruik van risperidon (30%) en haloperidol oraal (30%), maar sterfte trad significant vaker bij de haloperidol injectie (46%).(33)

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. Vergeleken met risperidon werd een significant hoger risico op sterfte gevonden bij haloperidol (aHR 1,45, 95% BI, 1,35-1,55) en zuclopentixol (aHR: 1.32; 1.02-1.72). Er was geen significant verschil met pipamperon (aHR, 1.06; 0.98-1.14). Een lager risico op sterfte ten opzichte van risperidon was er voor clozapine (aHR, 0.65; 0.48-0.89), olanzapine (aHR,0.59; 0.47-0.75) en quetiapine (aHR, 0.74; 0.67-0.81).(34)

Extrapiramidale bijwerkingen, vallen en sedatie

Risperidon (1,3 mg, n=21) gaf bij patiënten (leeftijd: 64-70 jaar) significant (p=0.012) minder vaak extrapiramidale symptomen (parkinsonisme) vergeleken met haloperidol (5,5 mg, n=21) gedurende een periode van 2 jaar. Extrapiramidale symptomen traden op bij 5% van de patiënten met risperidon en 19% met haloperidol.(9)

In een retrospectieve cohortstudie is het gebruik van risperidon (gemiddelde leeftijd 83±7 jaar, 65% vrouw, n= 4.643) vergeleken met de eerste generatie antipsychotica (gemiddelde leeftijd: 78±7 jaar, 48% vrouw, n=4.242) zoals haloperidol en fenothiazines. Risperidon werd in vergelijking met eerste generatie antipsychotica geassocieerd met een lager risico op extrapiramidale symptomen na 30 dagen (aHR: 0,38 95% BI 0,22-0,67), 60 dagen (aHR: 0,45 95% BI 0,28-0,73), 90 dagen (aHR: 0,50 95% BI 0,33-0,77) en 180 dagen (aHR: 0,65 95% BI 0,45-0,94). Na 360 dagen was de sterkte van deze associatie afgezwakt (aHR 0,75 95% BI 0,54-1,05).(35)

In een dubbelblinde studie kwamen extrapiramidale bijwerkingen vaker voor bij het gebruik van risperidon (23%) dan met placebo (16%) (niet significant).(10)

In een dubbelblinde placebogecontroleerde studie is bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 83±1 jaar, 72% vrouw) met agressie bij de ziekte van Alzheimer en vasculaire dementie het gebruik van risperidon (0,25-1 mg, n=170) vergeleken met placebo (n=167) gedurende 12 weken. 94% van de patiënten in de risperidongroep en 92% van de patiënten uit de placebogroep rapporteerde minstens één bijwerking. Extrapiramidale bijwerkingen kwamen niet significant vaker voor bij het gebruik van risperidon (23%) in vergelijking met placebo (16%). Risperidon (0,25-1 mg,) gaf bij ouderen (leeftijd: 84±7 jaar) significant (p=0.023) vaker slaperigheid (37%) vergeleken met placebo (25%).(22)

In een gerandomiseerde dubbelblinde trial (BEHAVE-AD) is gedurende 12 weken risperidon (0,5 mg, n=149; 1 mg, n=148 en 2 mg, n=165) vergeleken met placebo (n=163) bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd: 83 jaar, 68% vrouw) met de ziekte van Alzheimer of dementie. Extrapiramidale bijwerkingen traden meer op bij risperidon 1 mg (13%) en 2 mg (21%) op dan bij placebo (7%) en bij 0,5 mg risperidon (7%). Slaperigheid trad meer op bij risperidon 0,5 mg (10%), 1 mg (16%), 2 mg (28%) dan bij placebo (8%). Vallen trad op bij zowel placebo (20%) als risperidon 0,5 mg (16%), 1 mg (13%) of 2 mg (25%).Er werden geen statistische gegevens verstrekt.(26)

In een dubbelblinde 10-weekse studie is het gebruik van risperidon (0,5-2 mg, n=196, gemiddelde leeftijd: 78 jaar), olanzapine (2,5-10 mg, n=204, gemiddelde leeftijd: 78 jaar) en placebo (n=94, gemiddelde leeftijd: 80 jaar) vergeleken bij oudere patiënten met dementie. Slaperigheid kwam vaker voor bij het gebruik van risperidon (19%) en olanzapine (23%) dan bij placebo (9%, p=0,007; vergeleken met risperidon).(27)

In een meta-analyse van vier placebogecontroleerde studies (n=941) naar de veiligheid van risperidon bij de behandeling van psychotische symptomen bij de ziekte van Alzheimer trad bij risperidon significant vaker slaperigheid (p<0.001) en extrapiramidale stoornissen (p<0.01) op in vergelijking met placebo.(21)

Risperidon (0,5 mg, n=149; 1 mg, n=148 en 2 mg, n=165) was geassocieerd met vallen bij ouderen (leeftijd: 83 jaar, 68% vrouw) bij een dosis van 0,5 mg (16%), 1 mg (13%) en 2 mg (25%), maar ook bij placebo (20%). Extrapiramidale symptomen waren dosis afhankelijk. Slaperigheid trad vaker bij risperidon 0,5 mg (10%), 1 mg (16%), 2 mg (28%) dan bij placebo (8%).(36)

In een cohort studie bij 12.145 nieuwe gebruikers van antipsychotica is het aantal patiënten dat naar de spoedeisende hulp moest of opgenomen werd in het ziekenhuis vanwege een valincident niet significant verschillend voor risperidon: 179 (4%), olanzapine: 123 (3%) en quetiapine: 115 (4%).(37)

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).(38)

Een meta-analyse toonde bij het gebruik van atypische antipsychotica een statistisch significant verhoogd risico op cerebrovasculaire gebeurtenissen (OR 2,13; 95% BI: 1,20-3,75), voornamelijk veroorzaakt door een significant verhoogd risico voor risperidon (n=1.757, gemiddelde leeftijd: 82 jaar).(17)

In een meta-analyse van vier placebogecontroleerde studies (n=941) was het risico op cerebrovasculaire bijwerkingen groter met risperidon dan met placebo, maar dit verschil was niet statistisch significant.(21)

In een retrospectieve analyse van drie observationele cohortstudies bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 77 jaar, 59% vrouw) met dementie, die risperidon, quetiapine of olanzapine gebruikten, is onderzocht hoe vaak een cerebrovasculair accident (CVA) of kortstondige ischemische aanval (TIA) optrad. Dit kwam voor bij risperidon (0,30%), quetiapine (0,35%) en olanzapine (0,11%).(39)

In een case-control studie, genest binnen een cohort van 26.157 ouderen met tenminste één prescriptie voor een antipsychoticum (choorpromazine, clozapine, flufenazine, haloperidol, olanzapine, perfenazine, pipamperon, quetiapine, risperidon, thioridazine en zuclopentixol) werd het risico op cerebrovasculaire events bij antipsychoticagebruikers ouder dan 50 jaar (gemiddelde leeftijd 76 jaar) onderzocht. Huidige en recente blootstelling aan antipsychotica werd in vergelijking met niet-gebruikers geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire events (OR 1,7; 95% BI 1,4-2,2). 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).(40)

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).(41)

Een veneuze trombose kwam het meest voor bij patiënten ouder dan 65 jaar met stemmingsstoornissen en kwam ook het meeste voor bij het gebruik van pipamperon (61/100.000) en risperidon (55/1000.000).(42)

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% CI 1.3-2.1). Het risico was het grootst in de eerste week na start van de antipsychotica (adjusted OR 4.5; 95% CI 2.8-7.3). De associatie werd ook gevonden wanneer patiënten met een delier werden uitgesloten. Gebruik van atypische antipsychotica had een groter risico op pneumonie (adjusted OR 3.1; 95% CI 1.9-5.1) vergeleken met conventionele middelen (adjusted OR 1.5; 95% CI 1.2- 1.9). Er geen relatie met de hoogte van de dosis.(43)

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.(44)

Een meta-analyse van observationele studies toont (op basis van zeven studies) dat het risico op pneumonie significant 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 in de zeven studies wanneer eerste generatie antipsychotica vergeleken werd met tweede generatie antipsychotica (RR 1,07 95% BI 0,85-1,35).(45)

Het gebruik van antipsychotica is geassocieerd met een hoger risico (aHR 2,01 95% BI 1,90-2,13) op pneumonie bij patiënten met Alzheimer. Het gebruik van antipsychotica is bij patiënten zonder Alzheimer ook geassocieerd met een hoger risico (aHR 3,43 95% BI 2,99-3,92). De drie meest gebruikte antipsychotica (quetiapine, risperidon, haloperidol) hadden een vergelijkbare associatie met het risico op pneumonie. Bij patiënten (gemiddelde leeftijd 80±7 jaar) zonder de ziekte van Alzheimer was het risico op pneumonie voor quetiapine vergelijkbaar met risperidon.(46)

Andere bijwerkingen

Urinaire incontinentie (risperidon: 13%, olanzapine: 9% en placebo: 1%, p=0,001) kwam ook vaker voor in vergelijking met placebo.(27)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

In een retrospectief database onderzoek traden met risperidon (1-2 mg) extrapiramidale symptomen minder vaak op (5/59: 9%) bij jongere patiënten (65-75 jaar) dan bij oudere patiënten (76-95 jaar) (8/63: p=0,45).(31)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Niet bekend.

Anticholinerge effecten: vaak (1-10%) maag-darmklachten, droge mond.

Delier: niet bekend.

Duizeligheid: vaak (1-10%) duizeligheid.

Valneiging en/of motorische functie: zeer vaak (>10%) extrapiramidale symptomen (parkinsonisme, acathisie, dyskinesie, dystonie). Vaak (1-10%) vallen, wazig zien.

Sedatieve effecten: zeer vaak (>10%) slaperigheid, sedatie.

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

Invloed op voedselinname: vaak (1-10%) verandering in eetlust.

Hemostase: soms (0,1-1%) verlaagd Hb-gehalte en aantal witte bloedcellen, verhoogd aantal eosinofielen, neutropenie, anemie, trombocytopenie. Zelden (0,01-0,1%) agranulocytose.

Cardiovasculaire bijwerkingen: vaak (1-10%) tachycardie. Soms (0,1-1%) abnormaal ECG, AV-blok, geleidingsstoornissen, atriumfibrilleren, bradycardie, palpitaties, verlengd QT-interval.(50)
Zelden (0,01-0,1%) cerebrovasculaire stoornis, veneuze trombose.

Cognitie: vaak (1-10%) angst, depressie. Soms (0,1-1%) verwarde toestand, nachtmerrie, manie. Zelden (0,01-0,1%) afgestompt effect.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

De sederende werking van risperidon wordt versterkt door gelijktijdig gebruik met antihistaminica, antidepressiva, slaapmiddelen, analgetica, opiaten of alcohol.

Afname concentratie risperidon

De concentratie daalt door krachtige CYP3A4-inductoren en etravirine.

Toename concentratie risperidon

De plasmaconcentratie kan stijgen door cobicistat, indinavir en krachtige CYP2D6-remmers (zoals paroxetine, fluoxetine, kinidine, bupropion, cinacalcet) en door matig tot sterke CYP3A4-P-glycoproteïne remmers (zoals sommige HIV-protease remmers).

Overige interacties

Risperidon is in combinatie met furosemide bij oudere patiënten met dementie in verband gebracht met een verhoogde mortaliteit in vergelijking met risperidon of furosemide alleen. Het mechanisme van deze mogelijke interactie is niet duidelijk. Dit effect werd niet gezien bij combinatie van risperidon en thiazidediuretica.

Pas op met risperidon in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, zoals anti-aritmica, tricyclische antidepressiva, tetracyclische antidepressiva, bepaalde antihistaminica, andere antipsychotica, bepaalde antimalariamiddelen en geneesmiddelen die de elektrolytenbalans verstoren, bradycardie, of die het metabolisme van risperidon in de lever remmen.

Gelijktijdig gebruik van oraal risperidon met paliperidon wordt ontraden, aangezien paliperidon de actieve metabooliet van risperidon is, en de combinatie van deze twee kan leiden tot extra effect en bijwerkingen.

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

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Risperidon zorgt voor een significant verhoogd risico op cerebrovasculaire aandoeningen bij patiënten met gemengde of vasculaire dementie in vergelijking met de

ziekte van Alzheimer. Daarom mag risperidon niet gebruikt worden bij andere types van dementie dan de ziekte van Alzheimer.

Vanwege de orthostatische hypotensie die kan optreden, dient risperidon voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (hartfalen, myocardinfarct, geleidingsstoornissen, dehydratie, hypovolemie, of cerebrovasculaire aandoeningen).(1)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Risperidon is een atypisch antipsychoticum met sterke antiserotoninerge (5HT₂) en antidopaminerge (-D₂) activiteit en matig alfa-1-blokkerende eigenschappen. Risperidon heeft een gering alfa-2-blokkerend en antihistaminerg (-H₁) vermogen. Het heeft geen affiniteit tot de cholinerge receptor. Bij opvallend weinig werkzaamheid, kan er sprake zijn van een CYP2D6-polymorfisme.

Risperidon wordt voornamelijk gemetaboliseerd via CYP2D6 tot onder andere actief 9-hydroxyrisperidon met eenzelfde activiteit als risperidon. De gemiddelde halfwaardetijd is 3 uur (risperidon) tot 24 uur (actieve antipsychotische fractie en werkzame metaboliet). De eliminatie is na 1 week voor circa 70% via de nieren, waarvan 35-45% als actieve fractie.(1,2)

Een oudere leeftijd kan zorgen voor een afname in risperidon klaring door een afname in renale klaring van risperidon en de actieve metaboliet (9-OH-risperidon). De risperidon/actieve metaboliet ratio bleek hoger bij de toediening als injectie dan bij de orale formulering van risperidon.(47)

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

De farmacokinetiek van risperidon (1 mg) toegediend aan ouderen (n=12, gemiddelde leeftijd: 69±4 jaar) was vergelijkbaar aan die in jongeren (n=8, gemiddelde leeftijd: 30±4 jaar). De eliminatieratio en klaring van 9-hydroxy-risperidon was verminderd in ouderen (30%) en patiënten met een nierziekte (50%), als gevolg van een verminderde creatineklaring. De plasmahalfwaardetijd was verlengd (19 uur bij jongeren en tot 25 uur bij ouderen en patiënten met een nierziekte).(48)

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

Nee.

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

De actieve metaboliet heeft een lange halfwaardetijd.

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 therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Er is een Therapeutic Drug Monitoring (TDM) monografie beschikbaar.(5)

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Risperidon kan, alleen of in combinatie met furosemide, een verhoogd risico geven op een beroerte of overlijden bij oudere mensen met dementie. Dit middel mag niet worden gebruikt bij dementie die veroorzaakt is door een beroerte. Tijdens de behandeling moet regelmatig de arts worden geraadpleegd. Als u of uw verzorger merkt dat uw geestelijke toestand plotseling verandert of als u plotseling slap wordt of een verdoofd gevoel krijgt in uw gezicht, armen of benen, in het bijzonder als dat aan één kant is, of als u onduidelijk gaat praten, zelfs al is het maar kort, laat u dan onmiddellijk door een arts behandelen. Dit kunnen tekenen van een beroerte zijn.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [risperidon](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [risperidon](#).
3. [Richtlijn delier NVKG](#).
4. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, et al. Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2017;Jan 1;177(1):34-42.
5. TDM monografie [risperidon](#).
6. 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. Epub 2013 Mar 28.
7. 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.
8. Antipsychotica Deprescribing Algorithm [antipsychotica](#).
9. 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.
10. Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics.* 2004;45:297-301.
11. Kim, S.W., Yoo, J.A., Lee, S.Y., Kim, S.Y., Bae, K.Y., Yang, S.J. et al. Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium. *Human Psychopharmacology*, 2010;25 (4), 298-302.
12. Grover, S., Kumar, V., & Chakrabarti, S. (2010). Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *Journal of Psychosomatic Research* 2010;71 (4), 277-281.
13. Parellada E, Baeza I, de Pablo J, Martínez G. Risperidone in the treatment of patients with delirium. *J Clin Psychiatry.* 2004;Mar;65(3):348-53.
14. Mittal D, Jimerson NA, Neely EP, et al. Risperidone in the treatment of delirium: results from a prospective open-label trial. *J Clin Psychiatry.* 2004;May;65(5): 662-7.
15. Kongpakwattana K, Sawangjit R, Tawankanjanachot I, Bell JS, Hilmer SN, Chaiyakunapruk N. Pharmacological treatments for alleviating agitation in dementia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(7):1445-1456.
16. Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and Comparative Effectiveness of Atypical Antipsychotic Medications for Off-label Uses in Adults. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2011; 306(12): 1359-1369.

17. 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;14:191-210.
18. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD003476.
19. Ballard C, Howard R. Neuroleptic Drugs in dementia: benefits and harm. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(6):492-500.
20. Zuidema SU, van Iersel MB, Koopmans RT, Verhey FR, Olde Rikkert MG. Efficacy and adverse reactions of antipsychotics for neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2006;150:1565-1573.
21. Katz I, De Deyn PP, Mintzer J, Greenspan A, Zhu Y, Brodaty H. The efficacy and safety of risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: a meta-analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:475-484.
22. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry*. 2003 Feb;64(2):134-43.
23. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, et al. Risperidone for psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;Dec;20(12):1153-7.
24. Mintzer, J., Greenspan, A., Caers, I., Hove, I., Kushner, S., Weiner, M. et al. Risperidone in the Treatment of Psychosis of Alzheimer Disease: Results From a Prospective Clinical Trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;(March), 280–291.
25. Schneider LS, Katz IR, Park S, Napolitano J, Martinez RA, Azen SP. Psychosis of Alzheimer disease: validity of the construct and response to risperidone. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2003;11(4):414-425.
26. Katz I, Jeste D, Mintzer J et al. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: A randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:107-115.
27. Deberdt WG, Dysken MW, Rappaport SA, et al. Comparison of olanzapine and risperidone in the treatment of psychosis and associated behavioral disturbances in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;Aug;13(8):722-30.
28. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006;355:1525-1538.
29. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, et al; CATIE-AD Study Group. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry*. 2008,Jul;165(7):844-54.
30. Haupt M, Cruz-Jentoft A, Jeste D. Mortality in elderly dementia patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26:566-570.
31. Kales H, Kim H, Zivin K, Valenstein M, et al. Blow. Risk of Mortality Among Individual Antipsychotics in Patients with Dementia. *Am J Psychiatry*. 2012;Jan; 169(1): 71–79.
32. Maust D, Kim H, Seyfried L, et al. Antipsychotics, Other Psychotropics, and the Risk of Death in Patients With Dementia. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(5):438-445.

33. Miyaji S, Yamamoto K, Hoshino S, et al. Comparison of the risk of adverse events between risperidone and haloperidol in delirium patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2007;Jun;61(3):275-82.
34. 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.
35. Vasilyeva I, Biscontri RG, Enns MW, Metge CJ, Alessi-Severini S. Movement disorders in elderly users of risperidone and first generation antipsychotic agents: a Canadian population-based study. *PLoS One.* 2013;May 16;8(5):e64217.
36. Zarate CA, Baldessarini RJ, Siegel AJ, et al. Risperidone in the elderly: a pharmacoepidemiologic study. *J Clin Psychiatry.* 1997;Jul;58(7):311-7.
37. Chatterjee S, Chen H, Johnson ML, Aparasu RR. Risk of falls and fractures in older adults using atypical antipsychotic agents: a propensity score-adjusted, retrospective cohort study. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;Apr;10(2):83-94.
38. 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.
39. Layton D, Harris S, Wilton L et al. Comparison of incidence rates of cerebrovascular accidents and transient ischaemic attacks in observational cohort studies of patients prescribed risperidone, quetiapine or olanzapine in general practice in England including patients with dementia. *Journal of Psychopharmacology.* 2005;Vol: 19, issue: 5:473-482.
40. 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.
41. 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.
42. Letmaier M, Grohmann R, Kren C, et al. Venous thromboembolism during treatment with antipsychotics: Results of a drug surveillance programme. *World J Biol Psychiatry.* 2018;Apr;19(3):175-186.
43. 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.
44. 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.
45. Tolppanen AM, Koponen M, Tanskanen A, et al. Antipsychotic Use and Risk of Hospitalization or Death Due to Pneumonia in Persons With and Those Without Alzheimer Disease. *Chest.* 2016;Dec;150(6):1233-1241.
46. 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.
47. Schoretsanitis G, de Leon J, Haen E, et al. Pharmacokinetics of risperidone in different application forms - Comparing long-acting injectable and oral formulations. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018;Jan;28(1):130-137.
48. Snoeck E, Van Peer A, Sack M, Horton M, Mannens G, Woestenborghs R, Meibach R, Heykants J. Influence of age, renal and liver impairment on the

pharmacokinetics of risperidone in man. Psychopharmacology (Berl). 1995;
Dec;122(3):223-9.

49. [Stopcriteria.](#)

50. [Kortdurend antipsychoticagebruik en QTc tijd.](#)