

Rivastigmine N06DA03, januari 2022

Indicatie

Symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer.(1,2)

Symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie bij de idiopathische ziekte van Parkinson.(1,2)

Standpunt Ephor en samenvatting

Rivastigmine wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson wegens bewijs voor een (geringe) verbetering van cognitieve functies. Rivastigmine heeft twee voordelen boven galantamine, nl. een alternatieve toedieningsweg (pleister) met minder gastrointestinale bijwerkingen en het heeft een kleiner interactiepotentieel.

Dosering:

Capsules, drank en orodispergeerbare tabletten

Startdosis 1,5 mg tweemaal daags. Bij goed verdragen kan de dosis na minimaal twee weken verhoogd worden met 2x 1,5 mg per keer. De werkzame dosis is tweemaal daags 3 tot max 6 mg. Bij bijwerkingen kan de dosis tijdelijk worden verlaagd, omdat deze dosisafhankelijk zijn.

Pleisters (alleen geregistreerd voor de indicatie ziekte van Alzheimer)

Startdosis 4,6 mg/24 u. Bij goed verdragen dient de dosis na minimaal vier weken verhoogd te worden naar de aanbevolen werkzame onderhoudsdosis van 9,5 mg/24 u.

Gebruiksgemak:

Capsules, orodispergeerbare tabletten en drank dienen tweemaal daags te worden toegediend, bij ontbijt en de avondmaaltijd.

De capsules dienen heel doorgeslikt te worden. De orodispergeerbare tabletten moeten op de tong worden gelegd.

De pleisters dienen éénmaal daags te worden vernieuwd.

Stoppen van de medicatie:

Men kan op elk moment in één keer stoppen met het gebruik.(3)

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is zeer groot (>5000).(4-21)

Effectiviteit

Ziekte van Alzheimer: Diverse RCT's en een systematische review laten zien dat rivastigmine (6 tot 12 mg per dag oraal of 9,5 tot 13,3 mg per dag transdermaal) een stabilisering of kleine verbetering geeft op cognitieve testen in vergelijking met placebo bij de ziekte van Alzheimer. Er worden betere resultaten waargenomen voor de mate van achteruitgang van de cognitieve functies en activiteiten van het dagelijks leven,

hoewel de effecten klein zijn en van onzeker klinisch belang. Er wordt ook een een statisch significante verbetering door rivastigmine gezien op de uitkomst van de globale beoordeling van de clinicus, maar over het algemeen is het geen klinisch relevante verbetering. Er zijn geen verschillen tussen de rivastigmine groep en de placebo groep in gedragsverandering bij de ziekte van Alzheimer.

Het number needed to treat ten opzichte van placebo is 14 voor een verbetering van ≥ 4 punten op de ADAS-cog score, 6 voor een verbetering van 1-3 punten op de globale functie score. Time to benefit is <24 weken.

Dementie bij ziekte van Parkinson: Er is één RCT beschikbaar die een klein, maar significant effect van rivastigmine in een gemiddelde dosis van 8,6 mg per dag laat zien op cognitieve functies, activiteiten van het dagelijks leven, globale beoordeling clinicus en gedrag bij dementie bij de ziekte van Parkinson in vergelijking met placebo.

Bijwerkingen:

In diverse RCT's met orale rivastigmine versus placebo worden twee tot drie keer meer bijwerkingen gemeld in de rivastigmine groep, vooral misselijkheid, braken, diarree, gewichtsafname, anorexia, hoofdpijn, buikpijn, duizeligheid en vermoeidheid. Deze treden voornamelijk op tijdens de titratiefase en lijken gedurende de tijd af te nemen. Rivastigmine pleisters versus placebo laten deze bijwerkingen minder frequent zien.(15)

Een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie toonde aan dat rivastigmine pleisters 4,6 mg/dag en 9,5 mg/dag versus placebo pleisters van gelijke grootte werden in de meeste gevallen slechter verdragen. Erytheem en jeuk werden met intensiteit matig of hevig gerapporteerd voor respectievelijk 7,6% en 6,7% van de patiënten die de 9,5 mg/dag pleister kregen. Voor de 4,6 mg/dag pleister werden deze klachten gerapporteerd met een frequentie <1% vergelijkbaar met de placebo pleisters.(16)

In een RCT uitgevoerd bij patiënten met dementie bij de ziekte van Parkinson worden de volgende bijwerkingen significant vaker gerapporteerd voor rivastigmine vs placebo: misselijkheid, tremor en braken. (8) Analyses naar cardiovasculaire bijwerkingen in deze zelfde studie laten zien dat er geen belangrijke verschillen zijn in optreden van bradycardie of ECG veranderingen en dat de rivastigmine groep significant minder vaak orthostatische hypotensie en syncope rapporteert t.o.v. de placebo groep.(17)

Interactiepotentieel: klein (met <5 geneesmiddelen(groepen)).

Farmacokinetiek:

De biologische beschikbaarheid van rivastigmine is hoger bij ouderen dan bij jonge gezonde vrijwilligers. Studies bij patiënten met de ziekte van Alzheimer in leeftijd variërend van 50 tot 92 jaar lieten geen verschil zien in de biologische beschikbaarheid met het vorderen van de leeftijd.(1)

Uitgebreide tekst

Dosis

Dosisaanpassing bij ouderen is niet nodig.(1)

Capsules, drank en orodispergeerbare tabletten

Startdosis: 1,5 mg tweemaal daags.

Dosistitratie: Bij goed verdragen, kan de dosis na minimaal 2 weken verhoogd worden tot tweemaal daags 3 mg. Verdere verhogingen tot 4,5 mg en vervolgens 6 mg tweemaal daags zijn mede afhankelijk van het goed verdragen worden van de huidige dosis. Onderhoudsdosis: de werkzame dosis is tweemaal daags 3 tot 6 mg.

Pleisters

Startdosis: 4,6 mg/24 u.

Onderhoudsdosis: Bij goed verdragen dient na minimaal vier weken de dosis verhoogd te worden naar 9,5 mg/24 u.

Dosisescalatie: na een minimale behandelingsduur van zes maanden, kan overwogen worden om de dosis te verhogen naar 13,3 mg/24 u bij patiënten die na eerder effect een betekenisvolle cognitieve (bijv. een afname van de MMSE-score) en/of functionele (gebaseerd op de beoordeling van de arts) verslechtering laten zien.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Er zijn geen leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons gevonden.(18,19)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie en/of leverinsufficiëntie:

Gestoorde nier- of leverfunctie: er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nier- of leverfunctie. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht. Rivastigmine capsules kunnen worden gebruikt in deze patiëntenpopulatie mits nauwkeurige controle wordt uitgevoerd.(1)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Tweemaal daags 1,5 mg tot maximaal tweemaal daags 6 mg bij het ontbijt en de avondmaaltijd voor capsules, drank en orodispergeerbare tabletten.

De capsules dienen heel doorgeslikt te worden. De orodispergeerbare tabletten moeten op de tong worden gelegd.

Pleisters, 1x daags 4,6 mg/24 u tot maximaal 13,3 mg/24 u.

De pleisters dienen éénmaal daags te worden vernieuwd en op een andere plek te worden geplakt. Vanwege het risico op huidirritatie is het aan te raden om de pleister binnen 14 dagen niet op dezelfde plaats te plakken, cave een plakschema. (1) Hulp van een mantelzorger of thuiszorgmedewerker is meestal nodig.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Men kan op elk moment in één keer stoppen met het gebruik.(3)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Ziekte van Alzheimer

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

>65-75 jaar: > 5000 patiënten

>75 jaar: ongeveer 500 patiënten

Patiënten met idiopathische ziekte van Parkinson

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

>65-75 jaar: >1500 patiënten

>75 jaar: onbekend

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database, 2020)

65-75 jaar: 1.810 mannen en 1.292 vrouwen.

≥75 jaar: 4.533 mannen en 4.444 vrouwen.

Geneesmiddel is sinds 1998 internationaal in de handel.(1)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Ziekte van Alzheimer:

Systematic reviews

Een Cochrane review includeerde 13 studies met een duur tussen de 12 tot 52 weken bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 75 jaar. De effectiviteit en veiligheid van rivastigmine 6-12 mg/dag per os of 9,5 mg/dag transdermaal zijn onderzocht in multicenter placebo gecontroleerde studies. Zeven studies includeerden data van 3450 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 75 jaar.

Na 26 weken behandeling werd een significante verbetering gezien van de cognitieve functie testen met rivastigmine vergeleken met placebo m.b.v. de Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-Cog) score (gemiddeld verschil (MD) -1.79; 95% confidence interval (CI) -2.21 tot -1.37, n=3232, 6 studies). Daarbij lieten de Mini-Mental State Examination (MMSE) score (MD 0.74; 95% CI 0.52 tot 0.97, n=3205, 6 studies), dagelijkse activiteiten, gemeten met verschillende schalen, (standardised mean difference (SMD) 0.20; 95% CI 0.13 tot 0.27, n=3230, 6 studies) en de clinician rated global impression of changes (CGIC) (OR 0,68; 95% CI 0,58-0,8) een statisch significante verbetering zien, maar over het algemeen geen klinisch relevante verbetering. De drie studies die gedragsveranderingen gemeten hebben, lieten geen significante verschillen met placebo zien (SMD) -0.04; 95% CI -0.14 tot 0.06, n=1529, 3 studies).(4)

Placebo gecontroleerde studies

In een dubbelblinde gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie werd bij 569 patiënten met ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 75 jaar, 68% vrouwen) het gebruik van rivastigmine pleisters (4,6 mg/dag, n=282; 9.5 mg/dag, n=287) en placebo (n=286) gedurende 24 weken onderzocht. Na 24 weken was een significant betere ADAS-Cog score gezien in de 9,5 mg/dag groep (p=0.005) maar niet voor de Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input (CIBIC plus-J; p=0.067) vergeleken met placebo, na correctie werd een significante verbetering gezien (p=0.042). Voor de 4,6 mg/dag werd geen statistisch significante verbetering gezien t.o.v. placebo.(5)

In een dubbelblinde, dubbel-dummy, placebo- en actief gecontroleerde studie werd bij 1195 patiënten met ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 73 jaar, 67% vrouwen) het gebruik van rivastigmine pleisters (9,5 mg/dag patch (n=291), 17,4 mg/dag patch (n=303), capsules (12 mg/dag, n=294) en placebo (n=302) gedurende 24 weken onderzocht. Na 24 weken waren de verschillen van de rivastigmine behandeling vs. placebo van de ADAS-Cog respectievelijk voor de 9,5 mg/dag, 17,4 mg/dag en de capsules waren 1,6 (p=0.005), 2.6 (p<0.001) en 1,6 (p=0.003). De verschillen van de Alzheimer's Disease Cooperative Study--Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC) waren respectievelijk 0,3 (p=0.01), 0,2 (p=0.054) en 0,3 (p=0.009).(6)

In een dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie werd bij 725 patiënten met de ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 71 jaar, 59% vrouwen) ad random verdeeld over drie groepen, rivastigmine 3x daags (gemiddelde dosering 9,6 mg/dag) (n=227), rivastigmine 2x daags (gemiddelde dosering 8,9 mg/dag) (n=229) en placebo (n=222). Op 26 weken, de ADAS-Cog (cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale) score t.o.v. placebo in beide rivastigmine groepen met 2,9 (p<0.001) voor de 3x daags groep en 1,6 (p=0.019) voor de 2x daags groep.(7)

Actief gecontroleerde studies

In een dubbelblinde gerandomiseerde studie werd bij 994 patiënten met de ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 76 jaar, 50% >75 jaar, 69% vrouwen) het gebruik van rivastigmine (n=495) vergeleken met donepezil (n=499). Rivastigmine (gemiddelde dosering 9,4 mg/dag) en donepezil (gemiddelde dosering 9,4 mg/dag) lieten na twee jaar vergelijkbare effecten zien op cognitie en gedrag, waarbij rivastigmine statistisch significant beter scoorde voor dagelijks leven activiteiten (ADCS-ADL) en Global Deterioration Scale (GDS), respectievelijk p=0.007 en p=0.049. Subgroup analyses laten een significant beter resultaat zien voor rivastigmine over donepezil bij patiënten met een butyrylcholinesterase genotype (BuChe wt/wt) (p=0.018) en <75 jaar (p=0.010).(9)

In een dubbelblinde gerandomiseerde studie (ACTION) werd bij 716 patiënten met ernstige ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 77 jaar, 64% vrouwen) het gebruik van rivastigmine pleisters 13,3 mg/dag (n=356) versus 4,6 mg/dag (n=360) gedurende 24 weken onderzocht. Na 24 weken liet de pleister met 13,3 mg/dag significant betere resultaten zien dan de pleister met 4,6 mg/dag op cognitie en functie (ADCS-ADL) met respectievelijk p< 0.0001 en p=0.025. Ook werd er een significant verschil gezien voor ADCS-CGIC (p =0.0023), maar niet voor de 12-delige test Neuropsychiatric Inventory (NPI-12) (p=0.1437).(10)

In een dubbelblinde studie werd bij 567 patiënten met de ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 76 jaar, 65% vrouwen) het gebruik van rivastigmine pleisters 13,3 mg/dag (n=280) versus 9,5 mg/dag (n=287) gedurende 48 weken onderzocht. Beide groepen lieten een afname zien van de ADCS-IADL totale score vergeleken met baseline vanaf week 16, maar de afname was meer uitgesproken significant voor de 13,3mg/dag op week 48 (p=0.002). Voor de ADAS-Cog scores het verschil in afname was minder uitgesproken maar niet significant voor de 13,3 mg/dag op week 48 (p=0.227), maar wel op week 24 (p=0.027).(11)

Cohortstudies, case-control studies

In een open-label studie werden 382 patiënten met de ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 76 jaar, waarvan 328 >70 jaar, 66% vrouwen), die niet of slecht reageerden op donepezil, overgezet op rivastigmine (gemiddelde dosis $9 \pm 3,1$ mg/dag). De studie duurde 26 weken. Bij 26 weken, lieten 205 patiënten (56%, $p < 0.0001$ vs baseline) een significant effect zien met verbetering (26%) of stabilisatie (30%) op de Clinicians' Global Impression of Change (CGIC) schaal. In het geheel waren 6.6% van de patiënten erg verbeterd of sterk verbeterd.(12)

In een prospectieve observationele studie werden 174 patiënten met de ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 78 jaar, 65% vrouwen) gedurende 6 maanden bestudeerd na het wisselen van een orale formulering van een choline-esterase remmer (donepezil of rivastigmine tabletten) naar rivastigmine pleisters (gemiddelde dosis $8,1 \pm 2,2$ mg/dag). Patiënten werden verdeeld over twee groepen, nl. afwezige/verminderde effectiviteit ($n=117$) of intolerantie ($n=57$). Na 6 maanden werd er bij beide groepen voor de MMSE score een stabilisatie of lichte verbetering gezien ($-0,49 \pm 3,2$, vs. baseline $-3,36 \pm .,5$) voor de groep afwezige/verminderde effectiviteit met $p < 0.001$ en ($-0,89 \pm 2,7$ vs. baseline $0,05 \pm 1,5$) voor de groep intolerantie met $p=0.08$. De scores voor instrumental activity of daily living (IADL) en de Neuropsychiatry Inventory (NPI) lieten geen significante afvlakking van de afname zien.(20)

In een multicenter observationele studie gedurende 6 maanden werden 1104 patiënten met de ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 77 jaar, 57% vrouwen) overgezet van rivastigmine tabletten op rivastigmine pleisters (9,5 mg/dag [75%]; 4,6 mg/dag [23%]). Na 6 maanden, lieten 67% een verbetering op de CGI en de MMSE score zien van $19,0 \pm 5,1$ tot $20,0 \pm 5,2$ ($p < 0.001$). (13)

In een prospectieve observationele studie werden 116 patiënten met de ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 73 jaar, 63% vrouwen) behandeld met rivastigmine pleisters (9,5 mg/dag [71%]). De MMSE score verbeterde significant ($p < 0.001$), met een gemiddelde verbetering van 1.7 (95% CI: 1.1 - 2.7) op week 16. De CGIC score liet geen significante verbetering zien.(21)

Dementie bij ziekte van Parkinson

Placebo gecontroleerde studies

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie met 541 patiënten (gemiddelde leeftijd 73 jaar, 35% vrouwen) liet rivastigmine (gemiddelde dosis 8,6 mg/dag) een statistisch significante verbetering zien in ADAS-Cog (Weighted mean difference [WMD] - 2,80, 95% CI -4,26 tot -1,34, $P = 0.0002$), ADCS-CGIC (gemiddelde score 3,8 voor rivastigmine en 4,3 voor placebo [$P=0.007$]), NPI (-2,0 voor rivastigmine en 0,0 voor placebo [$P=0.02$]) en in ADCS-ADL (2,50 punt verbetering [95% CI 0,43 tot 4,57, $P = 0.02$]).(8)

Cohortstudies, case-control studies

In een prospectieve, gerandomiseerde open-label studie met rivastigmine capsules (gemiddelde dosis 8,9 mg/dag) en pleisters (9,5 mg/dag) werden 583 patiënten (gemiddelde leeftijd 72 jaar, 32% vrouwen) met dementie bij de ziekte van Parkinson bestudeerd. Capsules lieten een significante hogere effectiviteit zien vanaf 24 weken vergeleken met de pleisters op de Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) ($p=0.001$, op 76 weken), op Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living (ADCS-ADL)

($p=0.006$) en Neuropsychiatric Inventory (NPI-10) ($p=0.007$). Deze effectiviteit werd alleen gezien bij patiënten met een MMSE ≤ 21 .(14)

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

- Er moeten 14 patiënten met de ziekte van Alzheimer met rivastigmine in plaats van placebo worden behandeld voor een verbetering van ≥ 4 punten op de ADAS-cog score na een behandelduur van 12 weken. (22)
- Er moeten 6 patiënten met de ziekte van Alzheimer met rivastigmine in plaats van placebo worden behandeld voor een verbetering van 1-3 punten op de globale functie score (Clinician Interview-Based Impression of Change—Plus) na een behandelduur van 12 weken. (22)

Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen
Het effect wordt binnen 24 weken bereikt.(4-7, 10)

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.

Ziekte van Alzheimer

Systematic reviews

Een Cochrane review includeerde 13 studies met een duur tussen de 12 tot 52 weken bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 75 jaar.

Over het algemeen, ervaren patiënten die rivastigmine gebruikten twee keer vaker bijwerkingen tijdens de studies (OR 2.16, 95% CI 1.82 tot 2.57, $n=3587$, 7 studies). De meeste bijwerkingen treden op in de titratie periode en nemen geleidelijk aan af. Na 26 weken gebruik is een significant verschil gezien tussen de hogere dosis rivastigmine (6-12mg/dag) en placebo t.o.v. de lagere dosis rivastigmine (1-4mg/dag).

Aan het einde van de titratieperiode en na 26 weken gebruik is voor rivastigmine (1-4mg/dag) het verschil met placebo niet significant (respectievelijk: OR 1.04; 95% CI 0.82 tot 1.31, 3 studies; OR 0.93; 95% CI 0.71 tot 1.23, 3 studies). Hierbij betreft het de bijwerkingen misselijkheid, braken, diarree en eetstoornis. Voor de hogere dosis rivastigmine is het verschil significant voor zowel de titratie periode en na 26 weken (respectievelijk: OR 2.96; 95% CI 2.39 tot 3.68, $P < 0.00001$, 4 studies; OR 2.49; 95% CI 2.05 tot 3.02, $P < 0.00001$, 6 studies). Hierbij betreft het dezelfde bijwerkingen inclusief hoofdpijn, syncope, buikpijn en duizeligheid. (4)

In een dubbelblinde gerandomiseerde studie (ACTION) werd bij 716 patiënten met ernstige ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 77 jaar, 64% vrouwen) het gebruik van rivastigmine pleisters 13.3 mg/dag ($n=356$) versus 4.6 mg/dag ($n=360$) gedurende 24 weken onderzocht. Er werd geen verschil gezien in het aantal meldingen van bijwerkingen (respectievelijk 74.6% en 73.3%).(10)

Een literatuur review naar veiligheid en verdraagbaarheid van rivastigmine pleisters en orale formuleringen bestudeerde vier placebo-gecontroleerde studies. Het betrof drie studies met orale rivastigmine en één studie met rivastigmine pleisters vergeleken met placebo. Bij de studies met orale rivastigmine werden bijwerkingen twee tot tien keer vaker gemeld in vergelijking met placebo, in tegenstelling tot de rivastigmine pleister die vergelijkbare frequenties van bijwerkingen liet zien als placebo. Bij de orale rivastigmine gaat het met name om meldingen van misselijkheid (rivastigmine 50% vs placebo 10%), braken (rivastigmine 34% vs placebo 3%), diarree (rivastigmine 17% vs placebo 9%), gewichtsafname (rivastigmine 4% vs placebo 1%), anorexia (rivastigmine 20% vs placebo 3%), hoofdpijn (rivastigmine 18% vs placebo 8%), buikpijn (rivastigmine 12% vs placebo 3%) en vermoeidheid (rivastigmine 10% vs placebo 3%). Deze treden vooral op tijdens de titratiefase en lijken gedurende de tijd af te nemen.(15)

In een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werd bij 970 patiënten met de ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 73 jaar, 67% vrouw) het gebruik van rivastigmine pleisters 4.6 mg/dag (n=556) en 9.5 mg/dag (n=537) vergeleken met placebo pleisters van gelijke grote, gedurende 24 weken. De rivastigmine pleisters werden slechter of vergelijkbaar verdragen in vergelijking met de placebo pleister. Erytheem en jeuk werden het meest frequent gerapporteerd. Deze werden als matig of hevig gerapporteerd voor respectievelijk 7,6% en 6,7% van de patiënten die de 9,5 mg/dag pleister kregen. Voor de 4,6 mg/dag pleister werden deze klachten gerapporteerd met een frequentie <1% vergelijkbaar met de placebo pleisters.(16)

Dementie bij ziekte van Parkinson

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie met 541 patiënten (gemiddelde leeftijd 73 jaar, 35% vrouwen) werden significant meer bijwerkingen gerapporteerd voor rivastigmine vs placebo: misselijkheid [20/179 versus 105/362, OR 3.25, 95% CI 1.94 tot 5.45, $p < 0.00001$], tremor [7/179 versus 37/362, OR 2.80, 95% CI 1.22 - 6.41, $p = 0.01$] en braken [3/179 versus 60/362, OR 11.66, 95% CI 3.60 - 37.72, $p < 0.0001$]. Significant minder patiënten overleden met rivastigmine dan met placebo [4/362 versus 7/179, OR 0.27, 95% CI 0.08 - 0.95, $p = 0.04$].(8)

Analyses naar cardiovasculaire bijwerkingen in deze zelfde patiënten laten zien dat de rivastigmine groep significant minder vaak orthostatische hypotensie en syncope rapporteert t.o.v. de placebo groep. ($p < 0.05$, voor beide).(17)

In een prospectieve, gerandomiseerde open-label studie met rivastigmine capsules en 9.5 mg/dag pleisters, met 583 patiënten (gemiddelde leeftijd 72 jaar, 32% vrouwen) met dementie bij de ziekte van Parkinson waren de meest voorkomende gemelde bijwerkingen misselijkheid (capsules, 40,5%; pleister, 8,3%), tremor (24,5%; 9,7%), vallen (17,0%; 20,1%), braken (15,3%; 2,8%), en toedieningsplaats erytheem (0%; 13,9%).(14)

Bijwerkingen (2):

Capsule:

Zeer vaak (> 10%): maag-darmklachten (misselijkheid (29-38%), braken (16-23%), diarree) vaker bij vrouwen, duizeligheid, anorexie, dehydratie; met name bij parkinsondementie: vallen.

Vaak (1-10%): verminderde eetlust, nachtmerries, slapeloosheid, angst, tremor, slaperigheid, hoofdpijn, buikpijn, dyspepsie, asthenie, vermoeidheid, toegenomen

transpiratie, speekselhypersecretie; met name bij parkinsondementie: verergering van de ziekte van Parkinson, bradykinesie, dyskinesie, hypokinesie, tandradfenomeen, loopstoornis, Parkinsonsloop, visuele hallucinatie, hypertensie; met name bij Alzheimerdementie: centrale bijwerkingen (agitatie, verwarring), gewichtsverlies, malaise.

Pleister:

Vaak (1-10%): urineweginfectie, anorexie, verminderde eetlust, angst, depressie, delirium, agitatie, hoofdpijn, syncope, duizeligheid, maag-darmklachten, huiduitslag, urine-incontinentie, huidreacties op de plaats van toediening (met name erytheem, jeuk), asthenie, koorts, gewichtsverlies

Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet gemeld.

Is een post-autorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Bijwerkingen relevant voor ouderen:

Orale formuleringen

Anticholinerge effecten: verwardheid (vaak:1-10%)

Delier: hallucinaties mn bij indicatie ziekte van Parkinson,(vaak: 1-10%)

Duizeligheid: zeer vaak(>10%)

Valneiging/motorische functie: vallen, mn bij indicatie ziekte van Parkinson (zeer vaak: >10%), loopstoornis, mn bij indicatie ziekte van Parkinson (vaak: 1-10%), syncope (soms: 0,1-1%), extrapyramidale symptomen (zeer zelden:<0.01%)

Sedatieve effecten: slaperigheid (vaak: 1-10%)

Invloed op voedselinname: misselijkheid, braken en diarree (zeer vaak: >10%), buikpijn en dyspepsie, verminderde eetlust, gewichtsverlies (vaak: 1-10%)

Cardiovasculaire effecten: met name bij indicatie ziekte van Parkinson: bradycardie en hypertensie (vaak: 1-10%), atriumfibrilleren, atrioventriculair block en hypotensie (soms: 0,1-1%), angina pectoris (zelden: 0,01-0,1%), Sick sinus syndroom (niet bekend).

Pleisters

Anticholinerge effecten: niet vermeld

Delier: (vaak: 1-10%)

Duizeligheid: (vaak: 1-10%)

Valneiging/motorische functie: syncope (vaak: 1-10%), vallen (zelden: 0,01-0,1%), extrapyramidale symptomen (zeer zelden:<0.01%)

Sedatieve effecten: slaperigheid (niet bekend)

Invloed op voedselinname: misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en dyspepsie, verminderde eetlust, gewichtsverlies (vaak: 1-10%)

Cardiovasculaire effecten: bradycardie (soms: 0,1-1%), atriumfibrilleren, atrioventriculair block, tachycardie, hypertensie en Sick sinus syndroom (niet bekend).

Hemostase: geen bijwerkingen gemeld

Invloed op de rijvaardigheid: rivastigmine kan duizeligheid, syncope en slaperigheid induceren, voornamelijk bij de start van de behandeling of bij een dosisverhoging. Als gevolg hiervan heeft rivastigmine geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. (1)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Versterkt het effect van suxamethonium en andere cholinomimetica, zoals neostigmine, pyridostigmine, systemisch pilocarpine. Antagoneert het effect van anticholinerge middelen.

Wees vanwege een additief effect voorzichtig bij gelijktijdig gebruik van β -blokkers en andere middelen die bradycardie (klasse III anti-aritmica, calciumantagonisten, digoxine, pilocarpine) veroorzaken. Vanwege de kans op bradycardie is toezicht (waaronder ECG-monitoring) geboden bij gelijktijdig gebruik van middelen die QT-verlenging en/of 'torsade de pointes' induceren, zoals bepaalde antipsychotica en erytromycine.

Gebruik van nicotine kan de klaring met ca. 23% verhogen.

Het interactiepotentieel

Het interactiepotentieel is klein bij < 5 klinisch relevante.

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Het gebruik van rivastigmine is geassocieerd met urineweginfecties.

Cholinesteraseremmers kunnen relaxatie van de blaashals geven en daardoor incontinentie.

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Rivastigmine is een acetyl- en butyrylcholinesteraseremmer van het carbamaat-type, waarvan wordt verondersteld dat het de cholinerge neurotransmissie vergemakkelijkt door het vertragen van de afbraak van acetylcholine, dat vrijkomt uit functioneel intacte cholinerge neuronen. Rivastigmine kan daarom een verbeterend effect hebben op cholinerg-gemedieerde cognitieve gebreken bij dementie, die geassocieerd worden met de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson.(1)

Hoewel de biologische beschikbaarheid van rivastigmine hoger is bij ouderen dan bij jonge gezonde vrijwilligers, lieten studies bij patiënten met de ziekte van Alzheimer in leeftijd variërend van 50 tot 92 jaar geen verschil zien in de biologische beschikbaarheid met het vorderen van de leeftijd.(1)

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

Niet uitsluitend bij >65 jaar.

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

In een gerandomiseerde parallel groep studie met een oplopende dosering in 51 patiënten met de ziekte van Alzheimer (gemiddelde leeftijd 71 jaar, 27% vrouwen) werden patiënten gerandomiseerd voor behandeling met pleister of capsule. De studie

bevatte vier behandel periodes van 14 dagen waarbij of één pleister (5 [4,6 mg/dag], 10 [9,5 mg/dag], 15 [13,3 mg/dag], 20 [17,4 mg/dag] cm²) werd geplakt per dag of twee keer daags een capsule (3, 6, 9 en 12 mg/dag) werd ingenomen. De pleister liet een lager C_{max} zien t.o.v. de 6 mg / 12uur capsules (19,5 versus 29,3 ng/ml), langere T_{max} (8,0 versus 1,0 uur), en grotere AUC (345 versus 191 ng.uur/ml). De gemiddelde blootstelling met de 9,5 mg/dag pleister was vergelijkbaar met de hoogste dosis capsule (6 mg/12 uur).(23)

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

Nee.(24)

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

Nee.

De absolute biologische beschikbaarheid na een dosis van 3 mg bedraagt circa 36±13%. Toediening van rivastigmine met voedsel vertraagt de absorptie (T_{max}) met 90 min en verlaagt de C_{max} en doet de AUC toenemen met ongeveer 30%.(1)

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

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

De gehele patiëntenbijsluiter bevat informatie voor ouderen gezien de indicaties.(1)

Referenties

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter rivastigmine. [Internet] Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,70206 [Accessed 1 December 2021]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst rivastigmine. [Internet] Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/r/rivastigmine> [Assessed 1 December 2021].
3. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. Gebruik van galantamine. [Internet] Available from: <https://www.apotheek.nl/medicijnen/rivastigmine#mag-ik-zomaar-met-dit-medicijn-stoppen> [Accessed 1 December 2021]
4. Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015;9:CD001191.
5. Nakamura Y, Imai Y, Shigeta M, et al. A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the rivastigmine patch in Japanese patients with Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2011 Jan;1(1):163-79.
6. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's

- disease--rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 May;22(5):456-67.
7. Feldman HH, Lane R; Study 304 Group. Rivastigmine: a placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Oct;78(10):1056-63.
 8. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004 Dec 9;351(24):2509-18.
 9. Bullock R, Touchon J, Bergman H, et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin*. 2005 Aug;21(8):1317-27.
 10. Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH, et al. A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia. *CNS Neurosci Ther*. 2013 Oct;19(10):745-52.
 11. Cummings J, Froelich L, Black SE, et al. Randomized, double-blind, parallel-group, 48-week study for efficacy and safety of a higher-dose rivastigmine patch (15 vs. 10 cm²) in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(5):341-53.
 12. Auriacombe S, Pere JJ, Loria-Kanza Y, Vellas B. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease who failed to benefit from treatment with donepezil. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(3):129-38.
 13. Adler G, Mueller B, Articus K. The transdermal formulation of rivastigmine improves caregiver burden and treatment adherence of patients with Alzheimer's disease under daily practice conditions. *Int J Clin Pract*. 2014 Apr;68(4):465-70.
 14. Emre M, Poewe W, De Deyn PP, et al. Long-term safety of rivastigmine in parkinson disease dementia: an open-label, randomized study. *Clin Neuropharmacol*. 2014 Jan-Feb;37(1):9-16.
 15. Darreh-Shori T, Jelic V. Safety and tolerability of transdermal and oral rivastigmine in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Expert Opin Drug Saf*. 2010 Jan;9(1):167-76.
 16. Cummings JL, Farlow MR, Meng X, et al. Rivastigmine transdermal patch skin tolerability: results of a 1-year clinical trial in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Clin Drug Investig*. 2010;30(1):41-9.
 17. Ballard C, Lane R, Barone P, et al. Cardiac safety of rivastigmine in Lewy body and Parkinson's disease dementias. *Int J Clin Pract*. 2006 Jun;60(6):639-45. Erratum in: *Int J Clin Pract*. 2006 Sep;60(9):1146.
 18. Cutler NR, Polinsky RJ, Sramek JJ, et al. Dose-dependent CSF acetylcholinesterase inhibition by SDZ ENA 713 in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 1998 Apr;97(4):244-50.
 19. Jann MW, Shirley KL, Small GW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(10):719-39.
 20. Cagnin A, Cester A, Costa B, et al. Effectiveness of switching to the rivastigmine transdermal patch from oral cholinesterase inhibitors: a naturalistic prospective study in Alzheimer's disease. *Neurol Sci*. 2015 Mar;36(3):457-63.
 21. Kulkantrakorn K, Tanyakitpisal P, Towanabut S, et al. Rivastigmine patch for treatment of Alzheimer's disease in clinical practice in Thailand. *Psychogeriatrics*. 2013 Mar;13(1):1-8.

22. Peters KR. Utility of an effect size analysis for communicating treatment effectiveness: a case study of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2013 Jul;61(7):1170-4.
23. Lefèvre G, Sedek G, Jhee SS, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel daily rivastigmine transdermal patch compared with twice-daily capsules in Alzheimer's disease patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 Jan;83(1):106-14.
24. Polinsky RJ. Clinical pharmacology of rivastigmine: a new-generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther.* 1998 Jul-Aug;20(4):634-47.