

# Antipsychotica

[ ‘Geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt in het Farmacotherapeutisch Kompas’ ]

## **Projectgroep**

Drs. A.L. van Ojik, projectapotheker

Dr. P.A.F. Jansen, geriater – klinisch farmacoloog

Prof. dr. J.R.B.J. Brouwers, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog

Dr. E.N. van Roon, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog

# **Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

## **Belangrijkste wijzigingen t.o.v. versie 1.0**

### *Algemeen*

- Aanvullende zoekstrategie uitgevoerd en artikelen geselecteerd in de periode van april 2008 tot januari 2012.

### *Hoofdstuk 2*

- Meest recente prescriptiecijfers (GIPeilingen) van antipsychotica aangevraagd en aangepast in Tabel 1.
- Paliperidon verwijderd uit de geneesmiddelenselectie vanwege lage prescriptiecijfers bij ouderen > 65 jaar.

### *Hoofdstuk 4*

- Aanvullende artikelen beschreven.
- Informatie herzien aan de hand van de meest recente versies van de SPC teksten, het Farmacotherapeutisch Kompas, het Informatorium Medicamentorum en de aangepaste monografieën.
- Inconsistenties verwijderd en/of aangepast.

### *Hoofdstuk 5*

- Extra tabel voor de indicatie “psychoses bij de ziekte van Parkinson” toegevoegd.
- Haloperidol heeft als referentiegeneesmiddel een “wit” advies gekregen. De adviezen van de overige antipsychotica zijn hierop aangepast.
- De prescriptie-adviezen zijn aangepast aan de huidige inzichten

### *Bijlage II*

- Tabel herzien aan de hand van de huidige informatie.

### *Monografieën*

- Aanvullende artikelen beschreven in monografieën van de individuele antipsychotica
- Monografieën herzien aan de hand van de meest recente versies van de SPC teksten, het Farmacotherapeutisch Kompas en het Informatorium Medicamentorum.
- Inconsistenties verwijderd en/of aangepast.

## Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

### Kleurcoderingen:

**Groen:** Positieve overwegingen heeft ten opzichte van het referentiemiddel voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.

**Wit:** Geen duidelijke voor- of nadelen heeft ten opzichte van het referentiemiddel.

**Oranje:** Sterk negatieve overwegingen heeft ten opzichte van het referentiemiddel, waardoor het alleen in bijzondere omstandigheden en met grote voorzichtigheid kan worden voorgeschreven bij de kwetsbare oude patiënt.

### Prescriptie-advies voor kwetsbare oude patiënten: delier

#### Aanwijzingen bij het gebruik van antipsychotica door kwetsbare ouderen bij delier

Indien bij de behandeling van een *delier* bij kwetsbare ouderen wordt gekozen voor een antipsychoticum gaat de voorkeur uit naar een kortdurende behandeling (maximaal 1-2 weken) met haloperidol of risperidon.

Geadviseerd wordt om de antipsychotica voor een beperkte tijd voor te schrijven en te evalueren of voortzetting van het gebruik noodzakelijk is.

#### ‘Antipsychotica en kwetsbare oude patiënten’: Advies per geneesmiddel bij een delier

Geneesmiddel	Advies	Verantwoording/ opmerking
Aripiprazol	Oranje	Geen evidence beschikbaar; Beperkte ervaring; Lange $t_{1/2}$
Clozapine	Oranje Groen	Geen evidence beschikbaar; Wekelijks bloedbeeldcontrole noodzakelijk; NB. sterk anticholinerge effecten <b>Groen:</b> Clozapine krijgt een groen advies voor de de behandeling van probleemgedrag bij patiënten met de ziekte van Parkinson of Lewy Body Dementie.
Haloperidol	Referentiemiddel	Evidence voor effectiviteit; Doseringsfrequentie 2dd
Olanzapine	Oranje	Evidence voor effectiviteit; NB. sterk anticholinerge effecten
Pimozide	Oranje	Geen evidence beschikbaar; Groot interactiepotentieel; Lange $t_{1/2}$
Pipamperon	Oranje	Geen evidence beschikbaar; Doseringsfrequentie 2dd; Laag interactiepotentieel
Quetiapine	Oranje	Geen evidence beschikbaar; NB. sterk anticholinerge effecten
Risperidon	Wit	Evidence voor effectiviteit; Dosisaanpassing bij eGFR < 50 ml/min vereist
Zuclopentixol	Oranje	Geen evidence beschikbaar; Laag interactiepotentieel

## Prescriptie-advies voor kwetsbare oude patiënten: Probleemgedrag bij dementie

### 'Antipsychotica en kwetsbare oude patiënten': Advies per geneesmiddel bij probleemgedrag bij dementie

Wanneer bij de behandeling van *probleemgedrag bij dementie* wordt gekozen voor een antipsychoticum gaat de voorkeur uit naar haloperidol of risperidon. Geadviseerd wordt om de antipsychotica voor een beperkte tijd voor te schrijven en te evalueren of voortzetting van het gebruik noodzakelijk is. Risperidon is het enige geregistreerde antipsychoticum voor de indicatie agressie bij Alzheimer patiënten. Bij de behandeling van patiënten met de ziekte van Parkinson of Lewy Body Dementie met een *delier* of *probleemgedrag* gaat de voorkeur uit naar clozapine. In verschillende studies werd bij behandeling met clozapine de ziekte van Parkinson niet verergerd. Voor quetiapine en olanzapine is inconsistente evidence voor effectiviteit beschikbaar. Het gebruik van olanzapine werd in verschillende studies geassocieerd met een verergering van Parkinson symptomen. Clozapine is het enige geregistreerde antipsychoticum voor de indicatie psychoses bij de ziekte van Parkinson wanneer standaardtherapie heeft gefaald.

Geneesmiddel	Advies	Verantwoording/ opmerking
Aripiprazol	Oranje	Evidence voor effectiviteit bij agressie, agitatie; Evidence voor effectiviteit bij psychoses is inconsistent; Beperkte ervaring; Lange $t_{1/2}$
Clozapine	Oranje Groen	Geen evidence beschikbaar; Wekelijks bloedbeeldcontrole noodzakelijk; NB. sterk anticholinerge effecten <b>Groen:</b> Clozapine krijgt een groen advies voor de de behandeling van probleemgedrag bij patiënten met de ziekte van Parkinson of Lewy Body Dementie.
Haloperidol	Referentiemiddel	Evidence voor effectiviteit bij agressie; Evidence voor effectiviteit bij agitatie en psychoses is inconsistent; Doseringfrequentie 2dd
Olanzapine	Oranje	Evidence voor gebrek aan effectiviteit bij agitatie; Evidence voor effectiviteit bij agressie en psychoses is inconsistent; NB. sterke anticholinerge effecten
Pimozide	Oranje	Geen evidence beschikbaar; Groot interactiepotentieel; Lange $t_{1/2}$
Pipamperon	Oranje	Geen evidence beschikbaar; Doseringfrequentie 2dd; Laag interactiepotentieel
Quetiapine	Oranje	Evidence voor gebrek aan effectiviteit bij agressie en psychoses; Evidence voor effectiviteit bij agitatie is inconsistent; NB. sterk anticholinerge effecten
Risperidon	Wit	Evidence voor effectiviteit bij agressie en psychoses; Evidence voor effectiviteit bij agitatie is inconsistent; Dosisaanpassing bij eGFR < 50 ml/min vereist
Zuclopentixol	Oranje	Evidence voor gebrek aan effectiviteit (uitkomstmaat CGI-C); Laag interactiepotentieel

## Inhoudsopgave

<b>Prescriptie-advies voor kwetsbare oude patiënten: delier</b>	<b>3</b>
<b>Prescriptie-advies voor kwetsbare oude patiënten: probleemgedrag bij dementie</b>	<b>4</b>
<b>1. Algemene inleiding</b>	<b>7</b>
1.1 Doel van de analyse	7
1.2 Definitie patiëntencategorie	7
1.3 Zoekstrategie	7
1.4 Methode van beoordeling en rapportage	10
1.5 Definities en afkortingen	11
<b>2. Inleiding antipsychotica</b>	<b>12</b>
2.1 Geneesmiddelengroep	12
2.2 Werkingsmechanisme	12
2.3 Selectie geneesmiddelen	13
2.3.1 Argumentatie van geneesmiddelenselectie	13
<b>3. Uitgangspunten beoordeling</b>	<b>14</b>
3.1 Vaststellen indicatie	14
3.2 Keuze referentiegeneesmiddel	14
<b>4. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep</b>	<b>16</b>
4.1 Effectiviteit	16
4.1.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oude patiënt	16
4.2 Veiligheid	25
4.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen	25
4.2.2 Interactiepotentieel	30
4.2.3 Belangrijke contra-indicaties	31
4.2.4 Farmacokinetiek	32
4.2.5 Farmacodynamiek	33
4.3 Ervaring	34
4.4 Gebruiksgemak	34
<b>5. Referenties</b>	<b>35</b>

# **Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

## **Bijlagen: Beoordelingsmodel en geneesmiddelrapporten**

- I. Beoordelingsmodel
- II. Schematische weergave geneesmiddeleigenschappen
- III. Aripiprazol
- IV. Clozapine
- V. Haloperidol
- VI. Olanzapine
- VII. Pimozide
- VIII. Pipamperon
- IX. Quetiapine
- X. Risperidon
- XI. Zuclopentixol

## 1. Algemene inleiding

### 1.1 Doel van de analyse

Het doel van dit geneesmiddelrapport is het beoordelen of geneesmiddelen geschikt zijn voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt. Per geneesmiddel wordt een rapport opgesteld met een beschrijving van de criteria van het beoordelingsmodel op basis van de gevonden literatuur (bijlage I). Op basis hiervan worden de geneesmiddelen binnen de groep vergeleken. Zo wordt beoordeeld of het geneesmiddel:

- ✓ Positieve overwegingen heeft ten opzichte van het referentiemiddel voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.
- ✓ Geen duidelijke voor- of nadelen heeft ten opzichte van het referentiemiddel.
- ✓ Sterk negatieve overwegingen heeft ten opzichte van het referentiemiddel, waardoor het alleen in bijzondere omstandigheden en met grote voorzichtigheid kan worden voorgeschreven bij de kwetsbare oude patiënt.

In de algemene inleidende tekst van de gekozen geneesmiddelengroepen in het Farmacotherapeutisch Kompas wordt een paragraaf ‘Ouderen’ toegevoegd. Hierin worden korte onderbouwde aanbevelingen gedaan voor de keuze van een middel uit de groep voor de kwetsbare oude patiënt. Een voorstel hiervoor wordt gegeven in hoofdstuk 5.

### 1.2 Definitie patiëntencategorie

In de literatuur worden verschillende definities van kwetsbaarheid (frailty) onderscheiden. Het gaat hierbij altijd om oude patiënten, met een verhoogd risico op bijwerkingen door een combinatie van somatische, psychische en sociale problematiek. Hierbij wordt geen absoluut leeftijds criterium gehanteerd. Bij literatuuronderzoek wordt specifiek gezocht naar studies bij kwetsbare ouderen. Dit wordt onder andere geoperationaliseerd door te kiezen voor: patiënten in verpleeg- en verzorgingshuizen, afdelingen geriatrie, hoge leeftijd (in principe > 65 jaar).

### 1.3 Zoekstrategie

De therapeutische waarde bij kwetsbare oude patiënten van de verschillende geneesmiddelen wordt beoordeeld op basis van door de projectgroep vastgestelde beoordelingscriteria (bijlage I). De items werkzaamheid/effectiviteit, veiligheid, gebruiksgemak en ervaring gelden als hoofdcriteria. Om op gestructureerde wijze gegevens uit de literatuur te verzamelen wordt van tevoren een zoekstrategie opgesteld.

Keuze database: PubMed, Cochrane en EMBASE

Zoeken vanaf: 1966 (versie 1)                      april 2008 (herziening)

Zoeken tot: april 2008 (versie 1)                januari 2012 (herziening)

Per geneesmiddel zullen eerst met behulp van de SPC-tekst, het Farmacotherapeutisch Kompas en het Informatarium Medicamentorum waar mogelijk de items uit het beoordelingsmodel worden ingevuld. Voor

## Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

overige items zal literatuuronderzoek worden verricht. In het literatuuronderzoek worden een aantal vaste onderdelen onderscheiden, namelijk effectiviteit, veiligheid, farmacodynamiek en -kinetiek. Deze onderwerpen vereisen een specifieke zoekstrategie, die hieronder nader wordt uitgewerkt.

### Effectiviteit

De effectiviteit van een geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten wordt bepaald aan de hand van een specifieke indicatie die bij ouderen belangrijk wordt geacht (hoofdstuk 3.1).

Voor een heldere beschrijving van domein, determinant en uitkomst wordt een PICO opgesteld. Aan de hand hiervan wordt de vraagstelling geformuleerd.

**Patiënten:** Kwetsbare ouderen met een delier en/of BPSD

**Interventie:** Naam geneesmiddel

**Comparison:** Referentiegeneesmiddel haloperidol (hoofdstuk 3.2)

**Outcome:** Er worden geen specifieke uitkomstmaten gedefiniëerd in de zoekstrategie

Vraagstelling:

Wat is het verschil in effectiviteit tussen het geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel op het gekozen eindpunt bij de kwetsbare oude patiënt?

Zoekstrategie:

- Antipsychotic agents [Mesh] OR antipsychotic agents [pharmacological action] Limits: Humans, Meta-Analysis, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years.
- (*Geneesmiddel* [Mesh] OR *Geneesmiddel* [TITLE/ABSTRACT]) AND (haloperidol [Mesh] OR haloperidol [TITLE/ABSTRACT]) AND (delirium [Mesh] OR delirium [TITLE/ABSTRACT]) AND (elderly OR aged OR geriatrics) Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review
- ([Mesh] OR *Geneesmiddel* [TITLE/ABSTRACT]) AND (haloperidol [Mesh] OR haloperidol [TITLE/ABSTRACT]) AND (dementia [Mesh] OR psychomotor agitation [Mesh] OR behavioral symptoms [Mesh] OR BPSD [TITLE/ABSTRACT]) AND (elderly OR aged OR geriatrics) Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review

### Veiligheid

Voor het beantwoorden van de vraag of een geneesmiddel veilig toe te passen is bij kwetsbare ouderen, wordt het literatuuronderzoek niet beperkt tot een specifieke indicatie. De invloed van een geneesmiddel op cognitieve prestaties en vallen wordt hierbij expliciet vermeld.

Vraagstelling:

Is er verschil in de frequentie en ernst van het optreden van bijwerkingen of interacties tussen geneesmiddelen binnen de geneesmiddelengroep bij kwetsbare oude patiënten. Zijn er aanwijzingen dat specifieke bijwerkingen bij een bepaald geneesmiddel vaker optreedt bij kwetsbare oude patiënten dan bij jonge patiënten?



## Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Zoekstrategie:

- Antipsychotic agents [Mesh] AND (adverse drug reaction OR adverse drug event) Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years

### Farmacokinetiek en farmacodynamiek

Voor het beantwoorden van de vraag of de farmacokinetiek of farmacodynamiek bij ouderen anders is dan bij jongeren, wordt de volgende zoekstrategie toegepast:

- *Geneesmiddel* (TITLE/ABSTRACT) AND elderly AND pharmacokinetics [Mesh] Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-analysis, Randomized Controlled Trial, Review
- *Geneesmiddel* (TITLE/ABSTRACT) AND elderly AND pharmacodynamics [All Fields] Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review

Om aanvullende relevante publicaties te vinden, worden van de belangrijke artikelen de referenties beoordeeld.

Selectie van artikelen vindt plaats op basis van de volgende in- en exclusiecriteria:

- Inclusiecriteria
  - Artikel in Nederlands, Engels of Duits
  - Artikel in andere taal, maar met abstract in het Engels
  - Bestudeert het geneesmiddel voor de juiste indicatie in de juiste patiëntenpopulatie en maakt vergelijking met referentiegeneesmiddel
- Exclusiecriteria
  - Wanneer de kwetsbare oude patiënt in het beschreven onderzoek niet wordt meegenomen in de analyse
  - Artikelen waarin het vergelijkende geneesmiddel(en) niet in Nederland wordt voorgeschreven

## **Antipsychotica    [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

### **1.4 Methode van beoordeling en rapportage**

Bij de beoordeling wordt in principe gekozen voor in ‘peer reviewed’ tijdschriften gepubliceerde studies. Het beoordelen van de kwaliteit van de gevonden literatuur vindt plaats met de ‘CBO level of evidence’. Hierbij wordt een studie verricht bij de kwetsbare ouderen zwaarder gewogen dan onderzoek verricht in een andere populatie.

Zoals in hoofdstuk 1.1 is beschreven zal per geneesmiddel uiteindelijk een conclusie worden geformuleerd. Om de conclusie visueel te verduidelijken wordt per geneesmiddel een kleur toegekend, met de volgende betekenis:

- ✓ Groen: Het geneesmiddel heeft positieve overwegingen ten opzichte van de andere geneesmiddelen binnen de groep voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.
- ✓ Wit: Het geneesmiddel heeft geen duidelijke voor- of nadelen ten opzichte van de meeste andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor dit geneesmiddel met voorzichtigheid moet worden toegepast bij de kwetsbare oude patiënt.
- ✓ Oranje: Het geneesmiddel heeft sterk negatieve overwegingen ten opzichte van andere geneesmiddelen binnen de groep, waardoor niet geadviseerd voor toepassing bij de kwetsbare oude patiënt.

# Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

## 1.5 Definities en afkortingen

Definitie	Betekenis
Effectiviteit	Een geneesmiddel is effectief als het werkzaam is en uit onderzoek, gemeten aan de hand van een finale parameter, blijkt dat de toepassing in de dagelijkse praktijk resulteert in het beoogde doel van de behandeling.
Ervaring	De ervaring met een geneesmiddel is de mate waarin (beperkt, voldoende, ruim) men in de dagelijkse praktijk de voor- en nadelen zoveel mogelijk heeft leren kennen en hanteren.
Gebruiksgemak	Het gebruiksgemak is de mate van gebruikersvriendelijkheid. Naarmate de belasting voor de patiënt bij gebruik van het geneesmiddel toeneemt, neemt het gebruiksgemak af.
Klinische relevantie	Een statistisch significant verschil is pas betekenisvol indien het verschil voor de klinische praktijk van wezenlijk belang is ofwel klinische relevantie heeft.
Kwaliteit van leven	De kwaliteit van leven betreft de gezondheidstoestand van de patiënt en wordt gedefinieerd als het functioneren van personen op het fysieke, psychische en sociale gebied. Deze gebieden kunnen nog worden onderverdeeld in meer specifieke domeinen, zoals lichamelijk functioneren en pijn die beide deel uitmaken van het fysieke domein van kwaliteit van leven. Aspecten die niet direct in relatie staan tot ziekte en gezondheidszorg blijven buiten beschouwing.
Kwetsbare ouderen	Kwetsbaarheid wordt beoordeeld op basis van patiëntkenmerken. Er wordt geen expliciete leeftijdsgrens gehanteerd. Onder kwetsbare ouderen worden patiënten verstaan met een verhoogd risico op vallen/fracturen en bijwerkingen door een combinatie van verminderde nierfunctie, cognitieve problemen, comorbiditeit en polyfarmacie.
Projectgroep	Bestaat uit 4 personen, 1 klinisch geriater – klinisch farmacoloog, 2 ziekenhuisapothekers – klinisch farmacologen en 1 projectapotheker.
Referentiegeneesmiddel	Behandeling die in de algemene populatie als de standaard behandeling wordt geadviseerd (volgens richtlijnen CBO, NHG)
Therapeutische waarde	De therapeutische waarde is de som van de waardering van alle bij de behandeling relevante eigenschappen van een geneesmiddel die samen bepalend zijn voor de plaats van het middel binnen de therapie in vergelijking met andere beschikbare behandelmogelijkheden.
Werkzaamheid	Een geneesmiddel is werkzaam als de farmacologische werking bij toepassing in klinisch onderzoek, doorgaans gemeten aan de hand van een intermediaire uitkomst, resulteert in een therapeutisch effect.

Afkorting	Betekenis
CBO	Centraal Begeleidings Orgaan / Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg
CFH	Commissie Farmaceutische Hulp
GIP	Genees- en hulpmiddelen Informatie Project / College voor zorgverzekeringen
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap

## 2. Inleiding antipsychotica

### 2.1 Geneesmiddelengroep

Binnen de antipsychotica onderscheiden we de *klassieke/typische* en de *atypische* antipsychotica. Er zijn geen eenduidig omschreven criteria om beide klassen te onderscheiden en een harde definitie voor atypische antipsychotica ontbreekt.

In de praktijk wordt de term atypisch gebruikt voor stoffen die minder extrapiramidale bijwerkingen zouden geven of die effectiever zouden zijn tegen negatieve symptomen.

Tot de klassieke of typische antipsychotica behoren de butyrofenonen (*haloperidol, pipamperon*), difenylbutylaminen (*pimozide*), fenothiazinen (*chloorpromazine, perfenazine*) en thioxanthenen (*zuclopentixol*). Tot de atypische antipsychotica worden gerekend: *clozapine, risperidon, olanzapine, quetiapine, aripiprazol, paliperidon* en *sertindol*.

### 2.2 Werkingsmechanisme

De antipsychotische werking van antipsychotica berust waarschijnlijk op een blokkade van cerebrale dopamine (D<sub>2</sub>) receptoren. Deze receptorblokkade treedt snel in, evenals de werking bij acute opwindingsstoestanden. Verder blokkeren antipsychotica in meer of mindere mate dopamine (D<sub>1</sub>) receptoren, α<sub>1</sub>-adrenerge, histaminerge, cholinerge en serotonerge receptoren.

De pathofysiologie van het optreden van probleemgedrag bij dementie is nog niet opgehelderd. Er zijn diverse theorieën, waarbij de meeste theorieën uitgaan van een disbalans van diverse neurotransmittersystemen.

# Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

## Selectie geneesmiddelen

Om ervoor te zorgen dat alleen relevante geneesmiddelen worden beoordeeld, wordt van tevoren een selectie gemaakt (Tabel 1). Hierbij worden de volgende criteria gehanteerd:

- Maximaal 10 geneesmiddelen
- Meest frequent voorgeschreven geneesmiddelen; op basis van prescriptiecijfers (GIPeilingen)
- Expert opinion (er wordt voor gezorgd dat alle geneesmiddelklassen/ -karakteristieken vertegenwoordigd zijn in de selectie; er is ruimte voor veelbelovende geneesmiddelen die nieuw op de markt zijn en daardoor nog geen hoog prescriptiecijfer hebben)

De lijst van te beoordelen preparaten wordt door de projectgroep vastgesteld.

Tabel 1: Prescriptiecijfers (GIPeilingen) van antipsychotica in 2011

Antipsychotica	GIPeilingen 2011 Gebruikers > 65 jaar
<b>Haloperidol</b>	38.699
<b>Risperidon</b>	9.476
<b>Pipamperon</b>	8.396
<b>Quetiapine</b>	7.333
<b>Olanzapine</b>	7.253
<b>Zuclopentixol</b>	2.192
<b>Clozapine</b>	2.026
<b>Pimozide</b>	1.123
<i>Sulpiride</i>	860
<i>Perfenazine</i>	810
<i>Penfluridol</i>	708
<b>Aripiprazol</b>	544
<i>Flupentixol</i>	504
<i>Periciazine</i>	288
<i>Broomperidol</i>	254
<i>Flufenazine</i>	234
<i>Chloorprotixeen</i>	226
<i>Tiapride</i>	148
<i>Chloorpromazine</i>	106
<i>Fluspirileen</i>	69
<i>Paliperidon</i>	30
<i>Sertindol</i>	3

### 2.2.1 Argumentatie van geneesmiddelselectie

Door de projectgroep wordt besloten dat frequent voorgeschreven klassieke antipsychotica en atypische antipsychotica worden beoordeeld. Het atypisch antipsychoticum aripiprazol wordt weliswaar minder frequent voorgeschreven, maar is sinds 2002 op de Nederlandse markt verkrijgbaar. Tevens zijn er gegevens over dit geneesmiddel bij oude patiënten beschikbaar. Om die reden wordt aripiprazol opgenomen in de selectie.

## 3. Uitgangspunten beoordeling

### 3.1 Vaststellen indicatie

In het Farmacotherapeutisch Kompas worden de antipsychotica beoordeeld voor de indicatie schizofrenie. Deze diagnose komt bij kwetsbare ouderen aanzienlijk minder voor dan de indicaties delier en probleemgedrag bij dementie (BPSD, Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia). Bij de beoordeling van antipsychotica voor kwetsbare ouderen wordt daarom uitgegaan van de indicaties *delier* en *probleemgedrag bij dementie*. Hierbij moet worden opgemerkt dat de term BPSD een containerbegrip is. Het meest voorkomende probleemgedrag is: dwalen, slapeloosheid, agitatie en agressie, roepgedrag, eetstoornissen en seksuele ontremming. Steeds moet bij de beoordeling van studies worden gekeken op welke aspecten van BPSD een effect van antipsychotica wordt gezien.

Bij de behandeling van een delier en BPSD spelen antipsychotica een rol naast niet-medicamenteuze maatregelen. Allereerst moet worden onderzocht of er een delier aanwezig is. In dat geval moet een lichamelijke oorzaak worden gezocht en behandeld. Wanneer er geen delier wordt vastgesteld en niet-medicamenteuze aanpassingen geen effect laten zien, kunnen in bepaalde gevallen antipsychotica worden toegepast: namelijk wanneer er gevaar is voor patiënt of omgeving of een te grote belasting van patiënt of familie. Probleemgedrag ontstaat meestal na het begin van de cognitieve achteruitgang en nemen toe in de loop van de ziekteprogressie, maar kunnen in de loop van de tijd ook weer afnemen. Daarom is het belangrijk om de antipsychotica voor een beperkte tijd voor te schrijven en te evalueren of voortzetting van het gebruik noodzakelijk is. Bij de behandeling van een delier moet kortdurend worden behandeld, niet langer dan 1-2 weken.

### 3.2 Keuze referentiegeneesmiddel

#### *Delier*

In de NHG-Standaard ‘Delier bij ouderen’, de CBO richtlijn ‘delirium’ wordt haloperidol als geneesmiddel van eerste keus beschreven. De CBO richtlijn vermeldt dat in geval van bijwerkingen van haloperidol of contra-indicatie voor behandeling met haloperidol atypische antipsychotica als alternatief voor haloperidol overwogen kunnen worden. In zowel de NHG-Standaard als de CBO richtlijn wordt haloperidol niet geadviseerd bij een delier bij de ziekte van Parkinson, patiënten met een hypokinetisch rigide syndroom en bij patiënten met een Lewy-body dementie. Haloperidol wordt in Nederland bij patiënten ouder dan 65 jaar het meest frequent voorgeschreven (Tabel 1). Om bovenstaande redenen wordt haloperidol als referentiemiddel gekozen.

#### *Probleemgedrag bij dementie*

In de NHG Standaard ‘Dementie’ worden risperidon en haloperidol (tweede keus) genoemd bij de kortdurende behandeling van een acute psychose of agressie (alleen bij patiënten met een vermoedelijke ziekte van Alzheimer en alleen in acute situaties, als niet-medicamenteuze interventies (nog) niet voldoende effectief zijn; niet bij de ziekte van Parkinson, Lewy-body dementie of frontotemporale dementie). De CBO richtlijn ‘dementie’ vermeldt dat de effectiviteit van antipsychotica bij de behandeling van agitatie bij patiënten met dementie beperkt is. Het standaardmiddel haloperidol is niet overtuigend

## **Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

werkzaam bij de behandeling van agitatie, maar wel van agressie. Behandeling van geagiteerde demente patiënten met haloperidol zou bij voorkeur dienen te geschieden wanneer ook sprake is van agressie. Er kan geen overtuigend onderscheid worden gemaakt tussen de klassieke antipsychotica. In verschillende onderzoeken werden volgens de CBO richtlijn ‘dementie’ relatief lage doseringen (0,5-2 mg) haloperidol gebruikt, terwijl in één onderzoek is gebleken dat hoge doseringen (2-3 mg) effectiever zijn. Van de antipsychotica risperidon en olanzapine is een beperkt effect aangetoond bij de behandeling van agitatie en agressie. Beide middelen gaan volgens de CBO richtlijn echter gepaard met een drievoudige toename van cerebrovasculaire bijwerkingen en er zijn aanwijzingen dat olanzapine de mortaliteit verhoogd. In de NVVA richtlijn probleemgedrag worden bij de behandeling van probleemgedrag bij dementie haloperidol en risperidon genoemd. Bij Lewy Body Dementie worden quetiapine en olanzapine geadviseerd. Haloperidol wordt in Nederland bij patiënten ouder dan 65 jaar het meest frequent voorgeschreven (Tabel 1). Om laatstgenoemde redenen wordt haloperidol als referentiegeneesmiddel gekozen.

### 4. Vergelijking geneesmiddelen binnen geneesmiddelengroep

#### 4.1 Effectiviteit

##### 4.1.1 Evidence voor effectiviteit bij de kwetsbare oude patiënt

###### *Delier*

Er zijn geen direct vergelijkende studies gepubliceerd tussen aripiprazol, clozapine, pimozide, pipamperon, zuclopentixol en het referentiegeneesmiddel haloperidol bij de behandeling van kwetsbare ouderen met een delier.

###### *Review*

In een review van Ozbolt et al.<sup>1</sup> werd de effectiviteit van verschillende atypische antipsychotica bij de behandeling van ouderen (leeftijd > 65 jaar) met een delier geëvalueerd. De auteurs concludeerden dat risperidon (0,5-4 mg/dag), het meest bestudeerde atypisch antipsychoticum, bij 80-85% van de patiënten effectief was bij de behandeling van een delier. Studies met olanzapine (2,5-11,6 mg/dag) lieten responspercentages van 70-76% zien. Voor quetiapine waren slechts een beperkt aantal studies gepubliceerd. Desondanks lijkt quetiapine volgens de auteurs een veilig en effectief alternatief voor antipsychotica met een hoge potentie (bijv. haloperidol). De auteurs concludeerden dat atypische antipsychotica in vergelijking met haloperidol een vergelijkbare effectiviteit lieten zien. Volgens de auteurs is de evidence voor werkelijke effectiviteit echter beperkt, omdat er geen dubbelblinde placebo gecontroleerde studies zijn gepubliceerd.

###### *Actief gecontroleerde studies*

In een studie van Hu et al.<sup>2</sup> (gemiddelde leeftijd 73 jaar) werden 175 delirante ouderen gerandomiseerd tussen olanzapine (n = 74), haloperidol (n = 72) of de controlegroep (n = 29). De patiënten in de controlegroep werden uitsluitend somatisch behandeld. De patiënten in de olanzapine- en haloperidolgroep werden naast de somatische behandeling initieel behandeld met 1,25-2,5 mg olanzapine oraal (streefdosering 1,25-20 mg/dag) respectievelijk 2,5-10 mg haloperidol intramusculair. De effecten van de behandeling werden gedurende een week prospectief geobserveerd en geëvalueerd aan de hand van de Clinical Global Impression Global Improvement scale (CGI-GI) en de CGI Severity of Illness (CGI-SI). Na behandeling waren de CGI-SI scores in zowel de olanzapine-, haloperidol- als controlegroep significant lager. Bij 82,4% respectievelijk 87,5% van de patiënten in de olanzapine- en haloperidolgroep werd een statistisch significant effect in vergelijking met de controlegroep (31%) geobserveerd. De auteurs concludeerden dat olanzapine en haloperidol een vergelijkbaar effect hadden bij de behandeling van delirante ouderen. Het effect trad volgens de auteurs sneller in bij de behandeling met olanzapine in vergelijking met haloperidol.

In een studie van Skrobik et al.<sup>3</sup> (n = 80) werd de effectiviteit en veiligheid van olanzapine en haloperidol bij de behandeling van delirante intensive care patiënten vergeleken. De gemiddelde leeftijd van de patiënten in de olanzapine- en haloperidolgroep was 67 respectievelijk 63 jaar. Na de diagnose werd gedurende vijf dagen de ernst van het delier en het benzodiazepinegebruik van de geïncludeerde



## **Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

patiënten geobserveerd. Zowel de delirium index als het benzodiazepinegebruik nam gedurende de observatieperiode in beide behandelgroepen af. De klinische verbetering van de patiënten na behandeling met olanzapine of haloperidol was vergelijkbaar. Volgens de auteurs was olanzapine een veilig alternatief voor haloperidol bij de behandeling van delirante intensive care patiënten.

In een studie van Sipahimalani et al.<sup>4</sup> werden 22 gehospitaliseerde patiënten met een delier behandeld met olanzapine (gemiddeld 8,2 mg) of haloperidol (gemiddeld 5,1 mg). In totaal lieten vijf van de elf patiënten in de olanzapinegroep een significante verbetering (> 50% reductie) van de Delirium Rating Scale (DRS) zien. In de haloperidolgroep lieten zes van de elf patiënten een significante verbetering van de DRS zien. Volgens de auteurs is olanzapine mogelijk een alternatief voor haloperidol bij de behandeling van gehospitaliseerde patiënten met een delier.

In een studie van Han et al.<sup>5</sup> werd de effectiviteit van haloperidol en risperidon vergeleken bij de behandeling van patiënten met een delier. In totaal werden 28 patiënten geïnccludeerd (gemiddelde leeftijd 66 jaar) en gedurende zeven dagen behandeld met haloperidol of risperidon. De ernst van het delier werd bepaald aan de hand van de Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS). Gedurende de studieperiode werden de MDAS scores voor beide middelen significant verlaagd. Er kon geen significant verschil tussen beide middelen worden aangetoond. De gemiddelde tijd tot respons was in de haloperidol- en risperidongroep 4,22 respectievelijk 4,17 dagen. Dit verschil was statistisch niet significant.

In een studie van Kim et al.<sup>6</sup> werd de effectiviteit van risperidon en olanzapine bij de behandeling van een delier vergeleken. In totaal werden 32 patiënten (leeftijd 36-82 jaar, gemiddelde leeftijd 70 jaar) geïnccludeerd en gedurende zeven dagen behandeld met risperidon of olanzapine. Als primaire uitkomstmaat werd de DRS Revised-98 (DRS-R-98) gebruikt. De verbeteringen van de DRS-R-98 score waren op geen enkel moment significant verschillend tussen beide groepen. De responspercentages in de risperidon- en olanzapinegroep waren vergelijkbaar (64,7% respectievelijk 73,3%). In de risperidongroep was het responspercentage bij patiënten > 70 jaar statistisch significant lager in vergelijking met patiënten < 70 jaar. In de olanzapinegroep waren deze responspercentages vergelijkbaar. De auteurs concludeerden dat risperidon en olanzapine effectief waren in het verminderen van de symptomen bij een delier.

### ***Conclusie van Ephor:***

#### ***Delier***

Er is een beperkt aantal studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van verschillende antipsychotica onderling zijn vergeleken bij de behandeling van delirante ouderen. Alleen voor haloperidol<sup>2-5</sup>, olanzapine<sup>2-4,6</sup> en risperidon<sup>5,6</sup> zijn vergelijkende studies (niet placebo gecontroleerd) beschikbaar die een vergelijkbare effectiviteit laten zien. Geconcludeerd kan worden dat haloperidol, olanzapine en risperidon even effectief zijn bij de behandeling van delirante kwetsbare ouderen. Voor de overige antipsychotica ontbreekt evidence voor effectiviteit.

## **Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

### ***Probleemgedrag bij dementie***

Er zijn geen direct vergelijkende studies gepubliceerd tussen clozapine, pimozide, pipamperon en het referentiegeneesmiddel haloperidol bij de behandeling van kwetsbare ouderen met probleemgedrag bij dementie.

### ***Meta-analyse***

In een meta-analyse van Schneider et al.<sup>7</sup> (gemiddelde leeftijd 81 jaar) werden zestien placebo gecontroleerde studies geïnccludeerd en werd de effectiviteit en veiligheid 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. Olanzapine was niet significant effectief in vergelijking met placebo. De effectiviteitsstudies voor quetiapine waren onderling niet vergelijkbaar waardoor geen conclusie kon worden getrokken.

In een meta-analyse van Ballard et al.<sup>8</sup> werd de effectiviteit en veiligheid van antipsychotica (haloperidol, risperidon en olanzapine) bij de behandeling van probleemgedrag bij Alzheimer patiënten in vergelijking met placebo 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. Volgens de auteurs was de meeste evidence 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. Volgens de auteurs ontbreekt evidence voor het lange termijn gebruik van antipsychotica bij probleemgedrag bij dementie.

Een meta-analyse van Katz et al.<sup>9</sup> naar de effectiviteit en veiligheid van risperidon bij de behandeling van psychotische symptomen bij de ziekte van Alzheimer, beschrijft de gepoolde resultaten van vier placebo gecontroleerde studies (n = 941). De effectiviteit van de behandeling werd gemeten aan de hand van de Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (BEHAVE-AD) Psychosis subscale 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 meer ernstige symptomen. De auteurs concludeerden dat risperidon in vergelijking met placebo effectief was bij de behandeling van psychotische symptomen bij de ziekte van Alzheimer.

### ***Review***

In een review van Ballard et al.<sup>10</sup> werden negen placebo gecontroleerde 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 verbeteren van psychoses bij patiënten met dementie. De auteurs concludeerden dat ondanks het bescheiden effect van risperidon en olanzapine, deze middelen niet routinematig bij de behandeling van demente patiënten met agressie of psychoses gebruikt moeten worden. Dit vanwege een significant toegenomen incidentie van bijwerkingen.

In een review van Ballard et al.<sup>11</sup> geven de auteurs een samenvatting van de evidence over de veiligheid en effectiviteit van atypische antipsychotica (aripiprazol, risperidon, olanzapine en quetiapine) in kortdurende RCT's (tot 12 weken). De auteurs concludeerden dat risperidon en aripiprazol een bescheiden gunstig effect lieten zien bij de kortdurende behandeling van agressie en psychoses bij

## **Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

patiënten met de ziekte van Alzheimer. Deze voordelen moeten volgens de auteurs zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder een toegenomen risico op mortaliteit. Volgens de auteurs was de beschikbare evidence voor olanzapine minder duidelijk. Voor quetiapine bestaat volgens de auteurs duidelijke evidence voor gebrek aan effectiviteit.

In een systematische review van Zuidema et al.<sup>12</sup> werden veertien effectiviteitsstudies 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.

In een systematische review van Maher et al.<sup>13</sup> werd de effectiviteit en veiligheid van off-label gebruik van atypische antipsychotica onderzocht. De review laat zien 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.

In een review van Lonergan et al.<sup>14</sup> werd de mate van evidence voor het gebruik van haloperidol bij demente patiënten met agitatie onderzocht. In totaal werden vijf placebo gecontroleerde studies geïnccludeerd. De auteurs concludeerden dat de beschikbare evidence suggereert dat haloperidol een nuttig geneesmiddel is voor de vermindering van agressie, maar wordt geassocieerd met diverse bijwerkingen. Evidence voor het routinematig gebruik van haloperidol bij andere vormen van agitatie ontbreekt.

### *Actief gecontroleerde studies*

In een RCT van Verhey et al.<sup>15</sup> (n = 58) werd de effectiviteit en veiligheid van olanzapine en haloperidol bij de behandeling agressief gedrag bij dementerende ouderen onderzocht. De totale studieduur was vijf weken. De eerste twee weken werden gebruikt voor dosistitratie, waarna de patiënten werden behandeld met gemiddeld 4,71 mg olanzapine of 1,75 mg haloperidol. Beide geneesmiddelen lieten een significante vermindering van de Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) zien. Het verschil tussen olanzapine en haloperidol was statistisch niet significant.

In een studie van Tariot et al.<sup>16</sup> werd de effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid van quetiapine bij de behandeling van psychotische patiënten met mogelijk de ziekte van Alzheimer onderzocht. In totaal werden 284 patiënten (gemiddelde leeftijd 83,2 jaar) gerandomiseerd tussen een behandeling met quetiapine (gemiddeld 96,9 mg/dag), haloperidol (1,9 mg/dag) of placebo. De Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) en de CGI-SI werden gebruikt als primaire uitkomstmaat. De Neuropsychiatric Inventory (NPI), Multidimensional Observation Scale for Elderly Subjects en de Physical Self-Maintenance Scale werden als secundaire uitkomstmaten gebruikt. In alle groepen werd een verbetering van de psychose geobserveerd. Verschillen tussen de drie behandelgroepen waren statistisch niet significant. Patiënten behandeld met quetiapine- of haloperidol lieten inconsistente evidence voor het verminderen van agitatie zien.

In een studie van Göttestam et al.<sup>17</sup> werd de effectiviteit van haloperidol en zuclopentixol bij de behandeling van dementerende ouderen vergeleken. Gedurende acht weken werden 47 ouderen behandeld met 0,5 mg haloperidol of 5 mg zuclopentixol. De effectiviteit werd bepaald aan de hand van

## **Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

de Gottfries-Cronholm and Crichton en de CGI in week -3, 0, 1, 2, 4 en 8. Op basis van de Gottfries-Cronholm scale werden vanaf week 0 in beide groepen weinig significante veranderingen geobserveerd. In de haloperidolgroep werd in week 1 en 8 een significante verslechtering geobserveerd. Het enige statistisch significante verschil tussen de haloperidol- en zuclopentixolgroep was de meer positieve beïnvloeding van motorische activiteit bij behandeling met zuclopentixol.

In een RCT van Schneider et al.<sup>18</sup> (CATIE-AD) werd de effectiviteit van de atypische antipsychotica olanzapine, quetiapine en risperidon bij de behandeling van Alzheimer patiënten met agressie, psychoses of agitatie onderzocht. In totaal werden 421 patiënten met Alzheimer (gemiddelde leeftijd 77,9 jaar) geïnccludeerd en gerandomiseerd tussen olanzapine (gemiddeld 5,5 mg/dag), quetiapine (56,5 mg/dag), risperidon (1 mg/dag) of placebo. De gemiddelde follow-up periode was 36 weken. De belangrijkste uitkomstmaat was de tijd vanaf initiële behandeling tot de beëindiging daarvan en het aantal patiënten met een verbetering van de CGI of Change (CGI-C) na twaalf weken. De tijd tot het beëindigen van de behandeling (vanwege alle redenen) was niet significant verschillend tussen olanzapine (gemiddeld 8,1 weken), quetiapine (5,3 weken), risperidon (7,4 weken) en placebo (8,0 weken). De gemiddelde tijd tot het beëindigen van de behandeling vanwege gebrek aan effectiviteit was significant langer voor olanzapine (22,1 weken) en risperidon (26,1 weken) in vergelijking met quetiapine (9,1 weken) en placebo (9,0 weken). Bij 32 respectievelijk 26, 29 en 21% van de patiënten in de olanzapine, quetiapine, risperidon- en placebogroep werd een verbetering van de CGI-C score geobserveerd. De verbetering van de CGI-C score was voor alle behandelgroepen niet significant verschillend. De auteurs van deze studie concludeerden dat in de vier behandelgroepen de percentages patiënten die de behandeling vroegtijdig beëindigden varieerde tussen 77 tot 85%. Deze bevindingen suggereren volgens de auteurs van deze studie dat de behandeling met atypische antipsychotica geen klinisch voordeel biedt in vergelijking met placebo. Ondanks dat de atypische antipsychotica effectiever waren dan placebo, werd het gebruik gelimiteerd vanwege de vele bijwerkingen.

In een beschrijvende analyse van de CATIE-AD studie werd het effect van atypische antipsychotica op de psychiatrische en gedragssymptomen van psychotische of geagiteerde patiënten met de ziekte van Alzheimer gemeten.<sup>19</sup> Olanzapine en risperidon lieten in vergelijking met placebo een grotere verbetering van de NPI totaal score en de BPRS hostile suspiciousness factor zien. Risperidon liet tevens op de CGI-C en de BPRS psychosis factor een grotere verbetering zien. Voor olanzapine werd een verslechtering van de BPRS withdrawn depression factor geobserveerd. De auteurs concludeerden dat atypische antipsychotica een aantal klinische symptomen verbeteren, maar geen invloed lijken te hebben op het algemeen functioneren, de zorgbehoefte of de kwaliteit van leven.

### *Placebo gecontroleerde studies*

In een RCT van Mintzer et al.<sup>20</sup> werden 487 patiënten met een aan Alzheimer dementie gerelateerde psychose gerandomiseerd tussen placebo of aripiprazol (2, 5 of 10 mg/dag). De effectiviteit van de behandeling werd na tien weken gemeten aan de hand van de NPI Nursing Home (NPI-NH) Psychosis subscale score (primaire uitkomstmaat). Tevens werden de NPI-NH totaal, CGI-SI, BPRS Core, BPRS totaal en CMAI scores gebruikt om het effect van de behandeling te meten (secundaire uitkomstmaten). Aripiprazol 10 mg/dag liet in vergelijking met placebo een significant grotere verbetering van de NPI-NH Psychosis subscale, CGI-SI, BPRS totaal, BPRS Core, CMAI en NPI-NH Psychosis response rate zien. Aripiprazol 5 mg/dag liet in vergelijking met placebo alleen een significant grotere verbetering van de

## **Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

BPRS en CMAI scores zien. Aripiprazol 2 mg/dag was in vergelijking met placebo volgens de auteurs niet effectief. De auteurs concludeerden dat aripiprazol 10 mg/dag effectief was bij de behandeling van een aan Alzheimer dementie gerelateerde psychose.

In een RCT van de Deyn et al.<sup>21</sup> werd de effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid van aripiprazol vergeleken met placebo bij de behandeling van een aan Alzheimer gerelateerde psychose. Gedurende tien weken werden 208 patiënten (gemiddelde leeftijd 81,5 jaar) gerandomiseerd tussen een behandeling met aripiprazol (n = 106) of placebo (n = 102). De initiële dosering aripiprazol was 2 mg/dag. De dosering werd op basis van effectiviteit en verdraagbaarheid getitreerd tot 5, 10 of 15 mg/dag. Evaluatie van effectiviteit vond plaats aan de hand van de NPI Psychosis subscale en de BPRS. In totaal voltooiden 172 patiënten (83%) deze studie van tien weken. De gemiddelde dosering aan het einde van de studieperiode van 10 mg/dag. Na tien weken werd in beide groepen een verbetering van de NPI Psychosis subscale geobserveerd (aripiprazol -6,55, placebo -5,52, p = 0,17). Op basis van de BPRS Psychosis en BPRS Core subscale werd in de aripiprazolgroep een significant grotere verbetering in vergelijking met placebo gezien.

In een RCT van Streim et al.<sup>22</sup> werd de effectiviteit en veiligheid van aripiprazol bij de behandeling van aan Alzheimer gerelateerde psychotische symptomen geëvalueerd. Verpleeghuispatiënten met Alzheimer en psychotische symptomen werden gerandomiseerd tussen aripiprazol (n = 131) of placebo (n = 125). De aanvangsdosering van aripiprazol was 2 mg/dag en werd op basis van effectiviteit en verdraagbaarheid getitreerd naar een dosering van 5, 10 of 15 mg/dag. Aan het einde van de studieperiode (tien weken) was de gemiddelde dagdosering van aripiprazol 9 mg/dag. Het verschil tussen aripiprazol en placebo was aan het einde van de studieperiode op basis van de NPI-NH Psychosis score en CGI-SI score statistisch niet significant. Een aantal secundaire effectiviteitsmetingen (NPI-NH totaal, BPRS totaal, CGI-GI, CMAI en Cornell Depression Scale) lieten wel statistisch significante verbeteringen zien. De auteurs concludeerden dat aripiprazol niet effectief was bij de behandeling van verpleeghuispatiënten met Alzheimer en psychotische symptomen. De behandeling met aripiprazol liet volgens de auteurs wel een verbetering zien van psychologische symptomen en probleemgedrag zoals agitatie, angst en depressie.

In een studie van Zhong et al.<sup>23</sup> werd de effectiviteit en veiligheid van quetiapine bij de behandeling van agitatie bij dementerende ouderen onderzocht. De ouderen werden gerandomiseerd tussen een behandeling met quetiapine 200 mg/dag (n = 117), 100 mg/dag (n = 124) of placebo (n = 92). Het primaire eindpunt was de verandering van de Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) Excitement Component (EC). Andere uitkomstmaten waren de CGI-C, respons percentages, NPI-NH en CMAI. In vergelijking met placebo werd quetiapine 200 mg/dag geassocieerd met een klinisch grotere verbetering van de PANSS-EC en CGI-C. Deze uitkomstmaten waren niet significant verschillend tussen quetiapine 100 mg/dag en placebo. Op basis van de uitkomstmaten NPI-NH en CMAI waren de drie groepen niet significant verschillend. Volgens de auteurs suggereren de resultaten dat quetiapine 200 mg/dag effectief en goed verdraagbaar was bij de behandeling van agitatie bij dementerende ouderen.

In een studie van Paleacu et al.<sup>24</sup> werd de effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid van quetiapine in vergelijking met placebo onderzocht. In totaal werden veertig patiënten (gemiddelde leeftijd 82 jaar) geïnccludeerd en gerandomiseerd tussen quetiapine (gemiddeld 200 mg/dag) en placebo. De primaire uitkomstmaten waren de NPI en CGI-C. Secundaire uitkomstmaten waren de Mini Mental State Examination (MMSE), Simpson-Angus Scale (SAS) en Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS).

## **Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

De CGI-C score was na zes weken significant verminderd in de quetiapinegroep, maar was niet significant verschillend ten opzichte van placebo. De MMSE, SAS en AIMS scores waren niet significant verschillend tussen beide groepen. De auteurs concludeerden dat quetiapine de psychose scores niet significant vermindert.

### **Conclusie van Ephor:**

#### *Actief gecontroleerde studies:*

Er zijn slechts een beperkt aantal studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van verschillende antipsychotica onderling werd vergeleken bij de behandeling van probleemgedrag bij dementerende ouderen. Alleen voor haloperidol<sup>16,17</sup>, olanzapine<sup>15,18,19</sup>, quetiapine<sup>16,18</sup>, risperidon<sup>18,19</sup> en zuclopentixol<sup>17</sup> zijn direct vergelijkende studies beschikbaar. Op basis van de beschikbare effectiviteitsstudies werd geen significant of klinisch relevant verschil tussen deze middelen aangetoond.

#### *Placebo gecontroleerde studies:*

Voor de antipsychotica aripiprazol, haloperidol, olanzapine, quetiapine en risperidon zijn placebo gecontroleerde studies beschikbaar.

Agressie: Verschillende placebo gecontroleerde studies laten zien dat quetiapine<sup>7,11,16</sup> niet effectief en aripiprazol<sup>7,11,22</sup>, haloperidol<sup>12</sup> en risperidon<sup>7,8,10-12</sup> wel effectief waren in het verminderen van agressie bij dementerende ouderen. De evidence voor het gebruik van olanzapine<sup>7,10-12</sup> was inconsistent. Risperidon is het enige geregistreerde antipsychoticum voor de indicatie agressie bij Alzheimer patiënten.

Agitatie: Een aantal placebo gecontroleerde studies laten zien dat aripiprazol<sup>7,22</sup> effectief en olanzapine<sup>7</sup> niet effectief was bij de behandeling van agitatie bij dementerende ouderen. De evidence voor haloperidol<sup>14</sup>, risperidon<sup>7</sup> en quetiapine<sup>7,23</sup> was inconsistent.

Psychoses: Verscheidene placebo gecontroleerde studies laten zien dat risperidon<sup>7,9,10-12</sup> effectief en quetiapine<sup>7,11</sup> niet effectief was bij de behandeling van dementerende ouderen met psychoses. De evidence voor aripiprazol<sup>7,11,20-22</sup>, haloperidol<sup>12</sup> en olanzapine<sup>7,11,12</sup> was inconsistent.

### **Psychoses bij de ziekte van Parkinson**

#### *Actief gecontroleerde studies*

In een studie van Giménez-Roldán et al.<sup>25</sup> werd gedurende twaalf weken de verdraagbaarheid en effectiviteit van clozapine en olanzapine bij de behandeling van Parkinson patiënten (n = 18) met een psychose geëvalueerd. Alle patiënten in de clozapinegroep (gemiddelde startdosering 13,1 mg/dag) volbrachten de studie, maar rapporteerden verscheidene bijwerkingen waaronder slaperigheid, vallen, orthostatische hypotensie en syncope. In de olanzapinegroep (gemiddelde startdosering 3,9 mg/dag) beëindigden drie van de negen patiënten de behandeling vroegtijdig vanwege ernstige loopstoornissen en sufheid. In beide groepen werd aan de hand van de NPI een verbetering van de psychotische symptomen geobserveerd.

In een studie van Goetz et al.<sup>26</sup> werd de veiligheid en effectiviteit van clozapine en olanzapine bij de behandeling van Parkinson patiënten (n = 15) met chronische hallucinaties onderzocht. De primaire uitkomstmaat was de Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) voor psychotische symptomen. De UPDRS motor subscale werd als secundaire uitkomstmaat gebruikt. Nadat 15 patiënten de studie hadden voltooid, werd de studie vroegtijdig beëindigd vanwege een verergering van parkinsonisme in de olanzapinegroep. De UPDRS score nam gedurende de behandeling met olanzapine

## **Antipsychotica    ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

significant toe. De hallucinaties verbeterden in de clozapinegroep significant terwijl in de olanzapinegroep geen effect werd geobserveerd. De auteurs concludeerden dat olanzapine in vergelijking met clozapine parkinsonisme verergert. Volgens de auteurs dient olanzapine daarom niet routinematig gebruikt te worden bij de behandeling van hallucinaties bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

In een studie van Merims et al.<sup>27</sup> werd de veiligheid en effectiviteit van quetiapine en clozapine bij de behandeling van psychoses bij patiënten met de ziekte van Parkinson geëvalueerd. In totaal werden 27 patiënten geïncludeerd en gedurende 22 weken behandeld met quetiapine of clozapine. Op basis van de CGI-C score werd geen verschil in effectiviteit tussen clozapine en quetiapine geobserveerd.

Clozapine was in vergelijking met quetiapine niet effectiever in het verminderen van de frequentie van hallucinaties en significant effectiever in het verminderen van wanen. Het gebruik van clozapine werd geassocieerd met een verhoogd risico op leukopenie (n = 1).

### *Placebo gecontroleerde studies*

In een RCT van de Parkinson Study Group werd de effectiviteit van lage doseringen clozapine (6,25 - 50 mg/dag) onderzocht bij de behandeling van ouderen met de ziekte van Parkinson (n = 60, gemiddelde leeftijd 72 jaar) en een geneesmiddel geïnduceerde psychose.<sup>28</sup> Gedurende de studieperiode van 14 maanden was de gemiddelde dagdosering clozapine 24,7 mg. De patiënten in de clozapinegroep lieten in vergelijking met placebo een significant grotere verbetering van de CGI score, BPRS en SAPS zien. De patiënten in de clozapinegroep ondervonden een verbetering van tremor. De behandeling met clozapine had geen negatief effect op de ernst van parkinsonisme. Eén patiënt in de clozapinegroep beëindigde de behandeling vroegtijdig in verband met de bijwerking leukopenie. De auteurs concludeerden dat clozapine in een dagelijkse dosering tot 50 mg veilig en effectief was bij de behandeling van Parkinson patiënten met geneesmiddel geïnduceerde psychosen.

In een RCT van de French Clozapine Parkinson Study Group werd tevens de effectiviteit van lage doseringen clozapine (6,25 - 50 mg/dag) onderzocht bij de behandeling een psychose bij ouderen met de ziekte van Parkinson (n = 60, gemiddelde leeftijd 72 jaar).<sup>29</sup> Patiënten in de clozapinegroep werden initieel behandeld met 6,25 mg/dag en gedurende tien dagen werd de dosering getitreerd tot een maximum van 50 mg/dag. Aan het einde van de studieperiode van vier weken was de gemiddelde dagdosering van clozapine 36 mg/dag. De patiënten in de clozapinegroep lieten in vergelijking met placebo een significant grotere verbetering van de CGI score en de PANSS zien. De cognitieve- en motorische functies werden aan de hand van de MMSE respectievelijk de UPDRS geëvalueerd. De MMSE en UPDRS scores in de clozapine- en placebogroep waren niet significant verschillend. De frequentie van bijwerkingen was vergelijkbaar tussen beide groepen. De bijwerkingen slaperigheid en verergering van parkinsonisme werden echter significant vaker in de clozapinegroep gerapporteerd. Zeven patiënten in de clozapinegroep rapporteerden tevens een verergering van de ziekte van Parkinson, maar geen van deze patiënten beëindigde de behandeling hierdoor vroegtijdig.

In een placebo gecontroleerde studie van Breier et al.<sup>30</sup> werd de effectiviteit en veiligheid van olanzapine bij de behandeling van psychoses bij Parkinson patiënten onderzocht. De startdosering van olanzapine was 2,5 mg/dag en werd met stappen van 2,5 mg elke 3 tot 4 dagen getitreerd tot een maximum dosering van 15 mg/dag. De auteurs concludeerden dat olanzapine niet significant effectief was in vergelijking met placebo.

## **Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

In een placebo gecontroleerde studie van Ondo et al.<sup>31</sup> werd de effectiviteit van olanzapine bij de behandeling van hallucinerende patiënten met de ziekte van Parkinson (n = 30) onderzocht. De patiënten werden gerandomiseerd tussen een behandeling met olanzapine (2,5 - 10 mg/dag) en placebo (verhouding 2:1). De behandeling met olanzapine resulteerde volgens de auteurs niet in een significante vermindering van het aantal hallucinaties, maar wel in een verslechtering van de motorische functies. De

UPDRS deel III motor subscale score nam toe met gemiddeld 4,6 punten (range -4 tot +17).

In een placebo gecontroleerde studie van Kurlan et al.<sup>32</sup> werd de effectiviteit en verdraagbaarheid van quetiapine (25 mg eenmaal daags - 150 mg twee maal daags, streefdosering 100 mg/dag) bij de behandeling van geagiteerde of psychotische patiënten met dementie en parkinsonisme onderzocht. Als primaire uitkomstmaat voor effectiviteit en verdraagbaarheid werden respectievelijk de BPRS en UPDRS scores gebruikt. Aan het einde van de studieperiode waren de primaire en secundaire uitkomstmaten voor effectiviteit en verdraagbaarheid niet significant verschillend in vergelijking met baseline. De auteurs concludeerden dat quetiapine goed verdraagbaar was en het parkinsonisme op basis van de UPDRS score niet werd verergerd. Quetiapine was in de onderzochte dosering echter niet effectief voor de behandeling van geagiteerde of psychotische patiënten met dementie en parkinsonisme.

In een placebo gecontroleerde studie van Ondo et al.<sup>33</sup> werd de effectiviteit van quetiapine (tot 200 mg/dag) bij de behandeling van hallucinaties bij patiënten met de ziekte van Parkinson (n = 31) onderzocht. De dagelijkse activiteiten (UPDRS II) en de motoriek (UPDRS III) werden niet significant veranderd in vergelijking met placebo. In vergelijking met placebo werd de BPRS score en de score op de hallucinatie vragenlijst niet significant veranderd. De auteurs concludeerden dat quetiapine tot 200 mg/dag goed verdraagbaar was en het parkinsonisme niet werd verergerd. Er werd in vergelijking met placebo geen significante verbetering van de psychose scores geobserveerd.

### ***Conclusie van Ephor***

Alleen voor clozapine, olanzapine en quetiapine zijn vergelijkende studies beschikbaar. In twee studies werden clozapine en olanzapine direct met elkaar vergeleken. In één studie lieten clozapine en olanzapine een vergelijkbare effectiviteit zien. In de tweede studie was clozapine effectief in het verminderen van hallucinaties terwijl olanzapine geen effect liet zien.

In twee placebo gecontroleerde studies was olanzapine in vergelijking met placebo niet significant effectief. In twee studies waarin de effectiviteit van clozapine werd onderzocht was clozapine superieur aan placebo. Twee respectievelijk één studie(s) waarin quetiapine werd vergeleken met placebo en clozapine lieten inconsistente evidence zien. In de placebo gecontroleerde studies was quetiapine niet significant effectiever dan placebo, maar in de vergelijkende studie met clozapine lieten quetiapine en clozapine een vergelijkbare effectiviteit zien. Het gebruik van olanzapine werd in verschillende studies geassocieerd met een verergering van Parkinsonsymptomen. In de SPC tekst van olanzapine staat vermeld dat dit middel om die reden voor de behandeling van psychoses bij patiënten met de ziekte van Parkinson niet wordt aanbevolen.

Clozapine is het enige geregistreerde antipsychoticum voor de indicatie psychoses bij de ziekte van Parkinson wanneer standaardtherapie heeft gefaald.



## 4.2 Veiligheid

### 4.2.1 Belangrijkste relevante bijwerkingen

Antipsychotica hebben als geneesmiddelgroep een aantal bijwerkingen gemeen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn slaperigheid, duizeligheid, extrapiramidale stoornissen en maagdarmklachten zoals misselijkheid, diarree en obstipatie.

In een systematische review van Maher et al.<sup>13</sup> werd de effectiviteit en veiligheid van off-label gebruik van atypische antipsychotica onderzocht. De review laat zien dat het gebruik van atypische antipsychotica bij demente ouderen werd geassocieerd met een kleine, maar statistisch significante toename van het risico op mortaliteit. Het gebruik van atypische antipsychotica werd tevens geassocieerd met het optreden van cardiovasculaire bijwerkingen, sedatie, vermoeidheid, extrapiramidale symptomen en urineweg symptomen.

#### *Granulocytopenie/ agranulocytose*

Bij het gebruik van clozapine bestaat voornamelijk in de eerste 18 behandelweken het risico op granulocytopenie (3%) en agranulocytose (0,7%), met mogelijk fatale afloop. Geadviseerd wordt om gedurende de eerste 18 weken van de behandeling wekelijks het bloedbeeld te controleren. Daarna wordt geadviseerd tenminste eenmaal per vier weken het bloedbeeld te controleren.<sup>34</sup>

#### *Extrapiramidale bijwerkingen*

In een review van Ozbolt et al.<sup>1</sup> werd de effectiviteit van verschillende atypische antipsychotica bij de behandeling van ouderen (leeftijd > 65 jaar) met een delier geëvalueerd. Bij het gebruik van atypische antipsychotica was de frequentie van bijwerkingen volgens de auteurs aanzienlijk lager in vergelijking met haloperidol. In een beperkt aantal studies waarin haloperidol met atypische antipsychotica werd vergeleken, was het percentage extrapiramidale bijwerkingen bij gebruik van haloperidol consequent hoger (additioneel 10-13%). De auteurs concludeerden dat atypische antipsychotica in vergelijking met haloperidol een vergelijkbare effectiviteit en minder extrapiramidale bijwerkingen laten zien.

In een systematische review van Zuidema et al.<sup>12</sup> werden veertien studies, waarin de effectiviteit van verschillende antipsychotica werd onderzocht, geïnccludeerd. De meest voorkomende bijwerkingen in deze studies waren extrapiramidale bijwerkingen en slaperigheid. Deze bijwerkingen werden minder frequent gezien bij risperidon 1 mg in vergelijking met haloperidol 1,2 en 1,8 mg of olanzapine. De Number Needed to Harm (NNH) voor de bijwerking extrapiramidale stoornissen was voor haloperidol 4-9, risperidon 7-13 en olanzapine 6-15. Bij een directe vergelijking tussen risperidon en haloperidol was het verschil tussen de NNH van haloperidol en risperidon statistisch niet significant.<sup>12</sup>

In een studie van de Deyn et al.<sup>21</sup> werd de verdraagbaarheid van risperidon onderzocht in vergelijking met placebo en haloperidol. In totaal werden 344 patiënten gerandomiseerd tussen risperidon, haloperidol of placebo. De verdraagbaarheid werd onderzocht aan de hand van de Extrapiramidale Symptom Rating Scale, Functional Assessment Staging, de mate van sedatie en de incidentie van bijwerkingen. De gemiddelde dagdosering van risperidon en haloperidol aan het einde van de studieperiode (13 weken) was 1,1 mg respectievelijk 1,2 mg. De extrapiramidale symptomen waren qua ernst in de risperidongroep niet significant verschillend in vergelijking met placebo, maar minder ernstig in vergelijking met

## **Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

haloperidol. De auteurs concludeerden dat risperidon in lage dosering (1,1 mg/dag) goed verdraagbaar was bij de behandeling van demente ouderen met probleemgedrag.

In een studie van Giménez-Roldán et al.<sup>25</sup> werd gedurende twaalf weken de verdraagbaarheid en effectiviteit van clozapine en olanzapine bij de behandeling van Parkinson patiënten (n = 18) met een psychose geëvalueerd. In de olanzapinegroep beëindigden drie van de negen patiënten de behandeling vroegtijdig vanwege loopstoornissen en sufheid. Volgens de auteurs werd aan het einde van de studie aan de hand van de Cornell University Rating Scale for Parkinsonism in de clozapinegroep een verbetering van de score geobserveerd. Daarentegen was aan het einde van de studieperiode de score in de olanzapinegroep juist verslechterd.

In een studie van Goetz et al.<sup>26</sup> werd de veiligheid en effectiviteit van clozapine (6,25-25 mg/dag) en olanzapine (2,5-15 mg/dag) bij de behandeling van Parkinson patiënten (n = 15) met chronische hallucinaties onderzocht. De Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motor subscale werd als secundaire uitkomstmaat gebruikt. Nadat 15 patiënten de studie hadden voltooid, werd de studie vroegtijdig beëindigd vanwege een verergering van parkinsonisme in de olanzapinegroep. De UPDRS motor score nam gedurende de behandeling met olanzapine significant toe (gemiddelde toename UPDRS score 12,3; 95% BI: 2,5-23,5). De auteurs concludeerden dat olanzapine in vergelijking met clozapine parkinsonisme verergerd. Volgens de auteurs dient olanzapine daarom niet routinematig gebruikt te worden bij de behandeling van hallucinaties bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

In een studie van Tariot et al.<sup>16</sup> werd de effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid van quetiapine in vergelijking met haloperidol bij de behandeling van agressie bij patiënten met dementie onderzocht. Volgens de auteurs was de prevalentie van parkinsonisme het hoogst in de haloperidolgroep.

### *Mortaliteit*

In de SPC teksten van alle geïnccludeerde antipsychotica worden verschillende observationele of placebo gecontroleerde studies beschreven die aantonen dat het gebruik van antipsychotica, bij de behandeling van demente ouderen, het risico op overlijden verhogen.

In een meta-analyse van Schneider et al.<sup>35</sup> werd de evidence voor een toegenomen risico op mortaliteit bij behandeling van demente patiënten met atypische antipsychotica onderzocht. De auteurs concludeerden dat atypische antipsychotica in vergelijking met placebo mogelijk worden geassocieerd met een toegenomen risico op mortaliteit (OR 1,54; 95% BI 1,06-2,23, p = 0,02, risicoverschil 0,01; 95% BI 0,004-0,02).

In een studie van Ballard et al.<sup>36</sup> werden 165 patiënten met Alzheimer en reeds behandeld met antipsychotica geïnccludeerd. De patiënten werden gerandomiseerd tussen een gecontinueerde behandeling met antipsychotica (thioridazine, chloorpromazine, haloperidol, trifluoperazine of risperidon) of placebo. De primaire uitkomstmaat was de mortaliteit na 12 maanden. De auteurs concludeerden dat de antipsychoticagroep een toegenomen lange termijn risico op mortaliteit liet zien.

In een studie van Huybrechts et al.<sup>37</sup> werd de associatie tussen antipsychotica gebruik en mortaliteit onderzocht. In totaal werden 75.445 nieuwe gebruikers (leeftijd ≥ 65 jaar) van antipsychotica (haloperidol, aripiprazol, olanzapine, quetiapine, risperidon en ziprasidone) geïnccludeerd. Patiënten behandeld met haloperidol lieten in vergelijking met risperidon een verhoogd risico op mortaliteit zien (hazard ratio 2,07, 95% BI 1,89-2,26). Patiënten behandeld met quetiapine lieten in vergelijking met risperidon een verlaagd

## **Antipsychotica    ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

risico op mortaliteit zien (hazard ratio 0,81, 95% BI 0,75-0,88). Tussen de overige antipsychotica werden geen klinisch belangrijke verschillen geobserveerd. De auteurs concludeerden dat de resultaten suggereren dat het risico op mortaliteit toeneemt bij hoge doseringen (> 50 mg chloorpromazine equivalenten) en het hoogst lijkt te zijn voor haloperidol en het laagst voor quetiapine.

In een retrospectieve studie van Rossom et al.<sup>38</sup> werd de associatie tussen het risico op mortaliteit en individuele antipsychotica onderzocht. Patiënten (leeftijd > 65 jaar, percentage mannen 98%) met de diagnose dementie en geen andere indicatie voor het gebruik van een antipsychoticum werden geïnccludeerd. Patiënten met een antipsychoticum werden vergeleken met willekeurig geselecteerde controle patiënten zonder antipsychoticum. Gedurende de eerste 30 dagen van de behandeling was het risico op mortaliteit bij gebruikers van haloperidol > 1 mg, olanzapine > 2,5 mg en risperidon > 1 mg significant verhoogd. Bij gebruikers van quetiapine > 50 mg of < 50 mg was het risico op mortaliteit niet verhoogd. Bij een therapieduur > 30 dagen was het risico op mortaliteit voor de vier antipsychotica niet significant verhoogd. De auteurs concludeerden dat haloperidol, olanzapine en risperidon werden geassocieerd met een toegenomen mortaliteit op de korte termijn.

In verschillende retrospectieve studies werd het gebruik van klassieke antipsychotica bij ouderen (leeftijd > 65 jaar) mogelijk geassocieerd met een hoger risico op mortaliteit dan atypische antipsychotica gedurende de follow-up periode van zes maanden.<sup>39-44</sup>

**Conclusie van Ephor:** er zijn aanwijzingen voor een verhoogde mortaliteit, vooral voor haloperidol (> 1 mg), olanzapine (> 2,5 mg) en risperidon (> 1 mg).

### *Cerebrovasculaire bijwerkingen*

In een meta-analyse van Schneider et al.<sup>7</sup> (gemiddelde leeftijd 81 jaar) werden zestien placebo gecontroleerde studies geïnccludeerd en werd de effectiviteit en veiligheid van de atypische antipsychotica aripiprazol, olanzapine, quetiapine en risperidon geanalyseerd. De auteurs concludeerden dat bij het gebruik van atypische antipsychotica een significante toename van het aantal cerebrovasculaire bijwerkingen werd gezien. Het verhoogde risico op cerebrovasculaire bijwerkingen werd volgens de auteurs voornamelijk door risperidon veroorzaakt. Bij het gebruik van aripiprazol werd volgens de auteurs geen verhoogd risico aangetoond.

In een systematische review van Mazzucco et al.<sup>45</sup> werd de beschikbare evidence voor de relatie tussen antipsychotica en cerebrovasculaire bijwerkingen geëvalueerd. Zowel gerandomiseerde als niet gerandomiseerde studies werden geïnccludeerd. De auteurs concludeerden dat de resultaten van de verschillende studies tegenstrijdig waren, voornamelijk voor risperidon.

In een systematische review van Zuidema et al.<sup>12</sup> werd geconcludeerd dat de rapportage van het aantal cerebrovasculaire bijwerkingen in de geïnccludeerde studies onvolledig was. In twee studies werd een statistisch significant groter aantal beroertes beschreven bij gebruik van risperidon (NNH 14 en 50) en olanzapine (NNH 40) in vergelijking met placebo. Voor zover beschreven was volgens de auteurs het aantal sterfgevallen door een beroerte in de beschikbare studies laag en werd geen verschil tussen placebo en haloperidol, risperidon of olanzapine aangetoond.

In een retrospectieve cohort studie van Herrmann et al.<sup>46</sup> werd de associatie tussen beroertes en het gebruik van atypische antipsychotica onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar. In totaal werden 1.015 patiënten behandeld met klassieke antipsychotica, 6.964 patiënten met risperidon en 3.421 patiënten met

## **Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

olanzapine. Volgens de auteurs werden olanzapine (RR 1,1; 95% BI 0,5-2,3) en risperidon (RR 1,4; 95% BI 0,7-2,8) in vergelijking met klassieke antipsychotica niet geassocieerd met een statistisch significant toegenomen risico op een beroerte.

In een retrospectieve cohort studie van Gill et al.<sup>47</sup> werden 32.741 patiënten met dementie (leeftijd  $\geq$  65 jaar) geïnccludeerd. De auteurs concludeerden dat patiënten behandeld met een atypisch antipsychoticum (n = 17.845) geen significant toegenomen risico op een ischemische beroerte lieten zien in vergelijking met patiënten behandeld met een klassiek antipsychoticum (n = 14.865) (HR 1,01; 95% BI 0,81-1,26).

In een vergelijkende studie van Barnett et al.<sup>48</sup> werden 14.029 antipsychotica gebruikers (leeftijd  $>$  65 jaar) met Alzheimer of vasculaire dementie geïnccludeerd en gedurende 18 maanden geobserveerd. Het risico op cerebrovasculaire gebeurtenissen (CVE's) was niet significant verschillend tussen patiënten behandeld met klassieke antipsychotica, atypische antipsychotica of patiënten zonder behandeling. De auteurs concludeerden dat het risico op een ziekenhuisopname ten gevolge van een cerebrovasculaire gebeurtenis bij patiënten behandeld met antipsychotica niet was verhoogd.

In een studie van Kleijer et al.<sup>49</sup> werd het risico op cerebrovasculaire events bij antipsychoticagebruikers ouder dan 50 jaar (gemiddelde leeftijd 76 jaar) onderzocht. Er werd een case-control analyse, 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) uitgevoerd. De nadruk werd voornamelijk gelegd op de tijdelijke relatie tussen blootstelling aan antipsychotica en het risico op cerebrovasculaire events. In totaal werden 518 ziekenhuisopnames vanwege een cerebrovasculair event geïdentificeerd. Huidige en recente blootstelling aan antipsychotica werd geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire gebeurtenissen in vergelijking met niet-gebruikers. Huidige en recente blootstelling aan antipsychotica werd in vergelijking met niet-gebruikers geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire events in (OR 1,7 95% BI: 1,4-2,2). Bij antipsychoticumgebruikers was het risico op cerebrovasculaire events in vergelijking met niet-gebruikers in de eerste week vertienvoudigd (OR 9,9, 95% BI: 5,7-17,2). Het risico op cerebrovasculaire events nam met de tijd af en werd bij continue gebruik langer dan drie maanden niet langer geassocieerd met een toegenomen risico in vergelijking met niet-gebruikers (OR 1,0, 95% BI: 0,7-1,3). Het risico op cerebrovasculaire events was bij gebruikers van klassieke antipsychotica hoger in vergelijking met gebruikers van een atypisch antipsychoticum (OR 1,6; 95% BI: 1,0-2,5). Middelen met een hoge serotonine (5HT-2A) activiteit, zoals pipamperon, lieten een relatief beschermend effect zien (OR 0,5; 95% BI: 0,3-0,7). Chronisch gebruik van antipsychotica werd niet geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire events.

**Conclusie van Ephor:** er zijn tegenstrijdige aanwijzingen dat antipsychotica een verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen geven. De studie van Kleijer et al.<sup>49</sup> liet zien dat alleen de aanvangsperiode van de behandeling is geassocieerd met een verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen. Volgens Kleijer et al. verklaart dit mogelijk de tegenstrijdige resultaten van de verschillende studies.

### *Veneuze trombo-embolie*

In een studie van Parker et al.<sup>50</sup> werd de relatie tussen het gebruik van antipsychotica en het risico op veneuze trombo-embolie onderzocht (mediane leeftijd 67 jaar). Bij patiënten uit een

## **Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

huisartsendataregistratie (leeftijd 16-85+ jaar, waarvan 1% dementie) die in de afgelopen 24 maanden een antipsychoticum kregen voorgeschreven was het risico op veneuze trombo-embolie 32% groter in vergelijking met niet gebruikers. Patiënten die in de afgelopen drie maanden met een nieuw antipsychoticum waren gestart hadden een tweemaal hoger risico (OR 1,97; 95% BI 1,66-2,33). Het risico was hoger voor patiënten met een atypisch antipsychoticum in vergelijking met patiënten met een klassiek antipsychoticum (OR 1,73; 95% BI 1,37-2,17).

In een studie van Kleijer et al.<sup>51</sup> werd de relatie tussen het gebruik van antipsychotica en het risico op veneuze trombo-embolie bij demente ouderen (gemiddelde leeftijd 76,5 jaar) onderzocht. Er werden 367 respectievelijk 342 patiënten geïdentificeerd die werden opgenomen vanwege diep veneuze trombo-embolie en pulmonaire embolie. In totaal werden 323 patiënten geïdentificeerd die buiten het ziekenhuis werden behandeld voor diep veneuze trombo-embolie. De auteurs concludeerden dat het gebruik van antipsychotica niet werd geassocieerd met een toegenomen risico op veneuze trombo-embolie (OR 0,9; 95% BI 0,7-1,1). Er werd geen associatie gevonden tussen de dosering, de gebruiksduur of het type antipsychoticum en het risico op veneuze trombo-embolie.

**Conclusie van Ephor:** de evidence voor een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie is inconsistent.

### *Pneumonie*

In een studie van Knol et al.<sup>52</sup> werd de relatie tussen het gebruik van antipsychotica en het risico op pneumonie bij ouderen onderzocht. Uit een cohort van 22.944 ouderen met tenminste één prescriptie voor een antipsychoticum werden 543 patiënten geïdentificeerd die werden opgenomen vanwege pneumonie. Huidig gebruik van antipsychotica werd geassocieerd met een bijna 60% toename van het risico op pneumonie (OR 1,6; 95% BI 1,3-2,1). Het risico was het grootst in de eerste week na starten van het antipsychoticum (OR 4,5; 95% BI 2,8-7,3). Gebruikers van atypische antipsychotica lieten een groter risico op pneumonie (OR 3,1; 95% BI 1,9-5,1) zien dan gebruikers van klassieke antipsychotica (OR 1,5; 95% BI 1,2-1,9).

**Conclusie van Ephor:** antipsychoticagebruik wordt geassocieerd met een verhoogd risico op pneumonie.

### **Conclusie van Ephor op gebied veiligheid**

Het gebruik van antipsychotica wordt geassocieerd met een verhoogd risico op mortaliteit, CVA en pneumonie. Het bijwerkingenprofiel van clozapine is, vanwege het risico op granulocytopenie/ agranulocytose met mogelijk fatale afloop, in vergelijking met de overige antipsychotica het meest ongunstig. Op basis van het bijwerkingenprofiel kan tussen de overige antipsychotica geen duidelijk onderscheid worden gemaakt.

#### **4.2.2 Interactiepotentieel**

Om te bepalen of een geneesmiddelinteractie als relevant moet worden beschouwd, is de KNMP kennisbank geraadpleegd (kennisbank.knmp.nl). Wanneer een geneesmiddelinteractie in de kennisbank is opgenomen met ja, er is een interactie, en ja er moet een actie volgen, is de interactie als klinisch relevant beschouwd.

## Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

De volgende KNMP-kennisbank geneesmiddelinteracties “Ja/Ja” worden gezien:

	Ari	Clo	Hal	Ola	Pim	Pip	Que	Ris	Zuc
1. Ritonavir + ‘let op’ middelen	X		X					X	
2. Ritonavir + ‘let op effectiviteit’ middelen		X		X					
3. Ritonavir + gecontraïndiceerde middelen					X		X		
4. Indinavir/saquinavir/lopinavir/nelfinavir + ‘let op’ middelen					X				
5. Darunavir/fosamprenavir + ‘let op’ middelen	X				X				
6. Efavirenz/etravirine/nevirapine + ‘let op effectiviteit’ middelen	X	X	X				X	X	
7. Atazanavir + gecontraïndiceerde middelen					X		X		
8. Tipranavir/telaprevir/boceprevir + gecontraïndiceerde middelen					X				
9. Ari/clo/hal/que/ris + inductoren	X	X	X				X	X	
10. Pimozide + CYP3A4 remmers (excl. claritro-/erytromycine)					X				
11. Quetiapine + CYP3A4 remmers							X		
12. Clozapine + fluvoxamine/fluoxetine/sertraline/ciprofloxacin		X							
13. Olanzapine + fluvoxamine				X					
14. Pimozide + SSRI’s					X				
15. QT-verlengers + QT verlengers			X		X				
16. Dopaminerge middelen + antipsychotica	X	X	X	X	X	X	X	X	X

- Ritonavir remt het metabolisme van aripiprazol, haloperidol en risperidon. Het wordt aanbevolen om de therapeutische effecten en bijwerkingen van het antipsychoticum te monitoren. Voor aripiprazol wordt geadviseerd om met 50% van de aanvangsdosering te starten.
- Ritonavir versnelt het metabolisme van clozapine, olanzapine. Het wordt aanbevolen de therapeutische effecten en bijwerkingen van het antipsychoticum te monitoren.
- Ritonavir remt het metabolisme van pimozide en quetiapine. Gelijktijdig gebruik van deze middelen is gecontraïndiceerd.
- Indinavir, saquinavir, lopinavir, nelfinavir remmen het metabolisme van pimozide. Gelijktijdig gebruik van deze middelen is gecontraïndiceerd.
- Darunavir en fosamprenavir remmen het metabolisme van aripiprazol en pimozide. Voor aripiprazol wordt aanbevolen om met 50% van de aanvangsdosering te starten en de therapeutische effecten en bijwerkingen te monitoren. Het gelijktijdig gebruik van darunavir/ fosamprenavir en pimozide is gecontraïndiceerd.
- Efavirenz, etravirine en nevirapine kunnen de effectiviteit van aripiprazol, clozapine, haloperidol, quetiapine en risperidon verminderen. Het wordt aanbevolen alert te zijn op de effectiviteit van het antipsychoticum.
- Atazanavir remt het metabolisme van pimozide en quetiapine. Gelijktijdig gebruik van deze middelen is gecontraïndiceerd.
- Tipranavir, telaprevir en boceprevir remmen het metabolisme van pimozide. Gelijktijdig gebruik van deze middelen is gecontraïndiceerd.

## **Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

9. Inductoren (bijvoorbeeld carbamazepine) kunnen de werking van aripiprazol, clozapine, haloperidol, quetiapine en risperidon verminderen. Na dosiswijziging of staken van de inductor kan de plasmaspiegel van het antipsychoticum weer veranderen.
10. CYP3A4 remmers kunnen de pimozidespiegel laten stijgen met als gevolg ernstige hartritmestoornissen. De combinatie wordt ontraden.
11. De quetiapinespiegel kan stijgen door CYP3A4 remming. Bij staken van de CYP3A4 remmer kan de quetiapinespiegel weer dalen. De combinatie wordt bij voorkeur vermeden.
12. Door toevoeging van fluvoxamine, fluoxetine, sertraline of ciprofloxacine kan de clozapinespiegel sterk stijgen. Bij staken van deze middelen kan de clozapinespiegel weer dalen. Geadviseerd wordt om deze middelen te vermijden. Dosisverlaging bij kwetsbare oude patiënten is vaak niet mogelijk omdat de dosering al zeer laag is. Clozapine wordt soms bewust met fluvoxamine gecombineerd om een subtherapeutische clozapinespiegel te verhogen.
13. Bij gelijktijdig gebruik van olanzapine en fluvoxamine kan de olanzapinespiegel stijgen tot toxische waarden. Na staken van fluvoxamine kan de olanzapinespiegel juist weer dalen. Geadviseerd wordt om fluvoxamine te vervangen door een ander SSRI.
14. SSRI's kunnen de pimozidespiegel laten stijgen waardoor mogelijk ernstige hartritmestoornissen kunnen optreden. De combinatie moet worden vermeden.
15. Haloperidol en pimozide kunnen het QT-interval verlengen. In combinatie met een ander QT-verlengend geneesmiddel kan dit mogelijk ernstige hartritmestoornissen tot gevolg hebben. Bij voorkeur wordt deze combinatie vermeden.
16. Dopaminerge middelen en antipsychotica kunnen elkaars werking tegen gaan. Deze combinatie wordt over het algemeen ontraden.

### **Conclusie van Ephor**

Veel antipsychotica geven een geneesmiddelinteractie met verschillende antiretrovirale middelen. Gezien de indicatie van antiretrovirale middelen wordt de kans op het optreden van deze interacties door gecombineerd gebruik bij de kwetsbare oude patiënt niet als groot beschouwd. In vergelijking met de overige antipsychotica heeft pimozide het grootste interactiepotentieel. Van de geselecteerde antipsychotica hebben pipamperon en zuclopentixol het kleinste interactiepotentieel.

### **4.2.3 Belangrijke contra-indicaties**

Om te bepalen of een contra-indicatie als relevant moet worden beschouwd, is de KNMP kennisbank geraadpleegd (kennisbank.knmp.nl). Wanneer een contra-indicatie in de kennisbank is opgenomen met ja, er is een contra-indicatie, en ja er moet een actie volgen, is de contra-indicatie als klinisch relevant beschouwd.

- *Diabetes mellitus*: Alle atypische antipsychotica (aripiprazol, clozapine, olanzapine, quetiapine en risperidon) kunnen diabetes mellitus verergeren en de bloedglucoseconcentratie verhogen.
- *Epilepsie*: Antipsychotica (uitgezonderd pimozide en zuclopentixol) kunnen een epileptische aanval veroorzaken.

## **Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

- *Hartfalen*: Antipsychotica kunnen vanwege alfablokkerende eigenschappen tachycardie en orthostatische hypotensie veroorzaken. Bij patiënten met (ernstig) hartfalen en oude patiënten is dit risico hoger.
- *Hyperlipidemie*: Alle atypische antipsychotica kunnen de triglyceridenconcentratie en het lichaamsgewicht verhogen, waardoor de kans op hart- en vaatziekten toeneemt.
- *Parkinson*: Antipsychotica (uitgezonderd clozapine en quetiapine) kunnen de ziekte van Parkinson verergeren.
- *Prostaathyperplasie*: Alle antipsychotica kunnen urineretentie veroorzaken, afhankelijk van de mate van anticholinerge werking.
- *Sjögren*: Antipsychotica kunnen de traan- en speekselproductie verminderen, waardoor de klachten van het syndroom van Sjögren kunnen verergeren.
- *Veneuze trombo-embolie*: Antipsychotica kunnen veneuze trombose veroorzaken (zie ook p. 22).
- *Lang QT-interval syndroom*: Clozapine, quetiapine en risperidon kunnen verlenging van het QT interval veroorzaken. Dit kan het risico op het optreden van ernstige hartritme stoornissen verhogen. Haloperidol en pimozide kunnen naast verlenging van het QT interval ook Torsade de Pointes veroorzaken. Alle genoemde middelen zijn bij een lang QT-interval syndroom gecontraïndiceerd en mogen niet worden afgeleverd.
- *Leverfunctiestoornis*: Bij een leverfunctiestoornis is bij het gebruik van haloperidol voorzichtigheid geboden en dient de dosering eventueel te worden aangepast.

### **Conclusie van Ephor**

De relatieve contra-indicaties diabetes mellitus en hyperlipidemie gelden alleen voor de atypische antipsychotica. Omdat het relatieve contra-indicaties betreft wordt op basis van de contra-indicaties geen onderscheid tussen de atypische en klassieke antipsychotica gemaakt. Clozapine, haloperidol, pimozide, quetiapine en risperidon zijn de enige antipsychotica gecontraïndiceerd bij lang QT-interval syndroom.

### **4.2.4 Farmacokinetiek**

- In vergelijking met de overige antipsychotica hebben pimozide en aripiprazol een lange eliminatiehalfwaardetijd.
- Verminderde nierfunctie (creatinineklaring 10-50 ml/min): het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP adviseert bij het gebruik van risperidon om met 50% van de standaarddosering te starten en vervolgens te doseren op geleide van effect en bijwerkingen. Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP is bij een creatinineklaring > 10 ml/min aanpassing van de dosering of het doseerinterval van clozapine en olanzapine niet noodzakelijk. Voor aripiprazol, haloperidol, pimozide, pipamperon, quetiapine en zuclopentixol zijn geen doseringsadviezen bij een verminderde nierfunctie uitgebracht.
- De antipsychotica worden uitgebreid door het CYP enzymesysteem gemetaboliseerd.



## Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

### 4.2.5 Farmacodynamiek

#### *Anticholinerge bijwerkingen*

Gezien het bijwerkingenprofiel zijn er mogelijk aanwijzingen dat antipsychotica affiniteit hebben voor receptoren die aanleiding geven tot anticholinerge bijwerkingen. Op basis van studies waarin de anticholinerge activiteit van verschillende geneesmiddelen en geneesmiddelgroepen werd onderzocht, kan worden geconcludeerd dat clozapine, olanzapine en quetiapine in vergelijking met de overige antipsychotica een sterke anticholinerge activiteit bezitten.<sup>53-57</sup>

#### *Invloed op de valneiging en motorische functies*

Antipsychotica kunnen op diverse manieren de motoriek beïnvloeden. Bij het gebruik van antipsychotica zijn de bijwerkingen slaperigheid, visusstoornissen, orthostatische hypotensie en extrapiramidale stoornissen gemeld. Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit verslechteren. Op theoretische gronden wordt verwacht dat door de genoemde bijwerkingen een verhoogde valneiging kan ontstaan. In een systematische review van Leipzig et al.<sup>58</sup> werd bij het gebruik van meer dan één antipsychoticum een verhoogd risico op valincidenten gevonden (OR 1,66; 95% BI 1,38-2,00). Dit verhoogde risico werd niet bij patiënten in een psychiatrische instelling geobserveerd. Het verhoogde risico op valincidenten was niet verschillend voor patiënten jonger en ouder dan 75 jaar. De auteurs concludeerden dat er een kleine associatie bestaat tussen het gebruik van antipsychotica en vallen. De evidence hiervoor is echter alleen op observationele data, met minimale aanpassing voor confounders, dosering en therapieduur, gebaseerd.

In een systematische review van Zuidema et al.<sup>12</sup> concludeerden de auteurs dat haloperidol, olanzapine en risperidon extrapiramidale bijwerkingen veroorzaakten, met grote overlap tussen de NNH's van de drie middelen (haloperidol 4-9, olanzapine 6-15 en risperidon 7-13). Alleen risperidon (ca. 1 mg/dag) gaf niet meer extrapiramidale bijwerkingen in vergelijking met placebo, maar haloperidol 1,2-1,8 mg en olanzapine wel. In één studie werden bij het gebruik van risperidon 1 mg meer loopstoornissen gerapporteerd in vergelijking met placebo. Deze dosering risperidon veroorzaakte in vergelijking met olanzapine minder somnolentie (NNH risperidon 10-13, olanzapine 3-7). De verschillen tussen de NNH's van risperidon en haloperidol voor zowel extrapiramidale bijwerkingen als somnolentie waren niet statistisch significant.

#### *Invloed op cognitie*

In een studie van Ballard et al.<sup>59</sup> werd de impact van een lange termijn behandeling met antipsychotica op de cognitieve achteruitgang en neuropsychiatrische symptomen bij patiënten met Alzheimer onderzocht. In totaal werden 165 patiënten met Alzheimer en reeds behandeld met antipsychotica gerandomiseerd tussen een behandeling met antipsychotica (thioridazine, chloorpromazine, haloperidol, trifluoperazine of risperidon) of placebo. De primaire uitkomstmaat was de Severe Impairment Battery (SIB) score. De neuropsychiatrische symptomen werden geëvalueerd aan de hand van de NPI. De SIB en NPI scores waren niet significant verschillend tussen de behandel- en placebogroep. De auteurs concludeerden dat bij de meeste patiënten met Alzheimer het stoppen van antipsychotica niet leidt tot een verslechtering van de functionele en cognitieve functie. Antipsychotica hebben mogelijk meerwaarde bij de onderhoudsbehandeling van meer ernstige neuropsychiatrische symptomen. Dit voordeel moet echter

## **Antipsychotica [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

worden afgewogen tegen de bijwerkingen van antipsychotica.

In een studie van Livingston et al.<sup>60</sup> werd de associatie tussen het gebruik van antipsychotica door patiënten met Alzheimer (gemiddelde leeftijd 80,8 jaar) en een snellere cognitieve achteruitgang onderzocht. Volgens de auteurs was de mate van cognitieve achteruitgang niet significant verschillend tussen patiënten met (> 6 maanden) of zonder antipsychoticum. De auteurs concludeerden dat het gebruik van antipsychotica bij patiënten met de ziekte van Alzheimer niet leidt tot een negatief effect op de cognitieve achteruitgang.

In een systematische review van Zuidema et al.<sup>12</sup> concludeerden de auteurs dat het gebruik van haloperidol en quetiapine, in vergelijking met placebo en risperidon, werd geassocieerd met een snellere cognitieve achteruitgang.

### ***Conclusie van Ephor***

Clozapine, olanzapine en quetiapine hebben in vergelijking met de overige antipsychotica een sterke anticholinerge activiteit. Verder kan op basis van de farmacodynamische eigenschappen geen onderscheid tussen de individuele antipsychotica worden gemaakt.

### **4.3 Ervaring**

Antipsychotica zijn sinds de jaren 60 van de vorige eeuw op de markt.<sup>34</sup> Van de geselecteerde geneesmiddelen zijn zuclopentixol en pipamperon het langst op de markt, namelijk sinds 1962. Het referentiegeneesmiddel haloperidol kwam later, in 1969, op de markt. Het antipsychoticum aripiprazol is als laatste op de markt verschenen, namelijk in 2002. Geconcludeerd kan worden dat met aripiprazol beperkte ervaring is opgedaan. Met de overige antipsychotica is voldoende ervaring opgedaan.

### **4.4 Gebruiksgemak**

Bij de behandeling van een delier of probleemgedrag bij dementie gaat de voorkeur uit naar een preparaat dat eenmaal daags gedoseerd kan worden. Haloperidol en pipamperon worden tweemaal daags gedoseerd. Alle overige antipsychotica kunnen éénmaal daags worden gedoseerd. Aripiprazol, haloperidol, olanzapine, risperidon en zuclopentixol zijn tevens als injectievloeistof beschikbaar. Haloperidol, pipamperon en zuclopentixol zijn ook als druppelvloeistof en risperidon als drank en orodispergeerbare tablet beschikbaar. Bij de behandeling van clozapine moet de eerste 18 weken van de behandeling wekelijks het bloedbeeld gecontroleerd worden. Daarna wordt geadviseerd tenminste eenmaal per vier weken het bloedbeeld te controleren.

Geconcludeerd kan worden dat haloperidol, pipamperon (vanwege doseringsfrequentie) en clozapine (vanwege wekelijks bloedbeeld controle) in vergelijking met de overige antipsychotica het minst gebruiksvriendelijk zijn.

## Referenties

- [1] Ozbolt LB, Paniagua MA, Kaiser RM. Atypical antipsychotics for the treatment of delirious elders. *J Am Med Dir Assoc.* 2008;9:18-28.
- [2] Hu H, Olanzapine and haloperidol for senile delirium: A randomized controlled observation. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2006;10:42:188-190.
- [3] Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med.* 2004;30:444-449.
- [4] Sipahimalani A, Masand PS. Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatics.* 1998;39:422-430.
- [5] Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics.* 2004;45:297-301.
- [6] Kim SW, Yoo JA, Lee SY, et al. Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2010; 25: 298-302.
- [7] Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006 March;14(3):191-210.
- [8] Ballard C, Howard R. Neuroleptic Drugs in dementia: benefits and harm. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(6):492-500.
- [9] Ballard C, Creese B, Corbett A, et al. Atypical antipsychotics for the treatment of behavioral and psychological symptoms in dementia, with a particular focus on longer term outcomes and mortality. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10(1): 35-43.
- [10] 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.
- [11] 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
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD005594.
- [15] Verhey FR, Verkaaik M, Lousberg R. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of agitation in elderly patients with dementia: results of a randomized controlled double-blind trial. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;21:1-8.
- [16] Tariot PN, Schneider L, Katz IR, et al. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 767-776.

## **Antipsychotica    ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

- [17] Göttestam KG, Ljunghall S, Olsson B. A double-blind comparison of the effects of haloperidol and cis(Z)-clopenthixol in senile dementia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1981;294:46-53.:46-53.
- [18] 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.
- [19] Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, et al. Clinical Symptom Responses to Atypical Antipsychotic Medications in Alzheimer's Disease: Phase 1 Outcomes From the CATIE-AD Effectiveness Trial. *Am J Psychiatry* 2008; 165:844-854.
- [20] Mintzer JE, Tune LE, Breder CD et al. Aripiprazole for the treatment of psychoses in institutionalized patients with Alzheimer dementia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of three fixed doses. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007 November;15(11):918-31.
- [21] De Deyn P, Jeste DV, Swanink R, et al. Aripiprazole for the treatment of psychosis in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2005 oktober; 25(5):463-467.
- [22] Streim JE, Porsteinsson AP, Breder CD, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Aripiprazole for the Treatment of Psychosis in Nursing Home Patients with Alzheimer Disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16(7): 537-550.
- [23] Zhong KX, Tariot PN, Mintzer J, et al. Quetiapine to treat agitation in dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4: 81-93.
- [24] Paleacu D, Barak Y, Mirecky I, et al. Quetiapine treatment for behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease patients: a 6-week, double-blind, placebo controlled study.
- [25] Giménez-Roldán S, Mateo D, Navarro E, Gines MM. Efficacy and safety of clozapine and olanzapine: an open-label study comparing two groups of Parkinson's disease patients with dopaminergic-induced psychosis. *Parkinsonism Relat Disord* 2001 April;7(2):121-7.
- [26] Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 2000 September 26;55(6):789-94.
- [27] Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, Giladi N. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2006 November;29(6):331-7.
- [28] Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 1999 March 11;340(10):757-763.
- [29] Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The French Clozapine Parkinson Study Group. *Lancet* 1999 June 12;353(9169):2041-2042.
- [30] Breier A, Sutton VK, Feldman PD et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2002; 52(5): 438-445.
- [31] Ondo WB, Levy JK, Vuong KD, et al. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *J Mov Disord* 2002; 17(5):1031-1035.
- [32] Kurlan R, Cummings J, Raman R, et al. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology* 2007; 68(17):1356-1363.

## **Antipsychotica    [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

- [33] Ondo WG, Tintner R, Voung KD, et al. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson’s disease. 2005; 20(8): 958-963.
- [34] Informatorium Medicamentorum, 2012ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2012.
- [35] Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005 October 19;294(15):1934-43.
- [36] Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD) long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 151-157.
- [37] Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ* 2012; 344: E977.
- [38] Rossom RC, Rector TS, Lederle FA, et al. Are All Commonly Prescribed Antipsychotics Associated with Greater Mortality in Elderly Male Veterans with Dementia? *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 1027-1034.
- [39] Liperoti R, Onder G, Landi F, et al. All Cause Mortality Associated With Atypical and Conventional Antipsychotics Among Nursing Home Residents With Dementia: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(10): 1340-1347.
- [40] Huybrechts KF, Rothman KJ, Silliman RA, et al. Risk of death and hospital admission for major medical events after initiation of psychotropic medications in older adults admitted to nursing homes. *CMAJ* 2011; 183(7): E411-E419.
- [41] Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Risk of Death in Elderly Users of Conventional vs. Atypical Antipsychotic Medications. *NEJM* 2005; 353:2335-2341.
- [42] Gill SS, Bronskill SE, Normand SLT, et al. Antipsychotic Drug Use and Mortality in Older Adults with Dementia. *Ann Intern Med* 2007; 146: 775-786.
- [43] Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart, et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ* 2007;176(5): 627-632.
- [44] Setoguchi S, Wang PS, Brookhart MA, et al. Potential Causes of Higher Mortality in Elderly Users of Conventional and Atypical Antipsychotic Medications. *JAGS* 2008; 56: 1644-1650.
- [45] Mazzucco S, Cipriani A, Barbui C, et al. Antipsychotic Drugs and Cerebrovascular Events in Elderly Patients with Dementia: A Systematic Review. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 2008; 8(8): 776- 783.
- [46] Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1113-1115.
- [47] Gill SS, Rochon PA, Herrmann N et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2005;330:445.
- [48] Barnett MJ, Wehring H, Perry PJ. Comparison of risk of cerebrovascular events in an elderly VA population with dementia between antipsychotic and nonantipsychotic users. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:595-601.

## **Antipsychotica    ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

- [49] Kleijer BC, van Marum RJ, Egberts ACG, et al. Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 909-914.
- [50] Parker C, Coupland C, Hippisley C. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ* 2010;341:c4245
- [51] 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.
- [52] Knol W, van Marum RJ, Jansen PAF, et al. Antipsychotic Drug Use and Risk of Pneumonia in Elderly People. *Jags* 2008; 56: 661-666.
- [53] Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative Anticholinergic Exposure Is Associated with Poor Memory and Executive Function in Older Men. *JAGS* 2008; 56(12): 2203-2210.
- [54] Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, et al. The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons. *Arch Intern Med* 2008; 168(5): 508-513.
- [55] Cancelli I, Beltrame M, Gigli GL, et al. Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. *Neurol Sci* 2009; 30: 87-92.
- [56] Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, et al. Anticholinergic Activity of 107 Medications Commonly Used by Older Adults. *JAGS* 2008; 56(7):1333-1341.
- [57] Rudd KM, Raehl CL, Bond CA, et al. Methods for Assessing Drug-Related Anticholinergic Activity. *Pharmacotherapy* 2005; 25(11): 1592-1601.
- [58] Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 30-39.
- [59] Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, et al. A Randomised, Blinded, Placebo-Controlled Trial in Dementia Patients Continuing or Stopping Neuroleptics (The DART-AD Trial). *Plos Med* 2008; 5(4): 587-599.
- [60] Livingston G, Walker AE, Katona CLE, et al. Antipsychotics and cognitive decline in Alzheimer's disease: the LASER-Alzheimer's disease longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(25-29).

## **Beoordelingsmodel**

### **Werkzaamheid/ effectiviteit**

- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?
- Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie
- Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?
- Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt? (alleen van toepassing bij geneesmiddelen die ter preventie worden voorgeschreven)

### **Veiligheid**

- Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.
- Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren? (o.a. is het geneesmiddel een inductor, remmer of substraat van CYP-enzymen)
- Zijn er belangrijke contra-indicaties?

### **Farmacokinetische beoordeling**

- Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?
- Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?
- Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

### **Farmacodynamische beoordeling**

- Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten? (binding aan muscarinereceptor)
- Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten? (o.a. binding aan histaminereceptor)
- Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten? (o.a. binding aan  $\alpha$ -receptor)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de valneiging en/of motorische functies? (o.a. binding aan D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)
- Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)
- Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?
- Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren)

### **Ervaring**

- Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?
- Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen professionele behandelrichtlijnen gegeven?
- Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?

### **Gebruiksgemak**

- Doseringsfrequentie
- Toedieningsvorm

# Antipsychotica    ['Schematische weergave geneesmiddeleigenschappen']

Geneesmiddel	Aripiprazol	Clozapine	Haloperidol	Olanzapine	Pimozide	Pipamperon	Quetiapine	Risperidon	Zuclopentixol
Evidence effectiviteit in geriatrische populatie	Delier: NB BSPD: 0	Delier: NB BSPD: NB	Delier: 0 BSPD: 0	Delier: 0 BSPD: -	Delier: NB BSPD: NB	Delier: NB BSPD: NB	Delier: NB BSPD: -	Delier: 0 BSPD: 0	Delier: NB BSPD: -
Evidence effectiviteit in algemene populatie	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NNT/ NNH	NB	NB	NNH: 3-6 ivm placebo	NNH: 3-5 ivm placebo	NB	NB	NB	NNH: 6-8 ivm placebo	NB
Veiligheid, bijwerkingen	0	-	0	0	0	0	0	0	0
Interactie-potentieel	0	0	0	0	-	+	0	0	+
Contra-indicaties	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Halfwaardetijd	75 uur (actieve metaboliet 95 uur)	6-8 uur (bij herhaalde toediening 14 uur)	12-38 uur (po) 13-36 uur (im)	32-37 uur (bij ouderen 52 uur)	55-150 uur	11-35 uur	7 uur (actieve metaboliet 12 uur), verlengd bij ouderen	3 uur (actieve metaboliet 24 uur), verlengd bij ouderen	20 uur (-HCl) 32 uur (acetaat)
Eliminatie afhankelijk van nierfunctie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja, aanpassing dosering noodzakelijk	Nee
Smalle therapeutische breedte	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Anticholinerge effecten	0	-	0	-	0	0	-	0	0
Sedatieve effecten	0	0	0	NNH 3-7	0	0	0	NNH 10-13	0
Orthostatische effecten	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Valneiging/storing in de motoriek	0	0	NNH extrapir. bijw 4-9	NNH extrapir. bijw 6-15	0	0	0	NNH extrapir. bijw 7-13	0
Bloedingsrisico	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Effecten op cognitie	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Effecten op voedselinname	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Registratie op hoofdindicatie aanwezig	Delier: Nee BSPD: Nee	Delier: Nee BSPD: Ja (psychoses bij Parkinson patiënten)	Delier: Nee BSPD: Nee	Delier: Nee BSPD: Nee	Delier: Nee BSPD: Nee	Delier: Nee BSPD: Nee	Delier: Nee BSPD: Nee	Delier: Nee BSPD: Ja (agressie bij Alzheimer patiënten)	Delier: Nee BSPD: Nee
Advies binnen professionele behandelrichtlijnen	Delier: Nee BSPD: Nee	Delier: Nee BSPD: Nee	Delier: Ja BSPD: Ja	Delier: Nee BSPD: Ja	Delier: Nee BSPD: Nee	Delier: Nee BSPD: Nee	Delier: Nee BSPD: Nee	Delier: Nee BSPD: Ja	Delier: Nee BSPD: Nee
Ervaring	2002 Beperkt	1969 Voldoende	1959 Voldoende	1996 Voldoende	1969 Voldoende	1962 Voldoende	1997 Voldoende	1993 Voldoende	1962 Voldoende
Toedieningsvorm	I, T, fijnmalen: ja	T, fijnmalen: ja	I, Dr, T, fijnmalen: ja	ST, Pvl, T omhuld, fijnmalen: nee	T, fijnmalen: ja	Dr, T, fijnmalen: ja	T, fijnmalen: ja T (MGA), fijnmalen: nee	T omhuld, fijnmalen: nee Orodisp T Drank, Pvl	I gewoon, I depotprep., Dr, T, fijnmalen: ja
Doserings-frequentie	1dd	1-2dd	2dd	1-2dd	1dd	2dd	1-2dd	1-2dd	1dd 1 x 2-4 wkn

NB	: Niet beschreven	-	: Negatieve overweging binnen groep
T	: Tablet	0	: Neutraal binnen groep
ST	: Smelttablet	+	: Positieve overweging binnen groep
C	: Capsule	NNT	: Number needed to treat
Dr	: Druppels	NNH	: Number needed to harm
I	: Injectievloeistof	MGA	: Met gereguleerde afgifte
Pvl	: Poeder voor injectievloeistof		
MGA	: Met Gereguleerde Afgifte		
Disp	: Dispergeerbaar		



### Effectiviteit

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?**

##### *Delier*

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen aripiprazol en haloperidol bij de behandeling van kwetsbare ouderen met een delier.

##### *Probleemgedrag bij dementie*

In een meta-analyse van Schneider et al.<sup>1</sup> (gemiddelde leeftijd 81 jaar) werden zestien placebo gecontroleerde studies geïnccludeerd en werd de effectiviteit en veiligheid 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. Olanzapine was niet significant effectief in vergelijking met placebo. De effectiviteitsstudies voor quetiapine waren onderling niet vergelijkbaar waardoor geen conclusie kon worden getrokken.

In een systematische review van Maher et al.<sup>2</sup> werd de effectiviteit en veiligheid van off-label gebruik van atypische antipsychotica onderzocht. In totaal werden veertien placebo gecontroleerde 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.

In een RCT van Mintzer et al.<sup>3</sup> werden 487 patiënten met een aan Alzheimer dementie gerelateerde psychose gerandomiseerd tussen placebo of aripiprazol (2, 5 of 10 mg/dag). De effectiviteit van de behandeling werd na tien weken gemeten aan de hand van de NPI-NH Psychosis subscale score (primaire uitkomstmaat). Tevens werden de NPI-NH totaal, CGI-SI, BPRS Core, BPRS totaal en de CMAI gebruikt om het effect van de behandeling te meten (secundaire uitkomstmaten). Aripiprazol 10 mg/dag liet in vergelijking met placebo een significant grotere verbetering van de NPI-NH Psychosis subscale, CGI-SI, BPRS totaal, BPRS Core, CMAI en NPI-NH Psychosis response rate zien. Aripiprazol 5 mg/dag liet in vergelijking met placebo alleen een significant grotere verbetering van de BPRS en CMAI scores zien. Aripiprazol 2 mg/dag was in vergelijking met placebo volgens de auteurs niet effectief. De auteurs concludeerden dat aripiprazol 10 mg/dag effectief was bij de behandeling van een aan Alzheimer dementie gerelateerde psychose.

In een RCT van de Deyn et al.<sup>4</sup> werd de effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid van aripiprazol vergeleken met placebo bij de behandeling van een aan Alzheimer gerelateerde psychose. Gedurende tien weken werden 208 patiënten (gemiddelde leeftijd 81,5 jaar) gerandomiseerd tussen een behandeling met aripiprazol (n = 106) of placebo (n = 102). De initiële dosering aripiprazol was 2 mg/dag. De dosering werd op basis van effectiviteit en verdraagbaarheid getitreerd tot 5, 10 of 15 mg/dag. Evaluatie van effectiviteit vond plaats aan de hand van de NPI Psychosis subscale en de

## **Aripiprazol** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

BPRS. In totaal voltooiden 172 patiënten (83%) deze studie van tien weken. De gemiddelde dosering aan het einde van de studieperiode was 10 mg/dag. Na tien weken werd in beide groepen een verbetering van de NPI Psychosis subscale geobserveerd (aripiprazol -6,55, placebo -5,52,  $p = 0,17$ ). Op basis van de BPRS Psychosis en BPRS Core subscale werd in de aripiprazolgroep een significant grotere verbetering in vergelijking met placebo gezien.

In een RCT van Streim et al.<sup>5</sup> werd de effectiviteit en veiligheid van aripiprazol bij de behandeling van aan Alzheimer gerelateerde psychotische symptomen geëvalueerd. Verpleeghuispatiënten met Alzheimer en psychotische symptomen werden gerandomiseerd tussen aripiprazol ( $n = 131$ ) of placebo ( $n = 125$ ). De aanvangsdosering van aripiprazol was 2 mg/dag en werd op basis van effectiviteit en verdraagbaarheid getitreerd naar een dosering van 5, 10 of 15 mg/dag. Aan het einde van de studieperiode (tien weken) was de gemiddelde dagdosering van aripiprazol 9 mg/dag. Het verschil tussen aripiprazol en placebo was aan het einde van de studieperiode op basis van de NPI-NH Psychosis score en CGI-SI score statistisch niet significant. Een aantal secundaire effectiviteits metingen (NPI-NH totaal, BPRS totaal, CGI-GI, CMAI en Cornell Depression Scale scores) lieten wel statistisch significante verbeteringen zien. De auteurs concludeerden dat aripiprazol niet effectief was bij de behandeling van verpleeghuispatiënten met Alzheimer en psychotische symptomen. De behandeling met aripiprazol liet volgens de auteurs wel een verbetering zien van psychologische symptomen en probleemgedrag zoals agitatie, angst en depressie.

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

CFH advies: bij de behandeling van acute psychoses heeft haloperidol in een lage dosering (4-10 mg/dag) op basis van effectiviteit en ervaring de voorkeur. Bij chronische beelden wordt op individuele gronden gekozen voor een klassiek antipsychoticum zoals haloperidol of een atypisch antipsychoticum. Aripiprazol heeft geen voordelen ten opzichte van de atypische antipsychotica risperidon of olanzapine.

### **Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden

### **Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Niet van toepassing

## **Veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn slaperigheid, rusteloosheid, angst, duizeligheid, extrapiramidale stoornis, acathisie, slaperigheid, tremor, wazig zien, misselijkheid, braken, dyspepsie, obstipatie en asthenie het belangrijkste voor de kwetsbare oude patiënt. Van de

## **Aripiprazol**      **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn depressie, tachycardie en orthostatische hypotensie het belangrijkste. Verder zijn de voor kwetsbare ouderen belangrijke bijwerkingen trombocytopenie, allergische reactie, pruritis, urticaria, diabetische ketoacidose, diabetisch hyperosmolair coma, agitatie, spraakstoornis, nervositeit, QT-verlenging, ventriculaire aritmieën, torsade de pointes, bradycardie, syncope, hypertensie, veneuze trombo-embolie, aspiratiepneumonie, diarree, stijfheid, myalgie, rhabdomyolyse, urine-incontinentie, perifeer oedeem en suïcidale gedachten gemeld. Bij gebruik van antipsychotica kunnen maligne antipsychoticasyndroom, tardieve dyskinesie, convulsies, hyperglykemie, diabetes mellitus optreden en bij ouderen met dementie cerebrovasculaire bijwerkingen.

### *Mortaliteit*

In een meta-analyse van Schneider et al.<sup>6</sup> werd de evidence voor een toegenomen risico op mortaliteit bij behandeling van demente patiënten met atypische antipsychotica onderzocht. De auteurs concludeerden dat atypische antipsychotica in vergelijking met placebo mogelijk worden geassocieerd met een toegenomen risico op mortaliteit (OR 1,54; 95% BI 1,06-2,23, p = 0,02, risicoverschil 0,01; 95% BI 0,004-0,02).

SPC tekst: "in drie placebo-gecontroleerde onderzoeken (n= 938; gemiddelde leeftijd: 82,4 jaar; variërend van: 56-99 jaar) met aripiprazol bij oudere patiënten met aan de ziekte van Alzheimer gerelateerde psychose, hadden patiënten behandeld met aripiprazol een verhoogd risico op overlijden in vergelijking tot placebo. De verhouding van overlijden bij met aripiprazol behandelde patiënten was 3,5% ten opzichte van 1,7% bij de placebogroep. Hoewel de doodsoorzaken varieerden waren de meeste doodsoorzaken van cardiovasculaire (bv. hartfalen, plotseling overlijden) of van infectieuze (bv. pneumonie) aard."

### *Cardiovasculaire bijwerkingen*

In een meta-analyse van Schneider et al.<sup>1</sup> (gemiddelde leeftijd 81 jaar) werden zestien placebo gecontroleerde studies geïnccludeerd en werd de effectiviteit en veiligheid van de atypische antipsychotica aripiprazol, olanzapine, quetiapine en risperidon geanalyseerd. De auteurs concludeerden dat bij het gebruik van atypische antipsychotica een significante toename van het aantal cerebrovasculaire bijwerkingen werd gezien. Het verhoogde risico op cerebrovasculaire bijwerkingen werd volgens de auteurs voornamelijk door risperidon veroorzaakt. Voor aripiprazol was volgens de auteurs geen verhoogd risico aangetoond.

In een RCT van Mintzer et al.<sup>3</sup> werden 487 patiënten met een aan Alzheimer dementie gerelateerde psychose gerandomiseerd tussen placebo of aripiprazol (2, 5 of 10 mg/dag). Gedurende de studieperiode van tien weken rapporteerden zeven patiënten in de aripiprazolgroep een cerebrovasculaire bijwerking. In de placebogroep werden gedurende de studieperiode geen cerebrovasculaire bijwerkingen gemeld. Het verschil tussen de aripiprazol- en placebogroep was statistisch niet significant. Het optreden van cerebrovasculaire bijwerkingen leek dosisafhankelijk te zijn (p = 0,03).

## **Aripiprazol [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

SPC-tekst: “drie placebo-gecontroleerde onderzoeken (n= 938; gemiddelde leeftijd: 82,4 jaar; variërend van: 56-99 jaar) met aripiprazol bij oudere patiënten met aan de ziekte van Alzheimer gerelateerde psychose, zijn bij patiënten cerebrovasculaire bijwerkingen (bijvoorbeeld beroerte, transient ischemic attack), met inbegrip van die met fatale afloop, gemeld (gemiddelde leeftijd: 84 jaar; variërend van 78-88 jaar). In totaal zijn in deze onderzoeken bij 1,3% van de met aripiprazol behandelde patiënten cerebrovasculaire bijwerkingen gemeld in vergelijking tot 0.6% van de patiënten behandeld met placebo. Dit verschil was statistisch niet significant. Echter in één van deze onderzoeken, een onderzoek met vaste dosering, was er bij patiënten die met aripiprazol behandeld werden een significante dosis-respons relatie voor cerebrovasculaire bijwerkingen.”

### **Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?**

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteractie: Ja/Ja

- Ritonavir + ‘let op’ middelen
- Darunavir/fosamprenavir + ‘let op’ middelen
- Efavirenz + ‘let op effectiviteit’ middelen
- Etravirine + ‘let op effectiviteit’ middelen
- Nevirapine + ‘let op effectiviteit’ middelen
- Aripiprazol + inductoren
- Dopaminerge middelen + antipsychotica

### **Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Diabetes mellitus
- Epilepsie
- Hartfalen
- Hyperlipidemie
- Parkinson
- Prostaathyperplasie
- Sjögren
- Veneuze trombo-embolie

## **Farmacokinetische beoordeling**

### **Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?**

Aripiprazol heeft een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 75 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de actieve metaboliet is ongeveer 95 uur. Bij poor metabolizers is de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 145 uur.<sup>7</sup>

## **Aripiprazol      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

### **Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

Aripiprazol wordt uitgebreid gemetaboliseerd door CYP3A4 en CYP2D6. De belangrijkste actieve metaboliet, dehydroaripiprazol, wordt door CYP3A4 en CYP2D6 verder gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten.<sup>6</sup> Aripiprazol wordt voor ongeveer 27% met de urine en 60% met de feces uitgescheiden. Minder dan 1% wordt onveranderd met de urine uitgescheiden.<sup>7</sup>

Het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP heeft voor aripiprazol geen doseringsadvies bij een verminderde nierfunctie uitgebracht.

### **Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee

## **Farmacodynamische beoordeling**

### **Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan de muscarinereceptor)**

Aripiprazol kan vaak (1-10%) slaperigheid, wazig zien, obstipatie veroorzaken. Bij het gebruik van aripiprazol zijn verder de bijwerkingen agitatie en urine-incontinentie gemeld.<sup>8</sup>

### **Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)**

Aripiprazol kan vaak (1-10%) slaperigheid veroorzaken.<sup>8</sup> In een RCT van de Deyn et al.<sup>4</sup> werd de effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid van aripiprazol vergeleken met placebo bij de behandeling van een aan Alzheimer gerelateerde psychose. Gedurende tien weken werden 208 patiënten (gemiddelde leeftijd 81,5 jaar) gerandomiseerd tussen een behandeling met aripiprazol (n = 106) of placebo (n = 102). De bijwerking slaperigheid werd significant vaker gerapporteerd door de aripiprazolgroep (8%) in vergelijking met de placebogroep (1%). Volgens de auteurs was de bijwerking mild en werd deze niet geassocieerd met vallen of accidentele verwondingen.

In een studie van Streim et al.<sup>5</sup> werd de bijwerking slaperigheid significant vaker gerapporteerd in de aripiprazolgroep (14%) in vergelijking met de placebogroep (4%). Ook in deze studie werd de bijwerking mild bevonden en niet geassocieerd met accidentele verwondingen.

### **Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan $\alpha$ -receptor)**

Aripiprazol kan soms (0,1-1%) orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>7</sup>

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Aripiprazol kan vaak (1-10%) duizeligheid, extrapiramidale stoornissen, slaperigheid, tremor, wazig zien, asthenie en soms (0,1-1%) orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>7</sup> Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt.

## **Aripiprazol** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

### **Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Aripiprazol kan soms (0,1-1%) tachycardie en orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>7</sup> Bij het gebruik van aripiprazol zijn verder de bijwerkingen QT-verlenging, ventriculaire aritmieën, torsade de pointes, bradycardie, hypertensie en bij ouderen met dementie cerebrovasculaire bijwerkingen gemeld.

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)**

Niet bekend

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?**

In een meta-analyse van Schneider et al.<sup>1</sup> werd de effectiviteit en veiligheid van de atypische antipsychotica aripiprazol, olanzapine, quetiapine en risperidon bij patiënten met dementie onderzocht. Zeven van de zestien geïnccludeerde studies rapporteerden MMSE scores. Zes van de zeven studies lieten een grotere verslechtering van de MMSE score bij behandeling met een atypisch antipsychoticum in vergelijking met placebo zien. Slechts in drie van de zes studies was deze verslechtering statistisch significant.

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)**

Aripiprazol kan vaak (1-10%) misselijkheid, braken, dyspepsie, obstipatie en soms (0,1-1%) depressie veroorzaken.<sup>6</sup> Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt.

## **Ervaring**

### **Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Nee, aripiprazol is niet geregistreerd bij de behandeling van een delier of probleemgedrag bij dementie.

### **Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?**

Zie paragraaf 3.2

### **Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?**

Aripiprazol is sinds 2002 internationaal op de markt.<sup>7</sup> In juni 2004 werd aripiprazol in Nederland geregistreerd voor de indicatie schizofrenie. Er is beperkte ervaring met het gebruik van aripiprazol gedaan.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

1 maal per dag

### **Toedieningsvorm**

Tablet, fijnmalen; ja

Injectievloeistof

## **Referenties**

- [1] Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006 March;14(3):191-210.
- [2] 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.
- [3] Mintzer JE, Tune LE, Breder CD et al. Aripiprazole for the treatment of psychoses in institutionalized patients with Alzheimer dementia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of three fixed doses. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007 November;15(11):918-31.
- [4] De Deyn P, Jeste DV, Swanink R, et al. Aripiprazole for the treatment of psychosis in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2005 oktober; 25(5):463-467.
- [5] Streim JE, Porsteinsson AP, Breder CD, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Aripiprazole for the Treatment of Psychosis in Nursing Home Patients with Alzheimer Disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16(7): 537-550.
- [6] Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005 October 19;294(15):1934-43.
- [7] Informatorium Medicamentorum, 2012ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2012.
- [8] Farmacotherapeutisch Kompas, 2012 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2012.

## **Effectiviteit**

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?**

#### *Delier*

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen clozapine en haloperidol bij de behandeling van kwetsbare ouderen met een delier.

#### *Probleemgedrag bij dementie*

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen clozapine en haloperidol bij de behandeling van kwetsbare ouderen met probleemgedrag bij dementie.

#### *Psychoses bij de ziekte van Parkinson*

In een studie van Giménez-Roldán et al.<sup>1</sup> werd gedurende twaalf weken de verdraagbaarheid en effectiviteit van clozapine en olanzapine bij de behandeling van Parkinson patiënten (n = 18) met een psychose geëvalueerd. Alle patiënten in de clozapinegroep (gemiddelde startdosering 13,1 mg/dag) volbrachten de studie, maar rapporteerden verscheidene bijwerkingen waaronder slaperigheid, vallen, orthostatische hypotensie en syncope. In de olanzapinegroep (gemiddelde startdosering 3,9 mg/dag) beëindigden drie van de negen patiënten de behandeling vroegtijdig vanwege ernstige loopstoornissen en sufheid. In beide groepen werd aan de hand van de NPI een verbetering van de psychotische symptomen geobserveerd.

In een studie van Goetz et al.<sup>2</sup> werd de veiligheid en effectiviteit van clozapine en olanzapine bij de behandeling van Parkinson patiënten (n = 15) met chronische hallucinaties onderzocht. De primaire uitkomstmaat was de SAPS voor psychotische symptomen. De UPDRS motor subscale werd als secundaire uitkomstmaat gebruikt. Nadat 15 patiënten de studie hadden voltooid, werd de studie vroegtijdig beëindigd vanwege een verergering van parkinsonisme in de olanzapinegroep. De UPDRS score nam gedurende de behandeling met olanzapine significant toe. De hallucinaties verbeterden in de clozapinegroep significant terwijl in de olanzapinegroep geen effect werd geobserveerd. De auteurs concludeerden dat olanzapine in vergelijking met clozapine parkinsonisme verergerd. Volgens de auteurs dient olanzapine daarom niet routinematig gebruikt te worden bij de behandeling van hallucinaties bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

In een studie van Merims et al.<sup>3</sup> werd de veiligheid en effectiviteit van quetiapine en clozapine bij de behandeling van psychoses bij patiënten met de ziekte van Parkinson geëvalueerd. In totaal werden 27 patiënten geïnccludeerd en gedurende 22 weken behandeld met quetiapine of clozapine. Op basis van de CGI-C score werd geen verschil in effectiviteit tussen clozapine en quetiapine geobserveerd. Clozapine was in vergelijking met quetiapine effectiever (niet significant) in het verminderen van de frequentie van hallucinaties en significant effectiever in het verminderen van wanen. Het gebruik van clozapine werd geassocieerd met een verhoogd risico op leukopenie (n = 1).

In een RCT van de Parkinson Study Group werd de effectiviteit van lage doseringen clozapine (6,25-50 mg/dag) onderzocht bij de behandeling van ouderen met de ziekte van Parkinson (n = 60,



## **Clozapine**      **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

gemiddelde leeftijd 72 jaar) met een geneesmiddel geïnduceerde psychose.<sup>4</sup> Gedurende de studieperiode van 14 maanden was de gemiddelde dosering clozapine 24,7 mg/dag. De patiënten in de clozapinegroep lieten een significant grotere verbetering van de CGI score, BPRS en de Assessment of Positive Symptoms Scale zien in vergelijking met placebo. De patiënten in de clozapinegroep ondervonden een verbetering van tremor. De behandeling met clozapine had geen negatief effect op de ernst van parkinsonisme. Eén patiënt in de clozapinegroep beëindigde de behandeling vroegtijdig in verband met de bijwerking leukopenie. De auteurs concludeerden dat clozapine in een dosering tot 50 mg/dag veilig en effectief was bij de behandeling van Parkinson patiënten met geneesmiddel geïnduceerde psychosen.

In een RCT van de French Clozapine Parkinson Study Group werd tevens de effectiviteit van lage doseringen clozapine (6,25-50 mg/dag) onderzocht bij de behandeling een psychose bij ouderen met de ziekte van Parkinson (n = 60, gemiddelde leeftijd 72 jaar).<sup>5</sup> Patiënten in de clozapinegroep werden initieel behandeld met 6,25 mg/dag en gedurende tien dagen werd de dosering getitreerd tot een maximum van 50 mg/dag. Aan het einde van de studieperiode van vier weken was de gemiddelde dagdosering van clozapine 36 mg/dag. De patiënten in de clozapinegroep lieten een significant grotere verbetering van de CGI score en de Positive Subscore of the PANSS zien in vergelijking met placebo. De cognitieve- en motorische functies werden aan de hand van de MMSE respectievelijk de UPDRS geëvalueerd. De MMSE en UPDRS scores van de clozapine- en placebogroep waren niet significant verschillend. De frequentie van bijwerkingen was vergelijkbaar tussen beide groepen. De bijwerkingen slaperigheid en verergering van parkinsonisme werden echter significant vaker in de clozapinegroep gerapporteerd. Zeven patiënten in de clozapinegroep rapporteerden tevens een verergering van de ziekte van Parkinson, maar geen van deze patiënten beëindigde de behandeling hierdoor vroegtijdig.

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

CFH advies: bij de behandeling van acute psychosen heeft haloperidol in een lage dosering (4-10 mg/dag) op basis van effectiviteit en ervaring de voorkeur. Bij chronische beelden wordt op individuele gronden gekozen voor een klassiek antipsychoticum zoals haloperidol of een atypisch antipsychoticum. Wanneer bij schizofrenie sprake is van therapieresistentie voor zowel klassieke als atypische antipsychotica of van hinderlijke extrapiramidale bijwerkingen kan clozapine een alternatief zijn. Bij gebruik van clozapine dient rekening te worden gehouden met het ontstaan van ernstige bijwerkingen als agranulocytose (gedurende 18 weken wekelijks bloedbeeldcontrole!). Clozapine is nog niet beoordeeld voor psychotische aandoeningen bij de ziekte van Parkinson.

### **Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden

### **Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Niet van toepassing

## Veiligheid

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

Bij het gebruik van clozapine bestaat voornamelijk in de eerste 18 behandelweken het risico op granulocytopenie (3%) en agranulocytose (0,7%), met mogelijk fatale afloop. Geadviseerd wordt om gedurende de eerste 18 weken van de behandeling wekelijks het bloedbeeld te controleren. Daarna wordt geadviseerd tenminste eenmaal per vier weken het bloedbeeld te controleren.<sup>6</sup>

Van de zeer vaak (> 10%) voorkomende bijwerkingen zijn slaperigheid, moeheid, duizeligheid, obstipatie en tachycardie voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn anticholinerge verschijnselen zoals accommodatiestoornissen, mydriasis en droge mond, orthostatische hypotensie, urine-incontinentie en/of –retentie, hypertensie, syncope, maag-darmklachten, anorexie, gewichtstoename, tremor, stijfheid, acathisie, extrapiramidale symptomen, convulsies en vermoeidheid het meest belangrijk. Van de zelden (0,01-0,1%) voorkomende bijwerkingen zijn anemie, gestoorde glucosetolerantie en diabetes mellitus, rusteloosheid, agitatie, verwardheid, delier, ademhalingsdepressie of –stilstand, met of zonder circulatoire collaps, pericarditis, aritmie, myocarditis, trombo-embolie, aspiratie van ingenomen voedsel, fatale pneumonie en onderste luchtweginfectie mogelijk belangrijk voor de kwetsbare oude patiënt. Zelden (< 0,01%) zijn de bijwerkingen trombocytopenie, ernstige hyperglykemie, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, QT-verlenging en hartstilstand gemeld.

### *Cerebrovasculaire bijwerkingen*

In een studie van Kleijer et al.<sup>6</sup> werd het risico op cerebrovasculaire events bij antipsychoticagebruikers ouder dan 50 jaar (gemiddelde leeftijd 76 jaar) onderzocht. Er werd een case-control analyse, 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) uitgevoerd. De nadruk werd voornamelijk gelegd op de tijdelijke relatie tussen blootstelling aan antipsychotica en het risico op cerebrovasculaire events. In totaal werden 518 ziekenhuisopnames vanwege een cerebrovasculair event geïdentificeerd. Huidige en recente blootstelling aan antipsychotica werd geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire gebeurtenissen in vergelijking met niet-gebruikers. Huidige en recente blootstelling aan antipsychotica werd in vergelijking met niet-gebruikers geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire events in (OR 1,7 95% BI: 1,4-2,2). Bij antipsychoticumgebruikers was het risico op cerebrovasculaire events in vergelijking met niet-gebruikers in de eerste week vertienvoudigd (OR 9,9, 95% BI: 5,7-17,2). Het risico op cerebrovasculaire events nam met de tijd af en werd bij continue gebruik langer dan drie maanden niet langer geassocieerd met een toegenomen risico in vergelijking met niet-gebruikers (OR 1,0, 95% BI: 0,7-1,3). Chronisch gebruik van antipsychotica werd niet geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire events.

## **Clozapine**      **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

### *Mortaliteit*

In een meta-analyse van Schneider et al.<sup>7</sup> werd de evidence voor een toegenomen risico op mortaliteit bij behandeling van demente patiënten met atypische antipsychotica onderzocht. De auteurs concludeerden dat atypische antipsychotica in vergelijking met placebo mogelijk worden geassocieerd met een toegenomen risico op mortaliteit (OR 1,54; 95% BI 1,06-2,23,  $p = 0,02$ , risicoverschil 0,01; 95% BI 0,004-0,02).

SPC tekst: “gegevens van twee grote observationele studies toonden aan dat ouderen met dementie, die behandeld worden met antipsychotica, een klein toegenomen risico hebben op overlijden in vergelijking met hen, die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens om een overtuigende schatting te maken van de precieze omvang van het risico en de oorzaak van het toegenomen risico is niet bekend. Clozapine is niet goedgekeurd bij de behandeling van aan dementie gerelateerde gedragsstoornissen.”

### **Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?**

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteractie: Ja/Ja

- Ritonavir + 'let op effectiviteit' middelen
- Efavirenz + 'let op effectiviteit' middelen
- Etravirine + 'let op effectiviteit' middelen
- Nevirapine + 'let op effectiviteit' middelen
- Clozapine + fluvoxamine/fluoxetine/sertraline
- Clozapine + ciprofloxacine
- Clozapine + inductoren
- Dopaminerge middelen + antipsychotica

### **Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Diabetes mellitus
- Epilepsie
- Hartfalen
- Hyperlipidemie
- Lang QT-intervalsyndroom
- Prostaathyperplasie
- Sjögren
- Veneuze trombo-embolie

## Farmacokinetische beoordeling

### **Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?**

Clozapine heeft een terminale eliminatiehalfwaardetijd van 6-8 uur, die na herhaalde toediening kan oplopen tot ongeveer 14 uur.<sup>8</sup>

### **Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

Clozapine wordt voornamelijk door CYP1A2 en in beperkte mate door CYP3A4 (en mogelijk door CYP2C9 en CYP2C19) volledig gemetaboliseerd tot verschillende metabolieten. De belangrijkste farmacologisch actieve metaboliet is norclozapine. Ongeveer 50% respectievelijk 30% wordt in de vorm van metabolieten met de urine en feces uitgescheiden.<sup>8</sup>

Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP is bij een creatinineklaring > 10 ml/min aanpassing van de dosering of het doseerinterval van clozapine niet noodzakelijk. Bij een creatinineklaring < 10 ml/min kan een algemeen advies niet worden gegeven. Er zijn geen studies gedaan naar het gebruik van clozapine bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Clozapine wordt gedoseerd op geleide van het effect en bijwerkingen en onder controle van het bloedbeeld en/of de clozapinespiegel. Dit is bij een verminderde nierfunctie niet anders.<sup>8</sup>

### **Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

De therapeutische plasmaconcentratie bedraagt 350-800 µg/l. Bij een plasmaconcentratie van 1000 µg/l neemt het risico op insulden toe.<sup>9</sup>

## Farmacodynamische beoordeling

### **Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan de muscarinereceptor)**

Clozapine kan zeer vaak (>10%) obstipatie, vaak (1-10%) accommodatiestoornissen, mydriasis, droge mond, orthostatische hypotensie en urineretentie veroorzaken.<sup>10</sup>

### **Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)**

Clozapine kan zeer vaak (>10%) slaperigheid en moeheid veroorzaken.<sup>10</sup>

### **Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan α-receptor)**

Clozapine kan vaak (1-10%) orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>10</sup>

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Clozapine kan zeer vaak (> 10%) slaperigheid, moeheid, duizeligheid en vaak (1-10%) accommodatiestoornissen, orthostatische hypotensie, syncope, stijfheid en extrapyramidale stoornissen veroorzaken.<sup>10</sup> Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt mogelijk negatief beïnvloeden.

## **Clozapine**      **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

In een studie van Giménez-Roldán et al.<sup>1</sup> werd gedurende twaalf weken de verdraagbaarheid en effectiviteit van clozapine en olanzapine bij de behandeling van Parkinson patiënten (n = 18) met een psychose geëvalueerd. In de olanzapinegroep beëindigden drie van de negen patiënten de behandeling vroegtijdig vanwege ernstige loopstoornissen en sufheid. Volgens de auteurs werd aan het einde van de studie aan de hand van de Cornell University Rating Scale for Parkinsonisme in de clozapinegroep een verbetering van de score geobserveerd. Daarentegen was aan het einde van de studieperiode de score in de olanzapinegroep juist verslechterd.

### **Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Clozapine kan zeer vaak (>10%) tachycardie en vaak (1-10%) orthostatische hypotensie en hypertensie veroorzaken.<sup>10</sup>

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)**

Niet bekend

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?**

Clozapine kan zelden (0,01-0,1%) de bijwerkingen agitatie, verwardheid en een delier veroorzaken.<sup>10</sup> Deze bijwerkingen kunnen mogelijk de cognitie van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)**

Clozapine kan zeer vaak (>10%) obstipatie en vaak (1-10%) droge mond, maag-darmklachten, anorexie en gewichtstoename veroorzaken.<sup>10</sup> Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt.

## **Ervaring**

### **Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Nee, clozapine is niet geregistreerd bij de behandeling van een delier of probleemgedrag bij dementie. Clozapine is wel geregistreerd bij de behandeling van psychoses bij de ziekte van Parkinson waarbij standaardtherapie heeft gefaald.

### **Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?**

Zie paragraaf 3.2

### **Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?**

Clozapine was sinds 1969 internationaal in de handel en is daarna uit de handel gehaald vanwege het relatief hoge risico op agranulocytose. Sinds 1989 mag clozapine worden toegepast als behandeling met andere antipsychotica gefaald heeft en bij therapieresistente ziekte van Parkinson.<sup>8</sup>

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

1-2 maal per dag

Bij ouderen wordt aanbevolen de behandeling te starten met een lage dosering (12,5 mg op de eerste dag) met vervolgens dosisverhogingen in stappen van niet meer dan 25 mg/dag.<sup>8</sup>

### **Toedieningsvorm**

Tablet, fijnmalen: ja

### **Referenties**

- [1] Giménez-Roldán S, Mateo D, Navarro E, Gines MM. Efficacy and safety of clozapine and olanzapine: an open-label study comparing two groups of Parkinson's disease patients with dopaminergic-induced psychosis. *Parkinsonism Relat Disord* 2001 April;7(2):121-7.
- [2] Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 2000 September 26;55(6):789-94.
- [3] Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, Giladi N. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2006 November;29(6):331-7.
- [4] Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 1999 March 11;340(10):757-763.
- [5] Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The French Clozapine Parkinson Study Group. *Lancet* 1999 June 12;353(9169):2041-2042.
- [6] 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.
- [7] Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006 March;14(3):191-210.
- [8] Informatorium Medicamentorum, 2012ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2012.
- [9] Monografie clozapine geraadpleegd op [www.toxicologie.org](http://www.toxicologie.org) (25 april 2012)
- [10] Farmacotherapeutisch Kompas, 2012 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2012.

## Effectiviteit

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?**

#### *Delier*

In een studie van Hu et al.<sup>1</sup> (n = 175, gemiddelde leeftijd 73 jaar) werden 175 ouderen met een delier gerandomiseerd tussen olanzapine (n = 74), haloperidol (n = 72) of de controlegroep (n = 29). De patiënten in de controlegroep werden uitsluitend somatisch behandeld. De patiënten in de olanzapine- en haloperidolgroep werden naast de somatische behandeling initieel behandeld met 1,25-2,5 mg olanzapine oraal (streefdosering 1,25-25 mg per dag) respectievelijk 2,5-10 mg haloperidol intramusculair. De effecten van de behandeling werden gedurende een week prospectief geobserveerd en geëvalueerd aan de hand van de CGI-GI en de CGI-SI. Na behandeling waren de CGI-SI scores in zowel de olanzapine-, haloperidol- als controlegroep significant lager. Bij 82,4% respectievelijk 87,5% en 31% van de patiënten in de olanzapine-, haloperidol- en controlegroep werd een duidelijk effect geobserveerd. Het verschil tussen beide actieve behandelgroepen en de controlegroep was statistisch significant. De auteurs concludeerden dat olanzapine en haloperidol een vergelijkbaar effect hadden op de behandeling van een delier bij kwetsbare ouderen. Dit effect trad volgens de auteurs echter sneller in bij behandeling met olanzapine in vergelijking met haloperidol. In een studie van Skrobik et al.<sup>2</sup> (n = 80) werd de effectiviteit en veiligheid van olanzapine in vergelijking met haloperidol bij de behandeling van intensive care patiënten met een delier onderzocht. De gemiddelde leeftijd van de patiënten in de olanzapine- en haloperidolgroep was 67 respectievelijk 63 jaar. Na de diagnose werd gedurende vijf dagen de ernst van het delier en het benzodiazepinegebruik van de geïncludeerde patiënten geobserveerd. Zowel de deliriumindex als het benzodiazepinegebruik nam gedurende de observatieperiode in beide behandelgroepen af. De klinische verbetering van de patiënten was vergelijkbaar tussen beide behandelgroepen. In de olanzapinegroep werden gedurende de observatieperiode geen bijwerkingen gerapporteerd. Het gebruik van haloperidol werd geassocieerd met extrapiramidale bijwerkingen. De auteurs concludeerden dat olanzapine bij de behandeling van delirante intensive care patiënten een veilig alternatief voor haloperidol was.

In een studie van Siphimalani et al.<sup>3</sup> werden 22 gehospitaliseerde patiënten met een delier behandeld met olanzapine (gemiddeld 8,2 mg) of haloperidol (gemiddeld 5,1 mg). In totaal lieten vijf van de elf patiënten in de olanzapinegroep een significante verbetering (> 50% reductie) van de DRS zien. Er werden in de olanzapinegroep geen bijwerkingen gerapporteerd. In de haloperidolgroep lieten zes van de elf patiënten een significante verbetering van de DRS zien. Bij vijf patiënten werden extrapiramidale bijwerkingen of excessieve sedatie geobserveerd. Volgens de auteurs is olanzapine mogelijk een alternatief voor haloperidol bij de behandeling van gehospitaliseerde patiënten met een delier.

In een review van Ozbolt et al.<sup>4</sup> werd de effectiviteit van verschillende atypische antipsychotica bij de behandeling van ouderen (leeftijd > 65 jaar) met een delier geëvalueerd. De auteurs concludeerden dat risperidon, het meest bestudeerde atypisch antipsychoticum, bij 80-85% van de patiënten in een

## **Haloperidol**      **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

dosering van 0,5-4 mg effectief was bij de behandeling van een delier. Studies met olanzapine lieten responspercentages van 70-76% bij een dosering van 2,5-11,6 mg/dag zien. Voor quetiapine waren slechts een beperkt aantal studies gepubliceerd. Desondanks lijkt quetiapine volgens de auteurs een veilig en effectief alternatief voor antipsychotica met een hoge potentie (bijv. haloperidol). De auteurs concludeerden dat atypische antipsychotica in vergelijking met haloperidol een vergelijkbare effectiviteit en minder extrapiramidale bijwerkingen lieten zien. Volgens de auteurs is de evidence voor werkelijke effectiviteit echter beperkt, omdat er geen dubbelblinde placebo gecontroleerde studies zijn gepubliceerd.

In een studie van Han et al.<sup>5</sup> werd de effectiviteit van haloperidol en risperidon vergeleken bij de behandeling van een delier. In totaal werden 28 patiënten geïncludeerd (gemiddelde leeftijd 66 jaar) en gedurende zeven dagen behandeld met haloperidol of risperidon. De ernst van het delier werd bepaald aan de hand van de MDAS scores. Gedurende de studieperiode werden de MDAS scores voor beide middelen significant verlaagd. Er kon echter geen significant verschil tussen beide middelen worden aangetoond. De gemiddelde tijd tot respons was in de haloperidol- en risperidongroep 4,22 respectievelijk 4,17 dagen. Dit verschil was niet statistisch significant.

### *Probleemgedrag bij dementie*

In een meta-analyse van Ballard et al.<sup>6</sup> werd de effectiviteit en veiligheid 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 agressief gedrag bij patiënten met Alzheimer een gunstig effect liet zien, maar dat het gebruik van antipsychotica werd geassocieerd met het optreden van beroertes en een verhoogd risico op mortaliteit. Volgens de auteurs was de meeste evidence 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. Volgens de auteurs ontbreekt evidence voor het lange termijn gebruik van antipsychotica bij probleemgedrag bij dementie. In een RCT van Verhey et al.<sup>7</sup> (n = 58) werd de effectiviteit en veiligheid van olanzapine en haloperidol bij de behandeling van agressief gedrag bij patiënten met dementie onderzocht. De totale studieduur was vijf weken. De eerste twee weken werden gebruikt voor dosistitratie, waarna de patiënten werden behandeld met gemiddeld 4,71 mg olanzapine of 1,75 mg haloperidol. Beide geneesmiddelen lieten een significante vermindering van de CMAI scores zien. Het verschil tussen olanzapine en haloperidol was niet statistisch significant.

In een studie van Tariot et al.<sup>8</sup> werd de effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid van quetiapine bij de behandeling van psychotische patiënten met mogelijk de ziekte van Alzheimer onderzocht. In totaal werden 284 patiënten (gemiddelde leeftijd 83,2 jaar) gerandomiseerd tussen een behandeling met quetiapine (gemiddeld 96,9 mg/dag), haloperidol (1,9 mg/dag) of placebo. De BPRS en de CGI-SI werden gebruikt als primaire uitkomstmaat. De NPI, Multidimensional Observation Scale for Elderly Subjects en de Physical Self-Maintenance Scale werden als secundaire uitkomstmaten gebruikt. In alle groepen werd een verbetering van de psychose geobserveerd. Verschillen tussen de drie behandelgroepen waren niet statistisch significant. Bij 25,3%, 36,2% en 4,1% van de patiënten in de



## **Haloperidol [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

quetiapine- respectievelijk haloperidol- en placebogroep werd de bijwerking slaperigheid geobserveerd. De prevalentie van parkinsonisme was het hoogst in de haloperidolgroep. De evidence voor het verminderen van agitatie bij patiënten in de quetiapine- en haloperidolgroep was inconsistent. Volgens de auteurs werd quetiapine beter verdragen in vergelijking met haloperidol.

In een systematische review van Zuidema et al.<sup>9</sup> werden veertien effectiviteitsstudies 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.

In een studie van Götestam et al.<sup>10</sup> werd de effectiviteit van haloperidol en zuclopentixol bij de behandeling van dementerende ouderen vergeleken. Gedurende acht weken werden 47 ouderen behandeld met 0,5 mg haloperidol of 5 mg zuclopentixol. De effectiviteit werd bepaald aan de hand van de Gottfries-Cronholm and Crichton en de CGI in week -3, 0, 1, 2, 4 en 8. Op basis van de Gottfries-Cronholm scale werden vanaf week 0 in beide groepen weinig significante veranderingen geobserveerd. In de haloperidolgroep werd in week 1 en 8 een significante verslechtering geobserveerd. Het enige significante verschil tussen de haloperidol- en zuclopentixolgroep was de meer positieve beïnvloeding van motorische activiteit bij behandeling met zuclopentixol.

In een review van Lonergan et al.<sup>11</sup> werd de mate van evidence voor het gebruik van haloperidol bij demente patiënten met agitatie onderzocht. In totaal werden vijf placebo gecontroleerde studies geïnccludeerd. De auteurs concludeerden dat de beschikbare evidence suggereert dat haloperidol een nuttig geneesmiddel is voor de vermindering van agressie, maar wordt geassocieerd met diverse bijwerkingen. Evidence voor het routinematig gebruik van haloperidol bij andere vormen van agitatie ontbreekt.

In een studie van Devanand et al.<sup>12</sup> werd de effectiviteit van haloperidol bij de behandeling van Alzheimerpatiënten met een psychose of probleemgedrag (n = 9) onderzocht. In een dosering van 1 tot 5 mg/dag (oraal) werden de symptomen verbeterd. Een onderhoudsdosering van meer dan 4 mg/dag werd door de patiënten niet verdragen vanwege de ernst van de extrapiramidale bijwerkingen. De behandeling met haloperidol resulteerde tevens in een verslechtering van de MMSE.

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

CFH advies: bij de behandeling van acute psychoses heeft haloperidol in een lage dosering (4-10 mg/dag) op basis van effectiviteit en ervaring de voorkeur. Bij chronische beelden wordt op individuele gronden gekozen voor een klassiek antipsychoticum zoals haloperidol of een atypisch antipsychoticum. Ter coupering van een acuut delirium is haloperidol het middel van eerste keus.

## **Haloperidol [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

### **Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

In een systematische review van Zuidema et al.<sup>9</sup> liep het percentage responders in de geïnccludeerde studies uiteen van 30-70% in de interventiegroep en 30-66% in de placebogroep. In zes studies werden de responders niet gedefinieerd en in twee studies was het aantal responders op haloperidol, risperidon of olanzapine niet groter dan op placebo. In de overige studies bleek het aantal responders op gebruikelijke doseringen antipsychotica groter dan op placebo met NNT's voor haloperidol 2-6, risperidon 6-8 en olanzapine 3-5. In de enige directe vergelijking tussen atypische en klassieke antipsychotica gaf risperidon volgens de auteurs geen statistisch significant groter aantal responders dan haloperidol.

### **Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Niet van toepassing

## **Veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Van de vaak voorkomende bijwerkingen zijn extrapiramidale verschijnselen zoals parkinsonisme, acute dystonie en acathisie voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Van de soms voorkomende bijwerkingen zijn agitatie, verwardheid, duizeligheid, sufheid en slaperigheid, anticholinerge verschijnselen zoals droge mond, visusstoornissen, obstipatie en urineretentie, tachycardie en hypotensie het belangrijkste. Zelden treden de bijwerkingen perifeer oedeem, branderig gevoel in slokdarm, gewichtstoename en convulsies op.

In een review van Ozbolt et al.<sup>4</sup> werd de effectiviteit van verschillende atypische antipsychotica bij de behandeling van ouderen (leeftijd > 65 jaar) met een delier geëvalueerd. Bij het gebruik van atypische antipsychotica was de frequentie van bijwerkingen volgens de auteurs aanzienlijk lager in vergelijking met haloperidol. In een beperkt aantal studies waarin haloperidol met atypische antipsychotica werd vergeleken, was het percentage extrapiramidale bijwerkingen bij gebruik van haloperidol consequent hoger (additioneel 10-13%). De auteurs concludeerden dat atypische antipsychotica in vergelijking met haloperidol een vergelijkbare effectiviteit en minder extrapiramidale bijwerkingen lieten zien.

In een systematische review van Zuidema et al.<sup>9</sup> concludeerden de auteurs dat haloperidol, olanzapine en risperidon extrapiramidale bijwerkingen veroorzaakten, met grote overlap tussen de NNH's van de drie middelen (haloperidol 4-9, olanzapine 6-15 en risperidon 7-13). Alleen risperidon (ca. 1 mg/dag) gaf niet meer extrapiramidale bijwerkingen in vergelijking met placebo, maar haloperidol 1,2-1,8 mg en olanzapine wel. In één studie werden bij het gebruik van risperidon 1 mg meer loopstoornissen gerapporteerd in vergelijking met placebo. Deze dosering risperidon veroorzaakte in vergelijking met olanzapine minder somnolentie (NNH risperidon 10-13, olanzapine 3-7). De verschillen tussen de NNH's van risperidon en haloperidol voor zowel extrapiramidale bijwerkingen als somnolentie waren niet statistisch significant.

## **Haloperidol** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

In een studie van de Deyn et al.<sup>13</sup> werd de effectiviteit en verdraagbaarheid van risperidon onderzocht in vergelijking met placebo en haloperidol (alleen verdraagbaarheid). In totaal werden 344 patiënten gerandomiseerd tussen risperidon, haloperidol of placebo. De verdraagbaarheid werd onderzocht aan de hand van de Extrapyramidal Symptom Rating Scale, Functional Assessment Staging, MMSE, de mate van sedatie en de incidentie van bijwerkingen. De gemiddelde dagdosering van risperidon en haloperidol aan het einde van de studieperiode (13 weken) was 1,1 mg respectievelijk 1,2 mg. De extrapyramidale symptomen waren qua ernst in de risperidongroep niet significant verschillend in vergelijking met placebo, maar minder ernstig in vergelijking met haloperidol. De auteurs concludeerden dat risperidon in lage dosering (1,1 mg/dag) goed verdraagbaar was bij de behandeling van demente ouderen met probleemgedrag.

### *Cerebrovasculaire bijwerkingen*

In een studie van Kleijer et al.<sup>14</sup> werd het risico op cerebrovasculaire events bij antipsychoticagebruikers ouder dan 50 jaar (gemiddelde leeftijd 76 jaar) onderzocht. Er werd een case-control analyse, 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) uitgevoerd. De nadruk werd voornamelijk gelegd op de tijdelijke relatie tussen blootstelling aan antipsychotica en het risico op cerebrovasculaire events. In totaal werden 518 ziekenhuisopnames vanwege een cerebrovasculair event geïdentificeerd. Huidige en recente blootstelling aan antipsychotica werd geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire gebeurtenissen in vergelijking met niet-gebruikers. Huidige en recente blootstelling aan antipsychotica werd in vergelijking met niet-gebruikers geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire events in (OR 1,7 95% BI: 1,4-2,2). Bij antipsychoticumgebruikers was het risico op cerebrovasculaire events in vergelijking met niet-gebruikers in de eerste week vertienvoudigd (OR 9,9, 95% BI: 5,7-17,2). Het risico op cerebrovasculaire events nam met de tijd af en werd bij continue gebruik langer dan drie maanden niet langer geassocieerd met een toegenomen risico in vergelijking met niet-gebruikers (OR 1,0, 95% BI: 0,7-1,3). Chronisch gebruik van antipsychotica werd niet geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire events.

### *Mortaliteit*

SPC tekst: “uit gegevens uit twee grote observationele onderzoeken is gebleken dat bij ouderen met dementie die met antipsychotica worden behandeld een licht verhoogd risico op overlijden bestaat in vergelijking tot ouderen die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een goed onderbouwde schatting te geven van de precieze omvang van het risico; de oorzaak van dit toegenomen risico is niet bekend. Haldol is niet goedgekeurd bij de behandeling van gedragsstoornissen bij dementie.”

## **Haloperidol [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

**Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?**

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteractie: Ja/Ja

- Ritonavir + ‘let op’ middelen
- Efavirenz + ‘let op effectiviteit’ middelen
- Etravirine + ‘let op effectiviteit’ middelen
- Nevirapine + ‘let op effectiviteit’ middelen
- Haloperidol + inductoren
- QT-verlengers + QT-verlengers
- Dopaminerge middelen + antipsychotica

**Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Epilepsie
- Hartfalen
- Lang-QT-intervalsyndroom
- Leverfunctiestoornis
- Parkinson
- Prostaathyperplasie
- Sjögren
- Veneuze trombo-embolie

## **Farmacokinetische beoordeling**

**Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?**

De eliminatiehalfwaardetijd van haloperidol is 12-38 uur na orale toediening en 13-36 uur na intramusculaire toediening.<sup>15</sup>

**Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

Haloperidol wordt voornamelijk geglucuronideerd en in mindere mate door CYP3A4 en CYP2D6 en door carbonylreductie gemetaboliseerd. Haloperidol wordt in onveranderde vorm en in de vorm van metabolieten met de urine (40%) en met de feces (60%) uitgescheiden. Ongeveer 1% wordt in onveranderde vorm uitgescheiden met de urine.<sup>15</sup>

Het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP heeft voor haloperidol geen doseringsadvies bij een verminderde nierfunctie uitgebracht.

**Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee

# **Haloperidol [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

## **Farmacodynamische beoordeling**

### **Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan de muscarinereceptor)**

Haloperidol kan soms anticholinerge verschijnselen zoals droge mond, visusstoornissen, obstipatie en urineretentie veroorzaken.<sup>16</sup>

### **Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)**

Haloperidol kan soms sufheid en slaperigheid veroorzaken.<sup>16</sup>

### **Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan $\alpha$ -receptor)**

Niet bekend

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Haloperidol kan vaak extrapiramidale verschijnselen en soms duizeligheid, sufheid, slaperigheid en visusstoornissen veroorzaken.<sup>16</sup> Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt.

In een systematische review van Zuidema et al.<sup>9</sup> werd bij directe vergelijking tussen risperidon en haloperidol geen statistisch significant verschil tussen de NNH's voor zowel extrapiramidale bijwerkingen als somnolentie gevonden.

### **Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Haloperidol kan soms tachycardie en hypotensie veroorzaken. Na intraveneuze toediening en hoge orale doseringen is QT-verlenging gemeld.<sup>16</sup>

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)**

Niet bekend

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?**

Haloperidol kan soms agitatie en verwardheid veroorzaken.<sup>16</sup> Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

In een studie van Devanand et al.<sup>12</sup> resulteerde de behandeling met haloperidol in een verslechtering van de MMSE.

In een RCT van de Deyn et al.<sup>13</sup> werden 344 demente ouderen gerandomiseerd tussen risperidon, haloperidol of placebo. De cognitieve functie van de patiënten werd gemeten aan de hand van de MMSE. Volgens de auteurs lieten dat de patiënten in de risperidongroep op basis van de MMSE geen cognitieve achteruitgang zien.

## **Haloperidol      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)**

Haloperidol kan soms een droge mond, obstipatie en zelden een branderig gevoel in de slokdarm en gewichtstoename veroorzaken. Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt mogelijk negatief beïnvloeden.

## **Ervaring**

### **Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Haloperidol is geregistreerd voor de symptomatische behandeling van ernstige vormen van opwinding en onrust.

### **Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?**

Zie paragraaf 3.2

### **Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?**

Haloperidol is sinds 1959 internationaal in de handel. Er is voldoende ervaring met het gebruik van haloperidol opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

2 maal per dag

Voor de indicatie psychoses bij ouderen wordt aanbevolen aanvankelijk te starten met 0,5 tot 1 mg haloperidol oraal per dag en te verhogen tot een onderhoudsdosering van 2 tot 4 mg per dag. Bij intramusculaire toediening wordt geadviseerd aanvankelijk te starten met 12,5 tot 25 mg per dag en vervolgens te verhogen met 50 mg tot een optimaal therapeutisch effect is bereikt.<sup>15</sup>

Voor de indicatie delier bij ouderen wordt aanbevolen aanvankelijk te starten met 0,5 tot 1,5 mg twee keer per dag. In crisissituaties kan kortdurend een hogere orale dosis van maximaal 10 mg per 24 uur worden gegeven. Bij intramusculaire toediening wordt een maximum dosering van 2,5 mg per dag geadviseerd.<sup>15</sup>

### **Toedieningsvorm**

Druppels

Injectievloeistof

Tabletten, fijnmalen: ja

## Haloperidol [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

### Referenties

- [1] Hu H, Olanzapine and haloperidol for senile delirium: A randomized controlled observation. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2006;10:42:188-190.
- [2] Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med.* 2004;30:444-449.
- [3] Sipahimalani A, Masand PS. Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatics.* 1998;39:422-430.
- [4] Ozbolt LB, Paniagua MA, Kaiser RM. Atypical antipsychotics for the treatment of delirious elders. *J Am Med Dir Assoc.* 2008;9:18-28.
- [5] Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics.* 2004;45:297-301.
- [6] Ballard C, Howard R. Neuroleptic Drugs in dementia: benefits and harm. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(6):492-500.
- [7] Verhey FR, Verkaaik M, Lousberg R. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of agitation in elderly patients with dementia: results of a randomized controlled double-blind trial. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;21:1-8.
- [8] Tariot PN, Schneider L, Katz IR, et al. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 767-776.
- [9] 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.
- [10] Göttestam KG, Ljunghall S, Olsson B. A double-blind comparison of the effects of haloperidol and cis(Z)-clopenthixol in senile dementia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1981;294:46-53.:46-53.
- [11] Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD005594.
- [12] Devanand DP, Sackeim HA, Brown RP, Mayeux R. A pilot study of haloperidol treatment of psychosis and behavioral disturbance in Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 1989;46:854-857.
- [13] De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology.* 1999;53:946-955.
- [14] 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.
- [15] *Informatorium Medicamentorum*, 2012ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [16] *Farmacotherapeutisch Kompas*, 2012 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2012.

### Effectiviteit

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?**

##### *Delier*

In een studie van Hu et al.<sup>1</sup> (n = 175, gemiddelde leeftijd 73 jaar) werden 175 ouderen met een delier gerandomiseerd tussen olanzapine (n = 74), haloperidol (n = 72) of de controlegroep (n = 29). De patiënten in de controlegroep werden uitsluitend somatisch behandeld. De patiënten in de olanzapine- en haloperidolgroep werden naast de somatische behandeling initieel behandeld met 1,25-2,5 mg olanzapine oraal (streefdosering 1,25-25 mg/dag) respectievelijk 2,5-10 mg haloperidol intramusculair. De effecten van de behandeling werden gedurende een week prospectief geobserveerd en geëvalueerd aan de hand van de CGI-GI en de CGI-SI. Na behandeling waren de CGI-SI scores in zowel de olanzapine-, haloperidol- als controlegroep significant lager. Bij 82,4% respectievelijk 87,5% en 31% van de patiënten in de olanzapine-, haloperidol- en controlegroep werd een duidelijk effect geobserveerd. Het verschil tussen beide actieve behandelgroepen en de controlegroep was statistisch significant. De auteurs concludeerden dat olanzapine en haloperidol een vergelijkbaar effect hadden op de behandeling van een delier bij kwetsbare ouderen. Dit effect trad volgens de auteurs echter sneller in bij behandeling met olanzapine in vergelijking met haloperidol.

In een studie van Skrobik et al.<sup>2</sup> (n = 80) werd de effectiviteit en veiligheid van olanzapine in vergelijking met haloperidol bij de behandeling van intensive care patiënten met een delier onderzocht. De gemiddelde leeftijd van de patiënten in de olanzapine- en haloperidolgroep was 67 respectievelijk 63 jaar. Na de diagnose werd gedurende vijf dagen de ernst van het delier en het benzodiazepinegebruik van de geïncludeerde patiënten geobserveerd. Zowel de delirium index als het benzodiazepinegebruik nam gedurende de observatieperiode in beide behandelgroepen af. De klinische verbetering van de patiënten was vergelijkbaar tussen beide behandelgroepen. In de olanzapinegroep werden gedurende de observatieperiode geen bijwerkingen gerapporteerd. Het gebruik van haloperidol werd geassocieerd met extrapiramidale bijwerkingen. De auteurs concludeerden dat olanzapine bij de behandeling van patiënten met een delier op de intensive care een veilig alternatief voor haloperidol is.

In een studie van Sipahimalani et al.<sup>3</sup> werden 22 gehospitaliseerde patiënten met een delier behandeld met olanzapine (gemiddeld 8,2 mg) of haloperidol (gemiddeld 5,1 mg). In totaal lieten vijf van de elf patiënten in de olanzapinegroep een significante verbetering (> 50% reductie) van de DRS zien. Er werden in de olanzapinegroep geen bijwerkingen gerapporteerd. In de haloperidolgroep lieten zes van de elf patiënten een significante verbetering van de DRS zien. Bij vijf patiënten werden extrapiramidale bijwerkingen of excessieve sedatie geobserveerd. Volgens de auteurs is olanzapine mogelijk een alternatief voor haloperidol bij de behandeling van gehospitaliseerde patiënten met een delier.

In een open, prospectieve studie van Breitbart et al.<sup>4</sup> werden 79 gehospitaliseerde kankerpatiënten (leeftijd 19-89 jaar, gemiddelde leeftijd 60,6 jaar) met een delier behandeld met olanzapine. Alle geïncludeerde patiënten werden gedurende zeven dagen behandeld en geobserveerd. In totaal was



## **Olanzapine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

76% van de patiënten na zeven dagen volledig in remissie. Er werden geen extrapiramidale bijwerkingen geobserveerd, maar 30% van de patiënten rapporteerde wel de bijwerking sedatie. De belangrijkste voorspeller voor een slechte respons op behandeling met olanzapine was volgens de auteurs een leeftijd boven de 70 jaar. Volgens de auteurs leek olanzapine een effectief en veilig geneesmiddel bij de behandeling van gehospitaliseerde patiënten met een delier.

In een review van Ozbolt et al.<sup>5</sup> werd de effectiviteit van verschillende atypische antipsychotica bij de behandeling van ouderen (leeftijd > 65 jaar) met een delier geëvalueerd. De auteurs concludeerden dat risperidon, het meest bestudeerde atypisch antipsychoticum, bij 80-85% van de delirante patiënten in een dosering van 0,5-4 mg effectief was. Studies van olanzapine lieten responspercentages van 70-76% bij een dosering van 2,5-11,6 mg/dag zien. Voor quetiapine waren slechts een beperkt aantal studies gepubliceerd. Desondanks leek quetiapine volgens de auteurs een veilig en effectief alternatief voor antipsychotica met een hoge potentie (bijv. haloperidol). De auteurs concludeerden dat atypische antipsychotica in vergelijking met haloperidol een vergelijkbare effectiviteit en minder extrapiramidale bijwerkingen lieten zien. Volgens de auteurs is de evidence voor werkelijke effectiviteit echter beperkt, omdat er geen dubbelblinde placebo gecontroleerde studies zijn gepubliceerd.

In een studie van Kim et al.<sup>6</sup> werd de effectiviteit van risperidon en olanzapine bij de behandeling van een delier vergeleken. In totaal werden 32 patiënten (leeftijd 36-82 jaar, gemiddelde leeftijd 70 jaar) geïnculdeerd en gedurende zeven dagen behandeld met risperidon of olanzapine. Als primaire uitkomstmaat werd de DRS-Revised-98 (DRS-R-98) gebruikt. De verbeteringen van de DRS-R-98 score waren op geen enkel moment significant verschillend tussen beide groepen. De responspercentages in de risperidon- en olanzapinegroep waren vergelijkbaar (64,7 respectievelijk 73,3%). In de risperidongroep was het responspercentage bij patiënten > 70 jaar significant lager in vergelijking met patiënten < 70 jaar. In de olanzapinegroep waren deze responspercentages vergelijkbaar. De auteurs concludeerden dat risperidon en olanzapine effectief waren in het verminderen van de symptomen bij een delier.

### *Probleemgedrag bij dementie*

In een systematische review van Maher et al.<sup>7</sup> werd de effectiviteit en veiligheid van off-label gebruik van atypische antipsychotica onderzocht. In totaal werden 14 placebo gecontroleerde studies bij demente ouderen met probleemgedrag geïnculdeerd. 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 geïnculdeerde studies waren verschillend, maar over het algemeen 50% lager dan de jong volwassenen dosering.

In een review van Ballard et al.<sup>8</sup> werden negen placebo gecontroleerde studies met atypische antipsychotica geïnculdeerd. 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 verbeteren van psychoses bij patiënten met dementie. De incidentie van ernstige cerebrovasculaire events (inclusief beroerte), extrapiramidale bijwerkingen en andere ongunstige uitkomstmaten was significant groter. Ook het percentage patiënten die de

## **Olanzapine**      **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

behandeling vroegtijdig beëindigden, was voor zowel risperidon (2 mg) en olanzapine (5-10 mg) significant toegenomen. De auteurs concludeerden dat ondanks het bescheiden effect van risperidon en olanzapine, deze middelen niet routinematig bij de behandeling van demente patiënten met agressie of psychoses gebruikt moeten worden. Dit vanwege een significant toegenomen incidentie van bijwerkingen.

In een meta-analyse van Ballard et al.<sup>9</sup> werd de effectiviteit en veiligheid 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, maar dat het gebruik van antipsychotica werd geassocieerd met het optreden van beroertes en verhoogd risico op mortaliteit. Volgens de auteurs was de meeste evidence afkomstig van studies met risperidon. De evidence bij de behandeling van andere symptomen van agitatie (zoals rusteloosheid en schreeuwen) en psychoses is onduidelijk en mogelijk minder gunstig. Volgens de auteurs ontbreekt evidence voor het lange termijn gebruik van antipsychotica bij probleemgedrag bij dementie.

In een meta-analyse van Schneider et al.<sup>10</sup> (gemiddelde leeftijd 81 jaar) werden zestien placebo gecontroleerde studies geïnccludeerd en werd de effectiviteit en veiligheid 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. Olanzapine was niet significant effectief in vergelijking met placebo. De effectiviteitsstudies voor quetiapine waren onderling niet vergelijkbaar waardoor geen conclusie kon worden getrokken.

In een systematische review van Zuidema et al.<sup>11</sup> werden veertien effectiviteitsstudies 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.

In een RCT van Verhey et al.<sup>12</sup> (n = 58) werd de effectiviteit en veiligheid van olanzapine en haloperidol bij de behandeling van agressief gedrag bij patiënten met dementie onderzocht. De totale studieduur was vijf weken. De eerste twee weken werden gebruikt voor dosistitratie, waarna de patiënten werden behandeld met gemiddeld 4,71 mg olanzapine of 1,75 mg haloperidol. Beide geneesmiddelen lieten een significante vermindering van de CMAI scores zien. Het verschil tussen olanzapine en haloperidol was statistisch niet significant.

In een RCT van Schneider et al.<sup>13</sup> (CATIE-AD) werd de effectiviteit van de atypische antipsychotica olanzapine, quetiapine en risperidon bij de behandeling van Alzheimer patiënten met agressie, psychoses of agitatie onderzocht. In totaal werden 421 patiënten met Alzheimer (gemiddelde leeftijd 77,9 jaar) geïnccludeerd en gerandomiseerd tussen olanzapine (gemiddeld 5,5 mg/dag), quetiapine (56,5 mg/dag), risperidon (1 mg/dag) of placebo. De gemiddelde follow-up periode was 36 weken. De belangrijkste uitkomstmaat was de tijd vanaf initiële behandeling tot de beëindiging daarvan en het aantal patiënten met een verbetering van de CGI-C scale na twaalf weken. De tijd tot het beëindigen van de behandeling (vanwege alle redenen) was niet significant verschillend tussen olanzapine

## **Olanzapine**      **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

(gemiddeld 8,1 weken), quetiapine (5,3 weken), risperidon (7,4 weken) en placebo (8,0 weken). De gemiddelde tijd tot het beëindigen van de behandeling vanwege gebrek aan effectiviteit was significant langer voor olanzapine (22,1 weken) en risperidon (26,1 weken) in vergelijking met quetiapine (9,1 weken) en placebo (9,0 weken). De gemiddelde tijd tot het beëindigen van de behandeling vanwege bijwerkingen of een slechte verdraagbaarheid was significant langer/ gunstiger voor placebo. In totaal beëindigden 24, 16, 18 en 5% van de patiënten de behandeling met respectievelijk olanzapine, quetiapine, risperidon en placebo vanwege een slechte verdraagbaarheid. Bij 32% respectievelijk 26, 29 en 21% van de patiënten in de olanzapine, quetiapine, risperidon- en placebogroep werd een verbetering van de CGI-C score geobserveerd. De verbetering van de CGI-C score was voor alle behandelgroepen niet significant verschillend.

In een beschrijvende analyse van de CATIE-AD studie werd het effect van atypische antipsychotica op de psychiatrische en gedragssymptomen van psychotische of geagiteerde patiënten met de ziekte van Alzheimer gemeten.<sup>14</sup> Olanzapine en risperidon lieten in vergelijking met placebo een grotere verbetering van de NPI en de BPRS hostile suspiciousness factor zien. Risperidon liet tevens op de CGI-C en de BPRS psychosis factor een grotere verbetering zien. Voor olanzapine werd een verslechtering van de BPRS withdrawn depression factor geobserveerd. De auteurs concludeerden dat atypische antipsychotica een aantal klinische symptomen verbeteren, maar geen invloed lijken te hebben op het algemeen functioneren, de zorgbehoefte of de kwaliteit van leven.

### *Psychoses bij de ziekte van Parkinson*

In een studie van Giménez-Roldán et al.<sup>15</sup> werd gedurende twaalf weken de verdraagbaarheid en effectiviteit van clozapine en olanzapine bij de behandeling van Parkinson patiënten (n = 18) met een psychose geëvalueerd. Alle patiënten in de clozapinegroep (gemiddelde startdosering 13,1 mg/dag) volbrachten de studie, maar rapporteerden verscheidene bijwerkingen waaronder slaperigheid, vallen, orthostatische hypotensie en syncope. In de olanzapinegroep (gemiddelde startdosering 3,9 mg/dag) beëindigden drie van de negen patiënten de behandeling vroegtijdig vanwege ernstige loopstoornissen en sufheid. In beide groepen werd aan de hand van de NPI een verbetering van de psychotische symptomen geobserveerd.

In een studie van Goetz et al.<sup>16</sup> werd de veiligheid en effectiviteit van clozapine en olanzapine bij de behandeling van Parkinson patiënten (n = 15) met chronische hallucinaties onderzocht. De primaire uitkomstmaat was de SAPS voor psychotische symptomen. Nadat 15 patiënten de studie hadden voltooid, werd de studie vroegtijdig beëindigd vanwege een verergering van parkinsonisme in de olanzapinegroep. De hallucinaties verbeterde in de clozapinegroep significant terwijl in de olanzapinegroep geen effect werd geobserveerd.

In een placebo gecontroleerde studie van Breier et al.<sup>17</sup> werd de effectiviteit en veiligheid van olanzapine bij de behandeling van psychoses bij Parkinson patiënten onderzocht. De startdosering van olanzapine was 2,5 mg/dag en werd met stappen van 2,5 mg elke 3 tot 4 dagen getitreerd tot een maximum dosering van 15 mg/dag. De auteurs concludeerden dat olanzapine niet significant effectief was in vergelijking met placebo.

## **Olanzapine      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

In een placebo gecontroleerde studie van Ondo et al.<sup>18</sup> werd de effectiviteit van olanzapine bij de behandeling van hallucinerende patiënten met de ziekte van Parkinson (n = 30) onderzocht. De patiënten werden gerandomiseerd tussen een behandeling met olanzapine (2,5 - 10 mg/dag) en placebo (verhouding 2:1). De behandeling met olanzapine resulteerde volgens de auteurs niet in een significante vermindering van het aantal hallucinaties, maar wel in een verslechtering van de motorische functies.

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

CFH advies: bij de behandeling van acute psychoses heeft haloperidol in een lage dosering (4-10 mg/dag) op basis van effectiviteit en ervaring de voorkeur. Bij chronische beelden wordt op individuele gronden gekozen voor een klassiek antipsychoticum zoals haloperidol of een atypisch antipsychoticum zoals olanzapine.

#### *Delier*

In een review van Lonergan werden drie studies gevonden waarin haloperidol met risperidon, olanzapine en placebo bij de behandeling van delier werd vergeleken.<sup>19</sup> De verlaging van delirium scores was niet significant verschillend wanneer een lage dosering haloperidol (< 3,0 mg per dag) met de atypische antipsychotica olanzapine en risperidon werden vergeleken. Ook de incidentie van bijwerkingen was vergelijkbaar. In één van de studies werd een hoge dosering haloperidol (> 4,5 mg/dag) geassocieerd met een toegenomen incidentie van extrapiramidale bijwerkingen in vergelijking met olanzapine. Er werden geen vergelijkende studies tussen quetiapine en haloperidol gevonden. De auteurs concludeerden dat de effectiviteit en het bijwerkingenprofiel van haloperidol in lage dosering vergelijkbaar is met de atypische antipsychotica olanzapine en risperidon bij de behandeling van een delier. Hoge doseringen haloperidol werden geassocieerd met een grotere incidentie van bijwerkingen, met name parkinsonisme, in vergelijking met de atypische antipsychotica. In verschillende systematische reviews concludeerden de auteurs dat de evidence voor het gebruik van antipsychotica bij de behandeling van een delier beperkt is.<sup>20,21</sup> Toch zijn er volgens de auteurs aanwijzingen dat atypische antipsychotica even effectief zijn als haloperidol.

#### *Probleemgedrag bij dementie*

Niet van toepassing. Over het algemeen betreft het altijd kwetsbare oude patiënten.

### **Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

In een systematische review van Zuidema et al.<sup>11</sup> liep het percentage responders in de geïnccludeerde studies uiteen van 30-70% in de interventiegroep en 30-66% in de placebogroep. In zes studies werden de responders niet gedefinieerd en in twee studies was het aantal responders op haloperidol, risperidon of olanzapine niet groter dan op placebo. In de overige studies bleek het aantal responders op gebruikelijke doseringen antipsychotica groter dan op placebo met NNT's voor haloperidol 2-6, risperidon 6-8 en olanzapine 3-5. In de enige directe vergelijking tussen atypische en klassieke

## **Olanzapine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

antipsychotica gaf risperidon volgens de auteurs geen statistisch significant groter aantal responders dan haloperidol.

### **Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Niet van toepassing

## **Veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Van de zeer vaak (> 10%) voorkomende bijwerkingen zijn slaperigheid, verergering van Parkinson symptomen en hallucinaties (bij Parkinson patiënten), gewichtstoename en abnormale loop en vallen (bij Alzheimer patiënten) voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn verhoogde glucosespiegels, verhoogde triglyceriden- en cholesterolspiegels, glucosurie, lichte en voorbijgaande anticholinerge bijwerkingen zoals obstipatie en droge mond, orthostatische hypotensie, duizeligheid, acathisie, parkinsonisme, dyskinesie, asthenie, moeheid, oedeem, pneumonie, visuele hallucinaties en urine-incontinentie (bij Alzheimer patiënten) voor de kwetsbare oude patiënt van belang. Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn urine-incontinentie, bradycardie en QT-verlenging belangrijk. Verder zijn bij het gebruik van olanzapine de bijwerkingen trombocytopenie, allergische reactie, ontwikkeling of een exacerbatie van bestaande diabetes, onderkoeling, maligne antipsychoticasyndroom, convulsies, dystonie, tardieve dyskinesie, ontweningsverschijnselen, ventriculaire tachycardie/fibrillatie, plotselinge dood, trombo-embolie, hepatitis, pancreatitis, rhabdomyolyse gemeld. Bij ouderen met dementie zijn daarnaast mortaliteit en cerebrovasculaire bijwerkingen gemeld.

Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP komen de bijwerkingen abnormaal looppatroon en vallen (>10%) en pneumonie, verhoogde lichaamstemperatuur, lethargie, erytheem, visuele hallucinaties en urine-incontinentie (1-10%) vaker voor bij ouderen met dementie.<sup>22</sup>

In een review van Ozbolt et al.<sup>5</sup> werd de effectiviteit van verschillende atypische antipsychotica bij de behandeling van ouderen (leeftijd > 65 jaar) met een delier geëvalueerd. Bij het gebruik van atypische antipsychotica was de frequentie van bijwerkingen volgens de auteurs aanzienlijk lager in vergelijking met haloperidol. In een beperkt aantal studies waarin haloperidol met atypische antipsychotica werd vergeleken, was het percentage extrapiramidale bijwerkingen bij gebruik van haloperidol consequent hoger (additioneel 10-13%). De auteurs concludeerden dat atypische antipsychotica in vergelijking met haloperidol een vergelijkbare effectiviteit en minder extrapiramidale bijwerkingen lieten zien.

In een systematische review van Zuidema et al.<sup>11</sup> concludeerden de auteurs dat haloperidol, olanzapine en risperidon extrapiramidale bijwerkingen veroorzaakten, met grote overlap tussen de NNH's van de drie middelen (haloperidol 4-9, olanzapine 6-15 en risperidon 7-13). Alleen risperidon (ca. 1 mg/dag) gaf niet meer extrapiramidale bijwerkingen in vergelijking met placebo, maar haloperidol 1,2-1,8 mg en olanzapine wel. In één studie werden bij het gebruik van risperidon 1 mg

## **Olanzapine**      **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

meer loopstoornissen gerapporteerd in vergelijking met placebo. Deze dosering risperidon veroorzaakte in vergelijking met olanzapine minder somnolentie (NNH risperidon 10-13, olanzapine 3-7). De verschillen tussen de NNH's van risperidon en haloperidol voor zowel extrapiramidale bijwerkingen als somnolentie waren niet statistisch significant.

### *Mortaliteit*

In een meta-analyse van Schneider et al.<sup>23</sup> werd de evidence voor een toegenomen risico op mortaliteit bij behandeling van demente patiënten met atypische antipsychotica onderzocht. De auteurs concludeerden dat atypische antipsychotica in vergelijking met placebo mogelijk worden geassocieerd met een toegenomen risico op mortaliteit (OR 1,54; 95% BI 1,06-2,23, p = 0,02, risicoverschil 0,01; 95% BI 0,004-0,02).

SPC tekst: "olanzapine is niet geregistreerd bij de behandeling van dementiegerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen en wordt niet aanbevolen voor gebruik in deze specifieke groep patiënten door een toename van mortaliteit en het risico op CVA (cerebrovasculair accident). In placebogecontroleerde klinische onderzoeken (6-12 weken durend) bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 78 jaar) met dementiegerelateerde psychose en/of gestoord gedrag, kwam het twee keer vaker voor dat patiënten overleden wanneer ze met olanzapine werden behandeld vergeleken met placebo (3,5% vs. 1,5%). De hogere incidentie van overlijden was niet gerelateerd aan de dosis olanzapine (gemiddelde dagdosering 4,4 mg) of de duur van de behandeling."

### *Cardiovasculaire bijwerkingen*

Het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP ontraadt het gebruik van olanzapine bij ouderen met aan dementie gerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen vanwege een verhoogd risico op sterfte en op cerebrovasculaire bijwerkingen (CVA en TIA) in vergelijking met placebo. Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP is de werkzaamheid van olanzapine bij deze patiënten niet aangetoond.<sup>22</sup>

In een meta-analyse van Schneider et al.<sup>10</sup> (gemiddelde leeftijd 81 jaar) werden zestien placebo gecontroleerde studies geïnccludeerd en werd de effectiviteit en veiligheid van de atypische antipsychotica aripiprazol, olanzapine, quetiapine en risperidon geanalyseerd. De auteurs concludeerden dat bij het gebruik van atypische antipsychotica een significante toename van het aantal cerebrovasculaire bijwerkingen werd gezien. Het verhoogde risico op cerebrovasculaire bijwerkingen werd volgens de auteurs voornamelijk door risperidon veroorzaakt. Bij het gebruik van aripiprazol is volgens de auteurs geen verhoogd risico aangetoond.

In een retrospectieve cohort studie van Herrmann et al.<sup>24</sup> werd de associatie tussen beroertes en het gebruik van atypische antipsychotica onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar. In totaal werden 1.015 patiënten behandeld met klassieke antipsychotica, 6.964 patiënten met risperidon en 3.421 patiënten met olanzapine. Volgens de auteurs werden olanzapine (RR 1,1; 95% BI 0,5-2,3) en risperidon (RR 1,4; 95% BI 0,7-2,8) in vergelijking met klassieke antipsychotica niet geassocieerd met een statistisch significant toegenomen risico op beroerte.

## **Olanzapine**      **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

SPC tekst: “in klinische onderzoeken waren cerebrovasculaire bijwerkingen (bijvoorbeeld CVA, beroerte, TIA), waaronder gevallen met dodelijke afloop, gemeld. Er was een drievoudige toename in cerebrovasculaire bijwerkingen bij patiënten behandeld met olanzapine vergeleken met patiënten die met placebo werden behandeld (1,3% vs. 0,4%, respectievelijk). Alle olanzapine- en placebobehandelde patiënten die een cerebrovasculaire bijwerking hadden ervaren, hadden voorafgaand aan deze bijwerking bestaande risicofactoren. Leeftijd > 75 jaar en vasculair/gemengde dementie werden geïdentificeerd als risicofactoren voor cerebrovasculaire bijwerkingen geassocieerd met olanzapinebehandeling.”

In een studie van Kleijer et al.<sup>25</sup> werd het risico op cerebrovasculaire events bij antipsychotica-gebruikers ouder dan 50 jaar (gemiddelde leeftijd 76 jaar) onderzocht. Er werd een case-control analyse, 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) uitgevoerd. De nadruk werd voornamelijk gelegd op de tijdelijke relatie tussen blootstelling aan antipsychotica en het risico op cerebrovasculaire events. In totaal werden 518 ziekenhuisopnames vanwege een cerebrovasculair event geïdentificeerd. Huidige en recente blootstelling aan antipsychotica werd geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire gebeurtenissen in vergelijking met niet-gebruikers. Huidige en recente blootstelling aan antipsychotica werd in vergelijking met niet-gebruikers geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire events in (OR 1,7 95% BI: 1,4-2,2). Bij antipsychoticumgebruikers was het risico op cerebrovasculaire events in vergelijking met niet-gebruikers in de eerste week vertienvoudigd (OR 9,9, 95% BI: 5,7-17,2). Het risico op cerebrovasculaire events nam met de tijd af en werd bij continue gebruik langer dan drie maanden niet langer geassocieerd met een toegenomen risico in vergelijking met niet-gebruikers (OR 1,0, 95% BI: 0,7-1,3). Chronisch gebruik van antipsychotica werd niet geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire events.

### *Metabool syndroom*

In een meta-analyse van Lipkovich et al.<sup>26</sup> werden uit diverse clinical trials 1267 patiënten (leeftijd > 65 jaar) geïnccludeerd. De patiënten werden behandeld met olanzapine (1 tot 20 mg/dag) vanwege probleemgedrag bij dementie. Aan het begin van de behandeling hadden de meeste patiënten ondergewicht (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>) of een normaal gewicht (BMI 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>). Gedurende de eerste 20 weken van de behandeling werden gewichtsveranderingen geregistreerd. De kans op gewichtstoename (> 7%) was significant groter bij patiënten behandeld met olanzapine in vergelijking met patiënten behandeld met actieve comparator of placebo. In de olanzapinegroep was de gewichtstoename significant groter bij patiënten met een initiële BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>.

## **Olanzapine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

**Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico’s opleveren?**

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteractie: Ja/Ja

- Ritonavir + ‘let op effectiviteit’ middelen
- Olanzapine + fluvoxamine
- Dopaminerge middelen + antipsychotica

**Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Diabetes mellitus
- Epilepsie
- Hartfalen
- Hyperlipidemie
- Parkinson
- Prostaathyperplasie
- Sjögren
- Veneuze trombo-embolie

## **Farmacokinetische beoordeling**

**Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?**

Olanzapine heeft een eliminatiehalfwaardetijd van 32-37 uur. Bij ouderen is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd tot ongeveer 52 uur. Bij rokers is de eliminatiehalfwaardetijd 20% korter dan bij niet-rokers. De eliminatiehalfwaardetijd van het depotpreparaat is ongeveer 30 dagen.<sup>22</sup>

**Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

Olanzapine wordt in de lever gemetaboliseerd via conjugatie en oxidatie, voornamelijk door UGT en in veel mindere mate door CYP1A2 en CYP2D6. De belangrijkste metaboliet is het 10-N-glucuronide dat de bloed-hersenbarrière niet passeert. Er worden ook N-desmethyl- en 2-hydroxymethylmetabolieten gevormd die in dierproeven significant minder actief waren dan olanzapine.<sup>22</sup>

Olanzapine wordt voor ruim de helft in de vorm van metabolieten uitgescheiden met de urine.

Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP is aanpassing van de dosering of het doseerinterval bij een creatinineklaring groter dan 10 ml/min niet noodzakelijk. Bij een creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min kan een algemeen advies niet worden gegeven.<sup>22</sup>

**Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee



## Farmacodynamische beoordeling

### **Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan de muscarinereceptor)**

Olanzapine kan zeer vaak (>10%) slaperigheid, hallucinaties (bij Parkinson patiënten) en vaak (1-10%) lichte anticholinerge bijwerkingen zoals obstipatie en droge mond veroorzaken. Verder kan olanzapine vaak (1-10%) visuele hallucinaties en soms (0,1-1%) urine-incontinentie veroorzaken.<sup>27</sup>

### **Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)**

Olanzapine kan zeer vaak (>10%) slaperigheid en vaak (1-10%) moeheid veroorzaken.<sup>27</sup>

### **Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan $\alpha$ -receptor)**

Olanzapine kan vaak (1-10%) orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>27</sup>

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Olanzapine kan zeer vaak (>10%) slaperigheid, abnormale loop en vallen (bij Alzheimer patiënten) en vaak (1-10%) orthostatische hypotensie, duizeligheid, acathisie, parkinsonisme, dyskinesie, asthenie en moeheid veroorzaken.<sup>27</sup> Deze bijwerkingen kunnen de motoriek en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP komen de bijwerkingen abnormaal looppatroon en vallen vaker voor bij ouderen met dementie (>10%).

In een systematische review van Zuidema et al.<sup>11</sup> concludeerden de auteurs dat haloperidol, olanzapine en risperidon extrapiramidale bijwerkingen veroorzaakten, met grote overlap tussen de NNH's van de drie middelen (haloperidol 4-9, olanzapine 6-15 en risperidon 7-13). Alleen risperidon (ca. 1 mg/dag) gaf niet meer extrapiramidale bijwerkingen in vergelijking met placebo, maar haloperidol 1,2-1,8 mg en olanzapine wel. In één studie werden bij het gebruik van risperidon 1 mg meer loopstoornissen gerapporteerd in vergelijking met placebo. Deze dosering risperidon veroorzaakte in vergelijking met olanzapine minder somnolentie (NNH risperidon 10-13, olanzapine 3-7). De verschillen tussen de NNH's van risperidon en haloperidol voor zowel extrapiramidale bijwerkingen als somnolentie waren niet statistisch significant.

In een studie van Giménez-Roldán et al.<sup>15</sup> werd gedurende twaalf weken de verdraagbaarheid en effectiviteit van clozapine en olanzapine bij de behandeling van Parkinson patiënten (n = 18) met een psychose geëvalueerd. In de olanzapinegroep beëindigden drie van de negen patiënten de behandeling vroegtijdig vanwege ernstige loopstoornissen en sufheid. Volgens de auteurs werd aan het einde van de studie aan de hand van de Cornell University Rating Scale for Parkinsonisme in de clozapinegroep een verbetering van de score geobserveerd. Daarentegen was aan het einde van de studieperiode de score in de olanzapinegroep juist verslechterd.

In een studie van Goetz et al.<sup>16</sup> werd de veiligheid en effectiviteit van clozapine en olanzapine bij de behandeling van Parkinson patiënten (n = 15) met chronische hallucinaties onderzocht. De UPDRS motor subscale werd als secundaire uitkomstmaat gebruikt. Nadat 15 patiënten de studie hadden

## **Olanzapine**      **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

voltooid, werd de studie vroegtijdig beëindigd vanwege een verergering van parkinsonisme in de olanzapinegroep. De UPDRS nam gedurende de behandeling met olanzapine significant toe. De auteurs concludeerden dat olanzapine in vergelijking met clozapine parkinsonisme verergerd. Volgens de auteurs dient olanzapine daarom niet routinematig gebruikt te worden bij de behandeling van hallucinaties bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

### **Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Olanzapine kan soms (0,1-1%) bradycardie en QT-verlenging veroorzaken. Verder zijn bij het gebruik van olanzapine ventriculaire tachycardie/fibrillatie en cerebrovasculaire bijwerkingen gemeld.<sup>26</sup>

Bij ouderen met een aan dementie gerelateerde psychose en/of gedragsstoornissen is een tweevoudig verhoogd risico op sterfte en een drievoudig verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen (CVA en TIA) gevonden.<sup>22</sup>

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)**

Niet bekend

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?**

Olanzapine kan zeer vaak (>10%) hallucinaties (bij Parkinson patiënten) en vaak (1-10%) visuele hallucinaties veroorzaken.<sup>27</sup> Deze bijwerkingen kunnen de cognitie van de kwetsbare oude patiënt mogelijk negatief beïnvloeden.

In een post-hoc analyse van Deberdt et al.<sup>28</sup> werd het effect van olanzapine op de cognitie van de oude patiënt met probleemgedrag bij dementie (BPSD) onderzocht. De auteurs includeerden drie RCT's waarin olanzapine (n = 682), bij de behandeling van demente patiënten met BPSD, werd vergeleken met placebo (n = 257). De gemiddelde studieduur was in één van de RCT's zes weken en in de overige twee RCT's tien weken. Cognitieve veranderingen werden bepaald aan de hand van de MMSE. Volgens de auteurs had olanzapine in vergelijking met placebo een klein en niet statistisch significant effect op de cognitie van patiënten met BSPD. Bij sommige patiënten kan volgens de auteurs echter niet worden uitgesloten dat olanzapine geen negatief effect op de cognitie heeft.

In een meta-analyse van Schneider et al.<sup>10</sup> werd de effectiviteit en veiligheid van de atypische antipsychotica aripiprazol, olanzapine, quetiapine en risperidon bij patiënten met dementie onderzocht. Zeven van de 15 geïnccludeerde studies rapporteerden MMSE scores. Zes van de zeven studies lieten een grotere verslechtering van de MMSE score bij behandeling met een atypisch antipsychoticum in vergelijking met placebo zien. Slechts in drie van de zes studies was deze verslechtering statistisch significant.

In een studie van Vigen et al.<sup>29</sup> werden de effecten van olanzapine, quetiapine en risperidon op de neuropsychologische functie van 421 Alzheimer patiënten met een psychose of geagiteerd/aggressief gedrag onderzocht. De patiënten werden gerandomiseerd tussen een flexibele dosering olanzapine, quetiapine, risperidon of placebo. Wanneer medicatie niet werkzaam was, kon de medicatie na randomisatie worden vervangen. De patiënten werden gedurende 36 weken gevolgd en om de 12 weken werd de MMSE score en de cognitieve subschaal van de Alzheimer's Disease

## **Olanzapine      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

Assessment Scale bepaald. Bij alle patiënten werd een verslechtering van de cognitie geobserveerd. Deze verslechtering was volgens de auteurs in de antipsychoticagroep groter in vergelijking met de placebogroep. De auteurs concludeerden dat de onderzochte atypische antipsychotica werden geassocieerd met een verslechtering van de cognitieve functie.

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)**

Olanzapine kan vaak (1-10%) een toegenomen eetlust, obstipatie en een droge mond veroorzaken.<sup>26</sup> Deze bijwerkingen kunnen mogelijk de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt beïnvloeden.

## **Ervaring**

### **Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Nee, olanzapine is niet geregistreerd bij de behandeling van een delier of probleemgedrag bij dementie.

SPC tekst: "Het gebruik van olanzapine wordt niet aanbevolen bij de behandeling van door geneesmiddelgeïnduceerde (dopamineagonist) psychose bij patiënten met de ziekte van Parkinson. In klinische onderzoeken werd verergering van de parkinsonsymptomen en hallucinaties zeer vaak gemeld en vaker dan bij placebo, en olanzapine was niet effectiever dan placebo in de behandeling van psychotische symptomen."

### **Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?**

Zie paragraaf 3.2

### **Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?**

Olanzapine is sinds 1996 internationaal in de handel.<sup>22</sup> Met het gebruik van olanzapine is voldoende ervaring opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

1-2 maal per dag

Geadviseerd om bij ouderen zo nodig de aanvangsdosering te verlagen naar 5 mg/dag.<sup>22</sup>

### **Toedieningsvorm**

Tablet omhuld, fijnmalen; nee

Smelttablet

Poeder voor injectievloeistof

## Referenties

- [1] Hu H, Olanzapine and haloperidol for senile delirium: A randomized controlled observation. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2006;10:42:188-190.
- [2] Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med.* 2004;30:444-449.
- [3] Sipahimalani A, Masand PS. Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatics.* 1998;39:422-430.
- [4] Breitbart W, Tremblay A, Gibson C. An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics.* 2002;43:175-182.
- [5] Ozbolt LB, Paniagua MA, Kaiser RM. Atypical antipsychotics for the treatment of delirious elders. *J Am Med Dir Assoc.* 2008;9:18-28.
- [6] Kim KY, Bader GM, Kotlyar V, et al. Treatment of delirium in older adults with quetiapine. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003; 16: 29-31.
- [7] 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.
- [8] Ballard C, Howard R. Neuroleptic Drugs in dementia: benefits and harm. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(6):492-500.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Verhey FR, Verkaaik M, Lousberg R. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of agitation in elderly patients with dementia: results of a randomized controlled double-blind trial. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;21:1-8.
- [13] 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.
- [14] Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, et al. Clinical Symptom Responses to Atypical Antipsychotic Medications in Alzheimer's Disease: Phase 1 Outcomes From the CATIE-AD Effectiveness Trial. *Am J Psychiatry* 2008; 165:844-854.
- [15] Giménez-Roldán S, Mateo D, Navarro E, Gines MM. Efficacy and safety of clozapine and olanzapine: an open-label study comparing two groups of Parkinson's disease patients with dopaminergic-induced psychosis. *Parkinsonism Relat Disord* 2001 April;7(2):121-7.
- [16] Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 2000 September 26;55(6):789-94.

## **Olanzapine**      **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

- [17] Breier A, Sutton VK, Feldman PD, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2002; 52(2):438-445.
- [18] Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, et al. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations *J Mov Disord* 2002;17(5):1031-1035.
- [19] Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD005594.
- [20] Rea RS, Battistone S, Fong JJ, Devlin JW. Atypical antipsychotics versus haloperidol for treatment of delirium in acutely ill patients. *Pharmacotherapy.* 2007;27:588-594.
- [21] Seitz DP, Gill SS, van Zyl LT. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:11-21.
- [22] Informatorium Medicamentorum, 2012ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2011.
- [23] Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA.* 2005;294:1934-1943.
- [24] Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1113-1115.
- [25] 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.
- [26] Lipkovich I, Ahl J, Nichols R, Hardy T, Poole H, V. Weight changes during treatment with olanzapine in older adult patients with dementia and behavioral disturbances. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2007;20:107-114.
- [27] Farmacotherapeutisch Kompas, 2012 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2012.
- [28] Deberdt WG, Siegal A, Ahl J, Meyers AL, Landbloom R. Effect of olanzapine on cognition during treatment of behavioral and psychiatric symptoms in patients with dementia: a post-hoc analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008;23:364-369.
- [29] Vigen CLP, Mack WJ, Keefe RSE, et al. Cognitive Effects of Atypical Antipsychotic Medications in Patients with Alzheimer's Disease: Outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 831-839.

### **Effectiviteit**

**Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?**

*Delier*

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen pimozide en haloperidol bij de behandeling van kwetsbare ouderen met een delier.

*Probleemgedrag bij dementie*

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen pimozide en haloperidol bij de behandeling van kwetsbare ouderen met probleemgedrag bij dementie.

**Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

CFH advies: bij de behandeling van acute psychoses heeft haloperidol in een lage dosering (4-10 mg/dag) op basis van effectiviteit en ervaring de voorkeur. Bij chronische beelden wordt op individuele gronden gekozen voor een klassiek antipsychoticum zoals haloperidol of een atypisch antipsychoticum.

**Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden

**Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Niet van toepassing

### **Veiligheid**

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

Van de zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, slaperigheid en van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn anorexie, depressie, insomnia, agitatie, rusteloosheid, extrapiramidale stoornissen, acathisie, tremor, visusstoornissen, misselijkheid, braken, obstipatie, droge mond, spierstijfheid en uitputting voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn bradykinesie, tandradfenomeen, dyskinesie, dystonie, dysartrie en spierspasmen het belangrijkste. Verder zijn bij het gebruik van pimozide de bijwerkingen hyperglykemie, hyperprolactinemie, hyponatriëmie, extreme spierrigiditeit, autonome instabiliteit, tardieve dyskinesie, torsade de pointes, ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren, verlengd QT-interval, hypotensie, afwijkend EEG, veneuze trombo-embolie en hyperthermie gemeld.

## **Pimozide [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

### *Mortaliteit*

SPC tekst: “Uit gegevens uit twee grote observationele onderzoeken is gebleken dat bij ouderen met dementie die met antipsychotica worden behandeld een licht verhoogd risico op overlijden bestaat in vergelijking tot ouderen die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een goed onderbouwde schatting te geven van de precieze omvang van het risico; de oorzaak van dit toegenomen risico is niet bekend. Pimozide is niet goedgekeurd bij de behandeling van gedragsstoornissen bij dementie”.

### **Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico’s opleveren?**

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteractie: Ja/Ja

- Telaprevir/ boceprevir + gecontraïndiceerde middelen
- Saquinavir + ‘let op’ middelen
- Ritonavir + gecontraïndiceerde middelen
- Indinavir + ‘let op’ middelen
- Darunavir/fosamprenavir + ‘let op’ middelen
- Lopinavir + gecontraïndiceerde middelen
- Atazanavir + gecontraïndiceerde middelen
- Tipranavir + gecontraïndiceerde middelen
- Nelfinavir + ‘let op’ middelen
- Pimozide + CYP3A4 remmers (excl. claritro-/erytromycine)
- QT-verlengers + QT-verlengers
- Dopaminerge middelen + antipsychotica
- Pimozide + SSRI’s

### **Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Hartfalen
- Lang QT-intervalsyndroom
- Parkinson
- Prostaathyperplasie
- Sjögren
- Veneuze trombo-embolie

## **Farmacokinetische beoordeling**

### **Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?**

De eliminatiehalfwaardetijd van pimozide is 55-150 uur.<sup>1</sup>

## **Pimozide** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

### **Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

Pimozide wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en in mindere mate door CYP2D6 en mogelijk door CYP1A2. Ongeveer 40% wordt grotendeels in de vorm van metabolieten uitgescheiden met de urine. Ongeveer 15% wordt grotendeels in onveranderde vorm uitgescheiden met de feces.<sup>1</sup> Het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP heeft voor pimozide geen doseringsadvies bij een verminderde nierfunctie uitgebracht.<sup>1</sup>

### **Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee

## **Farmacodynamische beoordeling**

### **Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan de muscarinereceptor)**

Pimozide kan zeer vaak (>10%) slaperigheid en vaak (1-10%) agitatie, visusstoornissen, obstipatie en droge mond veroorzaken.<sup>2</sup>

### **Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)**

Pimozide kan zeer vaak (>10%) slaperigheid veroorzaken.<sup>2</sup>

### **Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan $\alpha$ -receptor)**

Niet bekend

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Pimozide kan zeer vaak (> 10%) duizeligheid, slaperigheid en vaak (1-10%) extrapiramidale stoornissen, tremor, visusstoornissen, spierstijfheid en uitputting veroorzaken.<sup>2</sup> Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt.

### **Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Bij het gebruik van pimozide zijn de bijwerkingen torsade de pointes, ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren, verlengd QT-interval en hypotensie gemeld.<sup>2</sup>

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)**

Niet bekend

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?**

Niet bekend



## **Pimozide** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

**Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)**

Pimozide kan vaak (1-10%) anorexie, misselijkheid, braken, obstipatie en droge mond veroorzaken.<sup>2</sup> Deze bijwerkingen kunnen mogelijk de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt beïnvloeden.

### **Ervaring**

**Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Nee, pimozide is niet geregistreerd bij de behandeling van een delier of probleemgedrag bij dementie.

**Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?**

Zie paragraaf 3.2

**Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?**

Pimozide is sinds 1969 internationaal in de handel.<sup>1</sup> Er is met het gebruik van pimozide voldoende ervaring opgedaan.

### **Gebruiksgemak**

**Doseringsfrequentie**

1 maal per dag

Geadviseerd wordt om de aanvangsdosering bij ouderen te halveren. De onderhoudsdosering bij ouderen is gelijk aan die bij de volwassen patiënt.<sup>1</sup>

**Toedieningsvorm**

Tablet, fijnmalen: ja

### **Referenties**

- [1] Informatorium Medicamentorum, 2012ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2012.
- [2] Farmacotherapeutisch Kompas, 2012 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2012.

# **Pipamperon** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

## **Effectiviteit**

**Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?**

*Delier*

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen pipamperon en haloperidol bij de behandeling van kwetsbare ouderen met een delier.

*Probleemgedrag bij dementie*

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen pipamperon en haloperidol bij de behandeling van kwetsbare ouderen met probleemgedrag bij dementie.

**Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

CFH advies: bij de behandeling van acute psychoses heeft haloperidol in een lage dosering (4-10 mg/dag) op basis van effectiviteit en ervaring de voorkeur. Bij chronische beelden wordt op individuele gronden gekozen voor een klassiek antipsychoticum zoals haloperidol of een atypisch antipsychoticum.

**Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden

**Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Niet van toepassing

## **Veiligheid**

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

Van de zeer vaak (> 10%) voorkomende bijwerkingen zijn slaperigheid, tandradrigiditeit en de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen depressie, acathisie, dyskinesie, tachycardie, orthostatische hypotensie, braken, spierspasmen, gangafwijking en asthenie voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Bij het gebruik van pipamperon zijn verder de bijwerkingen leukopenie, hyperprolactinemie, convulsie, parkinsonisme, syncope, tremor, ventrikelfibrilleren, hypotensie en vermoeidheid gemeld. Zeer zelden worden de bijwerkingen QT-verlenging en/of ventriculaire aritmieën, waaronder ‘torsade de pointes’, tardieve dyskinesie gemeld.<sup>1</sup>

## **Pipamperon** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

### *Cerebrovasculaire bijwerkingen*

In een studie van Kleijer et al.<sup>2</sup> werd het risico op cerebrovasculaire events bij antipsychoticagebruikers ouder dan 50 jaar (gemiddelde leeftijd 76 jaar) onderzocht. Er werd een case-control analyse, 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) uitgevoerd. De nadruk werd voornamelijk gelegd op de tijdelijke relatie tussen blootstelling aan antipsychotica en het risico op cerebrovasculaire events. In totaal werden 518 ziekenhuisopnames vanwege een cerebrovasculair event geïdentificeerd. Huidige en recente blootstelling aan antipsychotica werd geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire gebeurtenissen in vergelijking met niet-gebruikers. Huidige en recente blootstelling aan antipsychotica werd in vergelijking met niet-gebruikers geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire events in (OR 1,7 95% BI: 1,4-2,2). Bij antipsychoticumgebruikers was het risico op cerebrovasculaire events in vergelijking met niet-gebruikers in de eerste week vertienvoudigd (OR 9,9, 95% BI: 5,7-17,2). Het risico op cerebrovasculaire events nam met de tijd af en werd bij continue gebruik langer dan drie maanden niet langer geassocieerd met een toegenomen risico in vergelijking met niet-gebruikers (OR 1,0, 95% BI: 0,7-1,3). Chronisch gebruik van antipsychotica werd niet geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire events.

### *Mortaliteit*

SPC tekst: “Uit gegevens uit twee grote observationele onderzoeken is gebleken dat bij ouderen met dementie die met antipsychotica worden behandeld een licht verhoogd risico op overlijden bestaat in vergelijking tot ouderen die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een goed onderbouwde schatting te geven van de precieze omvang van het risico; de oorzaak van dit toegenomen risico is niet bekend”.

### **Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?**

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteractie: Ja/Ja

- Dopaminerge middelen + antipsychotica

### **Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Epilepsie
- Hartfalen
- Parkinson
- Prostaathyperplasie
- Sjögren
- Veneuze trombo-embolie

# Pipamperon [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

## Farmacokinetische beoordeling

### Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?

De eliminatiehalfwaardetijd van pipamperon is 11-35 uur.<sup>3</sup>

### Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?

Pipamperon wordt gemetaboliseerd en voornamelijk in de vorm van metabolieten uitgescheiden met de urine.<sup>2</sup>

Het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP heeft voor pipamperon geen doseringsadvies bij verminderde nierfunctie uitgebracht.

### Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?

Nee

## Farmacodynamische beoordeling

### Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan de muscarinereceptor)

Niet bekend

### Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)

Pipamperon kan zeer vaak (> 10%) slaperigheid veroorzaken.<sup>1</sup>

### Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan $\alpha$ -receptor)

Pipamperon kan vaak (1-10%) orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>1</sup>

### Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)

Pipamperon kan zeer vaak (> 10%) slaperigheid, tandradrigiditeit en vaak (1-10%) orthostatische hypotensie, spierspasmen, extrapiramidale stoornissen en gangafwijking veroorzaken.<sup>1</sup> Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt.

### Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?

Pipamperon kan vaak (1-10%) orthostatische hypotensie veroorzaken. Bij het gebruik van pipamperon zijn verder de bijwerkingen ventrikelfibrilleren en hypotensie gemeld. Zeer zelden worden de bijwerkingen QT-verlenging en/of ventriculaire aritmieën, waaronder ‘torsade de pointes’ gemeld.<sup>1</sup>

### Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)

Niet bekend

## **Pipamperon** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?**

Niet bekend

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)**

Pipamperon kan vaak (1-10%) braken veroorzaken.<sup>1</sup> Deze bijwerking kan mogelijk een negatieve invloed op de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt hebben.

## **Ervaring**

### **Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Nee, pipamperon is niet geregistreerd bij de behandeling van delier of probleemgedrag bij dementie.

### **Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?**

Zie paragraaf 3.2

### **Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?**

Pipamperon is sinds 1962 internationaal in de handel.<sup>3</sup> Er is voldoende ervaring met het gebruik van pipamperon opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

2 maal per dag

Geadviseerd wordt om bij ouderen met de helft van de voor jong volwassenen aanvangsdosering te starten.<sup>3</sup>

### **Toedieningsvorm**

Druppels

Tablet, fijnmalen: ja

## **Referenties**

- [1] Farmacotherapeutisch Kompas, 2012 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2012.
- [2] 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.
- [3] Informatorium Medicamentorum, 2012ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2012.

### Effectiviteit

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?**

##### *Delier*

In een review van Ozbolt et al.<sup>1</sup> werd de effectiviteit van verschillende atypische antipsychotica bij de behandeling van ouderen (leeftijd > 65 jaar) met een delier geëvalueerd. Volgens de auteurs was risperidon, het meest bestudeerde atypisch antipsychoticum, bij 80-85% van de patiënten in een dosering van 0,5-4 mg effectief bij de behandeling van een delier. Studies van olanzapine lieten responspercentages van 70-76% bij een dosering van 2,5-11,6 mg per dag zien. Voor quetiapine zijn slechts een beperkt aantal studies gepubliceerd. Desondanks lijkt quetiapine volgens de auteurs een veilig en effectief alternatief voor antipsychotica met een hoge potentie (bijv. haloperidol). In vergelijking met haloperidol was de frequentie van bijwerkingen volgens de auteurs aanzienlijk lager bij het gebruik van atypische antipsychotica. In een beperkt aantal studies waarin haloperidol met atypische antipsychotica werd vergeleken, was het percentage extrapiramidale bijwerkingen bij gebruik van haloperidol consequent hoger (additioneel 10-13%). De auteurs concludeerden dat atypische antipsychotica in vergelijking met haloperidol een vergelijkbare effectiviteit en minder extrapiramidale bijwerkingen lieten zien. Volgens de auteurs is de evidence voor werkelijke effectiviteit echter beperkt, omdat er geen dubbelblinde placebo gecontroleerde studies zijn gepubliceerd.

In een open label studie van Kim et al.<sup>2</sup> werden twaalf ouderen (gemiddelde leeftijd 74 jaar) met een delier en neuropsychiatrische symptomen behandeld met quetiapine (gemiddeld 93,75 mg/dag). Gedurende de studieperiode ontwikkelde geen enkele patiënt extrapiramidale symptomen. Volgens de auteurs werd een significante verbetering van de MMSE, de DRS, de Clock Drawing Test en de CGI geobserveerd. De auteurs concludeerden dat quetiapine veilig en effectief was bij de behandeling van gehospitaliseerde patiënten met een delier.

In een open label studie van Sasaki et al.<sup>3</sup> werden twaalf patiënten (gemiddelde leeftijd 67,3 jaar) met een delier behandeld met quetiapine (gemiddeld 44,9 mg/dag). De Japanse versies van de DRS (primaire uitkomstmaat) en MMSE (secundaire uitkomstmaat) werden gebruikt om de ernst van het delier respectievelijk cognitieve functie te evalueren. Alle patiënten waren na een aantal dagen in remissie (gemiddeld 4,8 dagen). Volgens de auteurs is quetiapine mogelijk een geschikt alternatief bij de behandeling van een delier bij ouderen.

##### *Probleemgedrag bij dementie*

In een meta-analyse van Schneider et al.<sup>4</sup> (gemiddelde leeftijd 81 jaar) werden zestien placebo gecontroleerde studies geïncludeerd en werd de effectiviteit en veiligheid 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. Olanzapine was niet significant effectief in vergelijking met placebo. De effectiviteitsstudies voor quetiapine waren onderling niet vergelijkbaar waardoor geen conclusie kon worden getrokken.

## **Quetiapine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

In een studie van Tariot et al.<sup>5</sup> werd de effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid van quetiapine bij de behandeling van psychotische patiënten met mogelijk de ziekte van Alzheimer onderzocht. In totaal werden 284 patiënten (gemiddelde leeftijd 83,2 jaar) gerandomiseerd tussen een behandeling met quetiapine (gemiddeld 96,9 mg/dag), haloperidol (1,9 mg/dag) of placebo. De BPRS en de CGI-SI werden gebruikt als primaire uitkomstmaat. De NPI, Multidimensional Observation Scale for Elderly Subjects en de Physical Self-Maintenance Scale werden als secundaire uitkomstmaten gebruikt. In alle groepen werd een verbetering van de psychose geobserveerd. Verschillen tussen de drie behandelgroepen waren statistisch niet significant. Bij 25,3%, 36,2% en 4,1% van de patiënten in de quetiapine- respectievelijk haloperidol- en placebogroep werd de bijwerking slaperigheid geobserveerd. De prevalentie van parkinsonisme was het hoogst in de haloperidolgroep. De auteurs concludeerden dat alle behandelgroepen een verbetering van de psychose lieten zien. De evidence voor het verbeteren van agitatie bij patiënten in de quetiapine- en haloperidolgroep was inconsistent. Volgens de auteurs werd quetiapine beter verdragen in vergelijking met haloperidol.

In een studie van Zhong et al.<sup>6</sup> werd de effectiviteit en veiligheid van quetiapine bij de behandeling van agitatie bij dementerende ouderen onderzocht. De ouderen werden gerandomiseerd tussen een behandeling met quetiapine 200 mg/dag (n = 117), 100 mg/dag (n = 124) of placebo (n = 92). Het primaire eindpunt was de verandering van de PANSS-Excitement Component (EC). Andere uitkomstmaten waren de CGI-C, respons percentages, de NPI-NH, en de CMAI. De uitkomstmaten voor veiligheid waren de incidentie van bijwerkingen en veranderingen van de MMSE. In vergelijking met placebo werd quetiapine 200 mg/dag geassocieerd met een klinisch grotere verbetering van de PANSS-EC en CGI-C. Deze uitkomstmaten waren niet significant verschillend tussen quetiapine 100 mg/dag en placebo. Op basis van de uitkomstmaten NPI-NH en CMAI waren de drie groepen niet significant verschillend. De incidentie van cerebrovasculaire bijwerkingen, orthostatische hypotensie en vallen waren vergelijkbaar tussen de drie verschillende groepen. Volgens de auteurs suggereren de resultaten dat quetiapine 200 mg/dag effectief en goed verdraagbaar is bij de behandeling van agitatie bij dementerende ouderen.

In een studie van Paleacu et al.<sup>7</sup> werd de effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid van quetiapine in vergelijking met placebo onderzocht. In totaal werden veertig patiënten (gemiddelde leeftijd 82 jaar) geïnccludeerd en gerandomiseerd tussen quetiapine (gemiddeld 200 mg/dag) en placebo. De primaire uitkomstmaten waren de NPI en CGI-C. Secundaire uitkomstmaten waren de MMSE, SAS en AIMS. De CGI-C score was na zes weken significant verminderd in de quetiapinegroep, maar was niet significant verschillend ten opzichte van placebo. De MMSE, SAS en AIMS scores waren niet significant verschillend tussen beide groepen. De auteurs concludeerden dat quetiapine de psychose scores niet significant verminderd.

In een RCT van Schneider et al.<sup>8</sup> (CATIE-AD) werd de effectiviteit van de atypische antipsychotica olanzapine, quetiapine en risperidon bij de behandeling van Alzheimer patiënten met agressie, psychoses of agitatie onderzocht. In totaal werden 421 patiënten met Alzheimer (gemiddelde leeftijd 77,9 jaar) geïnccludeerd en gerandomiseerd tussen olanzapine (gemiddeld 5,5 mg/dag), quetiapine (56,5 mg/dag), risperidon (1 mg) of placebo. De gemiddelde follow-up periode was 36 weken. De belangrijkste uitkomstmaten waren de tijd vanaf initiële behandeling tot het beëindigen van de

## **Quetiapine**      **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

behandeling en het aantal patiënten met een verbetering van de CGI-C na twaalf weken. De tijd tot het beëindigen van de behandeling (vanwege alle redenen) was niet significant verschillend tussen olanzapine (gemiddeld 8,1 weken), quetiapine (5,3 weken), risperidon (7,4 weken) en placebo (8,0 weken). De gemiddelde tijd tot het beëindigen van de behandeling vanwege gebrek aan effectiviteit was significant langer voor olanzapine (22,1 weken) en risperidon (26,1 weken) in vergelijking met quetiapine (9,1 weken) en placebo (9,0 weken). De gemiddelde tijd tot het beëindigen van de behandeling vanwege bijwerkingen of een slechte verdraagbaarheid was significant langer/ gunstiger voor placebo. In totaal beëindigde 24, 16, 18 en 5% van de patiënten de behandeling met respectievelijk olanzapine, quetiapine, risperidon en placebo vanwege een slechte verdraagbaarheid. Bij 32% respectievelijk 26, 29 en 21% van de patiënten in de olanzapine, quetiapine, risperidon- en placebo-groep werd een verbetering van de CGI-C score geobserveerd. De verbetering van de CGI-C score was voor alle behandelgroepen niet significant verschillend.

In een beschrijvende analyse van de CATIE-AD studie werd het effect van de atypische antipsychotica op psychiatrische en gedragssymptomen bij psychotische of geagiteerde Alzheimer patiënten gemeten.<sup>9</sup> In vergelijking met placebo lieten olanzapine en risperidon een grotere verbetering van de NPI-totaal score zien. Risperidon liet tevens op de CGI-C, olanzapine en risperidon op de BPRS hostile suspiciousness factor en risperidon op de BPRS psychosis factor een grotere verbetering zien. Voor olanzapine werd een verslechtering van de BPRS withdrawn depression factor gezien. De auteurs concludeerden dat atypische antipsychotica een aantal klinische symptomen verbeteren, maar het functioneren, de zorgbehoefte of kwaliteit van leven niet leken te verbeteren.

### *Psychoses bij de ziekte van Parkinson*

In een studie van Merims et al.<sup>10</sup> werd de veiligheid en effectiviteit van quetiapine en clozapine bij de behandeling van psychoses bij patiënten met de ziekte van Parkinson geëvalueerd. In totaal werden 27 patiënten geïnccludeerd en gedurende 22 weken behandeld met quetiapine of clozapine. Op basis van de CGI-C score werd geen verschil in effectiviteit tussen clozapine en quetiapine geobserveerd. Clozapine was in vergelijking met quetiapine effectiever (niet significant) in het verminderen van de frequentie van hallucinaties en significant effectiever in het verminderen van wanen. Het gebruik van clozapine werd geassocieerd met een verhoogd risico op leukopenie (n = 1).

In een placebo gecontroleerde studie van Kurlan et al.<sup>11</sup> werd de effectiviteit en veiligheid van quetiapine bij de behandeling van geagiteerde of psychotische patiënten met dementie en parkinsonisme onderzocht. De auteurs concludeerden dat quetiapine goed verdraagbaar was en het parkinsonisme niet werd verergerd.

In een placebo gecontroleerde studie van Ondo et al.<sup>12</sup> werd de effectiviteit van quetiapine bij de behandeling van hallucinaties bij patiënten met de ziekte van Parkinson onderzocht. De auteurs concludeerden dat quetiapine tot 200 mg/dag goed verdraagbaar was en UPDRS scores niet significant verslechterden. Er werd, in vergelijking met placebo, echter geen significante verbetering van de psychose scores geobserveerd.



## **Quetiapine      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

CFH advies: bij de behandeling van acute psychoses heeft haloperidol in een lage dosering (4-10 mg/dag) op basis van effectiviteit en ervaring de voorkeur. Bij chronische beelden wordt op individuele gronden gekozen voor een klassiek antipsychoticum zoals haloperidol of een atypisch antipsychoticum. Quetiapine heeft geen voordelen ten opzichte van de atypische antipsychotica risperidon of olanzapine.

### **Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden

### **Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Niet van toepassing

## **Veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Van de zeer vaak (> 10%) voorkomende bijwerkingen zijn slaperigheid, droge mond, duizeligheid, gewichtstoename, verhoging van serum triglyceriden en totaal cholesterol en verlaging van het HDL voor kwetsbare ouderen het belangrijkste. Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn hyperprolactinemie, meer eetlust, abnormale dromen, nachtmerries, syncope, extrapiramidale stoornissen, wazig zien, asthenie, (orthostatische) hypotensie, tachycardie, dyspepsie, obstipatie, verhoogd bloedglucose en voorbijgaande leukopenie het meest van belang. Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn hyponatriëmie, convulsies, rustloze benen, tardieve dyskinesie, QT-verlenging en trombocytopenie voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang. Zelden (< 0,1%) worden de bijwerkingen veneuze trombo-embolie, en zeer zelden (< 0,01%) diabetes mellitus en rhabdomyolyse gemeld.

#### *Mortaliteit*

In een meta-analyse van Schneider et al.<sup>13</sup> werd de evidence voor een toegenomen risico op mortaliteit bij behandeling van demente patiënten met atypische antipsychotica onderzocht. De auteurs concludeerden dat atypische antipsychotica in vergelijking met placebo mogelijk worden geassocieerd met een toegenomen risico op mortaliteit (OR 1,54; 95% BI 1,06-2,23, p = 0,02, risicoverschil 0,01; 95% BI 0,004-0,02).

#### *Cardiovasculaire bijwerkingen*

In een meta-analyse van Schneider et al.<sup>4</sup> (gemiddelde leeftijd 81 jaar) werden zestien placebo gecontroleerde studies geïnccludeerd en werd de effectiviteit en veiligheid van de atypische antipsychotica aripiprazol, olanzapine, quetiapine en risperidon geanalyseerd. De auteurs

## **Quetiapine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

concludeerden dat bij het gebruik van atypische antipsychotica een significante toename van het aantal cerebrovasculaire bijwerkingen wordt gezien. Het verhoogde risico op cerebrovasculaire bijwerkingen wordt volgens de auteurs voornamelijk door risperidon veroorzaakt. Bij het gebruik van aripiprazol is volgens de auteurs geen verhoogd risico aangetoond.

In een studie van Kleijer et al.<sup>14</sup> werd het risico op cerebrovasculaire events bij antipsychoticagebruikers ouder dan 50 jaar (gemiddelde leeftijd 76 jaar) onderzocht. Er werd een case-control analyse, 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) uitgevoerd. De nadruk werd voornamelijk gelegd op de tijdelijke relatie tussen blootstelling aan antipsychotica en het risico op cerebrovasculaire events. In totaal werden 518 ziekenhuisopnames vanwege een cerebrovasculair event geïdentificeerd. Huidige en recente blootstelling aan antipsychotica werd geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire gebeurtenissen in vergelijking met niet-gebruikers. Huidige en recente blootstelling aan antipsychotica werd in vergelijking met niet-gebruikers geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire events in (OR 1,7 95% BI: 1,4-2,2). Bij antipsychoticumgebruikers was het risico op cerebrovasculaire events in vergelijking met niet-gebruikers in de eerste week vertienvoudigd (OR 9,9, 95% BI: 5,7-17,2). Het risico op cerebrovasculaire events nam met de tijd af en werd bij continue gebruik langer dan drie maanden niet langer geassocieerd met een toegenomen risico in vergelijking met niet-gebruikers (OR 1,0, 95% BI: 0,7-1,3). Chronisch gebruik van antipsychotica werd niet geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire events.

### **Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?**

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteractie: Ja/Ja

- Ritonavir + gecontraïndiceerde middelen
- Efavirenz + 'let op effectiviteit' middelen
- Atazanavir + gecontraïndiceerde middelen
- Etravirine + 'let op effectiviteit' middelen
- Nevirapine + 'let op effectiviteit' middelen
- Quetiapine + CYP3A4-remmers
- Quetiapine + inductoren
- Dopaminerge middelen + antipsychotica

### **Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Diabetes mellitus
- Epilepsie
- Hartfalen
- Hyperlipidemie

## **Quetiapine [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

- Lang QT-intervalsyndroom
- Prostaathyperplasie
- Sjögren
- Veneuze trombo-embolie

### **Farmacokinetische beoordeling**

#### **Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?**

De eliminatiehalfwaardetijd van quetiapine en de actieve metaboliet is ongeveer zeven respectievelijk twaalf uur. De eliminatiehalfwaardetijden zijn verlengd bij ouderen en bij lever- en nierfunctiestoornissen.<sup>15</sup>

#### **Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

Quetiapine wordt hoofdzakelijk door CYP3A4 gemetaboliseerd tot verschillende metabolieten waaronder de actieve metaboliet N-desalkylquetiapine. Verder wordt quetiapine mogelijk in beperkte mate door CYP2D6 gemetaboliseerd. Ongeveer 73% wordt uitgescheiden met de urine en ongeveer 21% met de feces. Minder dan 5% wordt onveranderd uitgescheiden.<sup>15</sup>

Het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP heeft voor quetiapine nog geen doseringsadvies bij verminderde nierfunctie uitgebracht.

#### **Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee

### **Farmacodynamische beoordeling**

#### **Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan de muscarinereceptor)**

Quetiapine kan zeer vaak (> 10%) droge mond, en vaak (1-10%) wazig zien en obstipatie veroorzaken.<sup>16</sup>

#### **Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)**

Quetiapine kan zeer vaak (> 10%) slaperigheid veroorzaken.<sup>16</sup>

#### **Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan $\alpha$ -receptor)**

Quetiapine kan vaak (1-10%) orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>16</sup>

## **Quetiapine** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Quetiapine kan zeer vaak (> 10%) slaperigheid, duizeligheid en vaak (1-10%) extrapiramidale stoornissen, wazig zien en orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>16</sup> Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt.

### **Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Quetiapine kan vaak (1-10%) (orthostatische) hypotensie, tachycardie en soms QT-verlenging veroorzaken.<sup>16</sup>

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)**

Niet bekend

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?**

In een meta-analyse van Schneider et al.<sup>4</sup> werd de effectiviteit en veiligheid van de atypische antipsychotica aripiprazol, olanzapine, quetiapine en risperidon bij patiënten met dementie onderzocht. Zeven van de 15 geïnccludeerde studies rapporteerden MMSE scores. Zes van de zeven studies lieten een grotere verslechtering van de MMSE score bij behandeling met een atypisch antipsychoticum in vergelijking met placebo zien. Slechts in drie van de zes studies was deze verslechtering statistisch significant.

In een studie van Vigen et al.<sup>17</sup> werden de effecten van olanzapine, quetiapine en risperidon op de neuropsychologische functie van 421 Alzheimer patiënten met een psychose of geaggiteerd/agressief gedrag onderzocht. De patiënten werden gerandomiseerd tussen een flexibele dosering olanzapine, quetiapine, risperidon of placebo. Wanneer medicatie niet werkzaam was, kon de medicatie na randomisatie worden vervangen. De patiënten werden gedurende 36 weken gevolgd en om de 12 weken werd de MMSE score en de cognitieve subschaal van de Alzheimer's Disease Assessment Scale bepaald. Bij alle patiënten werd een verslechtering van de cognitie geobserveerd. Deze verslechtering was volgens de auteurs in de antipsychoticagroep groter in vergelijking met de placebogroep. De auteurs concludeerden dat de onderzochte atypische antipsychotica werden geassocieerd met een verslechtering van de cognitieve functie.

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)**

Quetiapine kan zeer vaak (>10%) droge mond, gewichtstoename en vaak (1-10%) meer eetlust, dyspepsie en obstipatie veroorzaken.<sup>16</sup> Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt mogelijk negatief beïnvloeden.

## **Quetiapine** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

### **Ervaring**

#### **Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Nee, quetiapine is niet geregistreerd bij de behandeling van een delier of probleemgedrag bij dementie.

#### **Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?**

Zie paragraaf 3.2

#### **Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?**

Quetiapine is sinds 1997 internationaal in de handel.<sup>16</sup> Er is voldoende ervaring met het gebruik van quetiapine opgedaan.

### **Gebruiksgemak**

#### **Doseringsfrequentie**

1-2 maal per dag

#### **Toedieningsvorm**

Tablet, fijnmalen: ja

Tablet met gereguleerde afgifte, fijnmalen: nee

### **Referenties**

- [1] Ozbolt LB, Paniagua MA, Kaiser RM. Atypical antipsychotics for the treatment of delirious elders. *J Am Med Dir Assoc.* 2008;9:18-28.
- [2] Kim KY, Bader GM, Kotlyar V, et al. Treatment of delirium in older adults with quetiapine. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003; 16: 29-31.
- [3] Sasaki Y, Matsuyama T, Inoue S, et al. A prospective, open-label, flexible-dose study of quetiapine in the treatment of delirium. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1316-1321.
- [4] 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.
- [5] Tariot PN, Schneider L, Katz IR, et al. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 767-776.
- [6] Zhong KX, Tariot PN, Mintzer J, et al. Quetiapine to treat agitation in dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4: 81-93.

## **Quetiapine**      **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

- [7]      Paleacu D, Barak Y, Mirecky I, et al. Quetiapine treatment for behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease patients: a 6-week, double-blind, placebo controlled study.
- [8]      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.
- [9]      Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, et al. Clinical Symptom Responses to Atypical Antipsychotic Medications in Alzheimer's Disease: Phase 1 Outcomes From the CATIE-AD Effectiveness Trial.
- [10]     Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, Giladi N. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2006 November;29(6):331-7.
- [11]     Kurlan R, Cummings J, Raman R, et al. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology* 2007; 68(17): 1356-1363.
- [12]     Ondo WG, Tintner R, Voung KD, et al. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20(8):958-963.
- [13]     Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA.* 2005;294:1934-1943.
- [14]     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.
- [15]     Informatorium Medicamentorum, 2012ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2012.
- [16]     Farmacotherapeutisch Kompas, 2012 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2012.
- [17]     Vigen CLP, Mack WJ, Keefe RSE, et al. Cognitive Effects of Atypical Antipsychotic Medications in Patients with Alzheimer's Disease: Outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 831-839.

### Effectiviteit

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?**

##### *Delier*

In een studie van Han et al.<sup>1</sup> werd de effectiviteit van haloperidol en risperidon vergeleken bij de behandeling van een delier. In totaal werden 28 patiënten geïnccludeerd (gemiddelde leeftijd 66 jaar) en gedurende zeven dagen behandeld met haloperidol of risperidon. De ernst van het delier werd bepaald aan de hand van de MDAS scores. Gedurende de studieperiode werden de MDAS scores voor beide middelen significant verlaagd. Er kon echter geen significant verschil tussen beide middelen worden aangetoond. De gemiddelde tijd tot respons was in de haloperidol- en risperidongroep 4,22 respectievelijk 4,17 dagen. Dit verschil was niet statistisch significant.

In een studie van Parellada et al.<sup>2</sup> werd de effectiviteit en veiligheid van risperidon bij de behandeling van patiënten met een delier beoordeeld. In totaal werden 64 gehospitaliseerde patiënten (gemiddelde leeftijd 67,3 jaar) met een delier geïnccludeerd. De effectiviteit werd bepaald aan de hand van de Trzepacz DRS, de positive subscale of the PANSS, de MMSE en de CGI. De UKU Side Effect Rating Scale werd gebruikt om de veiligheid van risperidon te bepalen. Respons op de behandeling werd gedefinieerd als een reductie van de DRS score tot lager dan 13 punten (binnen 72 uur). In totaal werden 56 patiënten gedurende zeven dagen of minder behandeld. Acht patiënten werden meer dan zeven dagen behandeld. Risperidon (gemiddeld 2,6 mg/dag op dag drie) was effectief bij 90,6% van de patiënten. Alle symptomen, bepaald aan de hand van de verschillende schalen, werden gedurende de behandelperiode van zeven dagen significant verbeterd. Twee patiënten (3,1%) rapporteerden bijwerkingen, maar geen extrapiramidale symptomen. De auteurs concludeerden dat een lage dosering risperidon effectief en veilig was bij de behandeling van gehospitaliseerde patiënten met een delier.

In een review van Ozbolt et al.<sup>3</sup> werd de effectiviteit van verschillende atypische antipsychotica bij de behandeling van ouderen (leeftijd > 65 jaar) met een delier geëvalueerd. De auteurs concludeerden dat risperidon, het meest bestudeerde atypisch antipsychoticum, bij 80-85% van de patiënten in een dosering van 0,5-4 mg effectief was bij de behandeling van een delier. Studies van olanzapine laten responspercentages van 70-76% bij een dosering van 2,5-11,6 mg per dag zien. Voor quetiapine zijn slechts een beperkt aantal studies gepubliceerd. Desondanks lijkt quetiapine volgens de auteurs een veilig en effectief alternatief voor antipsychotica met een hoge potentie (bijv. haloperidol). In vergelijking met haloperidol was de frequentie van bijwerkingen volgens de auteurs aanzienlijk lager bij het gebruik van atypische antipsychotica. In een beperkt aantal studies waarin haloperidol met atypische antipsychotica werd vergeleken, was het percentage extrapiramidale bijwerkingen bij gebruik van haloperidol consequent hoger (additioneel 10-13%). De auteurs concludeerden dat atypische antipsychotica in vergelijking met haloperidol een vergelijkbare effectiviteit en minder extrapiramidale bijwerkingen lieten zien. Volgens de auteurs is de evidence voor werkelijke effectiviteit echter beperkt, omdat er geen dubbelblinde placebo gecontroleerde studies zijn gepubliceerd.

In een studie van Kim et al.<sup>4</sup> werd de effectiviteit van risperidon en olanzapine bij de behandeling van een delier vergeleken. In totaal werden 32 patiënten (leeftijd 36-82 jaar, gemiddelde leeftijd 70 jaar)

## **Risperidon [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

geïnccludeerd en gedurende zeven dagen behandeld met risperidon of olanzapine. Als primaire uitkomstmaat werd de DRS-Revised-98 (DRS-R-98) gebruikt. De verbeteringen van de DRS-R-98 score was op geen enkel moment significant verschillend tussen beide groepen. De responspercentages in de risperidon- en olanzapinegroep waren vergelijkbaar (64,7% respectievelijk 73,3%). In de risperidongroep was het responspercentage bij patiënten > 70 jaar significant lager in vergelijking met patiënten < 70 jaar. In de olanzapinegroep waren deze responspercentages vergelijkbaar. De auteurs concludeerden dat risperidon en olanzapine effectief waren in het verminderen van de symptomen bij een delier.

### *Probleemgedrag bij dementie*

In een systematische review van Maher et al.<sup>5</sup> werd de effectiviteit en veiligheid van off-label gebruik van atypische antipsychotica onderzocht. In totaal werden 14 placebo gecontroleerde 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.

In een review van Ballard et al.<sup>6</sup> werden negen placebo gecontroleerde 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 verbeteren van psychoses bij patiënten met dementie. De incidentie van ernstige cerebrovasculaire events (inclusief beroerte), extrapiramidale bijwerkingen en andere ongunstige uitkomstmaten was significant groter. Ook het aantal patiënten dat vroegtijdig met de behandeling is gestopt, was voor zowel risperidon (2 mg) en olanzapine (5-10 mg) significant toegenomen. De auteurs concludeerden dat ondanks het bescheiden effect van risperidon en olanzapine, deze middelen niet routinematig bij de behandeling van demente patiënten met agressie of psychoses gebruikt moeten worden. Dit vanwege een significant toegenomen incidentie van bijwerkingen.

In een meta-analyse van Ballard et al.<sup>7</sup> werd de effectiviteit en veiligheid 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 evidence die het lange termijn gebruik van antipsychotica bij probleemgedrag bij dementie ondersteunt. Daarnaast liet deze meta-analyse zien dat het gebruik van antipsychotica werd geassocieerd met beroertes en een toegenomen mortaliteit.

In een meta-analyse van Schneider et al.<sup>8</sup> (gemiddelde leeftijd 81 jaar) werden zestien placebo gecontroleerde studies geïnccludeerd en werd de effectiviteit en veiligheid van de atypische antipsychotica aripiprazol, olanzapine, quetiapine en risperidon geanalyseerd. De auteurs



## **Risperidon [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

concludeerden dat risperidon en aripiprazol effectief waren in het verminderen van agressie, agitatie en psychoses bij patiënten met dementie. Olanzapine was niet significant effectief in vergelijking met placebo. De effectiviteitstudies voor quetiapine waren onderling niet vergelijkbaar waardoor geen conclusie kon worden getrokken.

In een systematische review van Zuidema et al.<sup>9</sup> 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. De meest voorkomende bijwerkingen waren extrapiramidale bijwerkingen en slaperigheid. Deze bijwerkingen werden minder frequent gezien bij risperidon in lage dosering in vergelijking met haloperidol of olanzapine. Risperidon en olanzapine werden in twee studies geassocieerd met een groter risico op cerebrovasculaire effecten.

In een RCT van Schneider et al.<sup>10</sup> (CATIE-AD) werd de effectiviteit van de atypische antipsychotica olanzapine, quetiapine en risperidon bij de behandeling van Alzheimer patiënten met agressie, psychoses of agitatie onderzocht. In totaal werden 421 patiënten met Alzheimer (gemiddelde leeftijd 77,9 jaar) geïnccludeerd en gerandomiseerd tussen olanzapine (gemiddeld 5,5 mg/dag), quetiapine (56,5 mg/dag), risperidon (1 mg/dag) of placebo. De gemiddelde follow-up periode was 36 weken. De belangrijkste uitkomstmaten waren de tijd vanaf initiële behandeling tot het beëindigen van de behandeling en het aantal patiënten met een verbetering van de CGI-C na twaalf weken. De tijd tot het beëindigen van de behandeling (vanwege alle redenen) was niet significant verschillend tussen olanzapine (gemiddeld 8,1 weken), quetiapine (5,3 weken), risperidon (7,4 weken) en placebo (8,0 weken). De gemiddelde tijd tot het beëindigen van de behandeling vanwege gebrek aan effectiviteit was significant langer voor olanzapine (22,1 weken) en risperidon (26,1 weken) in vergelijking met quetiapine (9,1 weken) en placebo (9,0 weken). De gemiddelde tijd tot het beëindigen van de behandeling vanwege bijwerkingen of een slechte verdraagbaarheid was significant langer/ gunstiger voor placebo. In totaal beëindigden 24, 16, 18 en 5% van de patiënten de behandeling met respectievelijk olanzapine, quetiapine, risperidon en placebo vanwege een slechte verdraagbaarheid. Bij 32% respectievelijk 26, 29 en 21% van de patiënten in de olanzapine, quetiapine, risperidon- en placebogroep werd een verbetering van de CGI-C score geobserveerd. De verbetering van de CGI-C score was voor alle behandelgroepen niet significant verschillend.

In een beschrijvende analyse van de CATIE-AD studie werden de effecten van de atypische antipsychotica op psychiatrische en gedragssymptomen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer en een psychose of geagiteerd gedrag gemeten.<sup>11</sup> In vergelijking met placebo lieten olanzapine en risperidon een grotere verbetering van de NPI-totaal score zien. Risperidon liet tevens op de CGI-C, olanzapine en risperidon op de BPRS hostile suspiciousness factor en risperidon op de BPRS psychosis factor een grotere verbetering zien. Voor olanzapine werd een verslechtering van de BPRS withdrawn depression factor gezien. De auteurs concludeerden dat atypische antipsychotica een aantal klinische symptomen verbeteren, maar het functioneren, de zorgbehoefte of kwaliteit van leven niet lijken te verbeteren.

## **Risperidon** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Kurz et al.<sup>12</sup> onderzochten in een open-label studie hoe de gunstige effecten van risperidon zich vertalen naar de klinische praktijk. In totaal werden 4499 patiënten geïnccludeerd voor de veiligheidsevaluatie. 7,7% van de patiënten rapporteerden in totaal 422 ongewenste effecten, waaronder onvoldoende effectiviteit (2,6%), extrapiramidale symptomen (0,89%), verergering van psychiatrische symptomen (0,73%), sedatie (0,56%), gastro-intestinale bijwerkingen (0,49%), cardiovasculaire klachten (0,38%) en cerebrovasculaire bijwerkingen (0,36%). Van de 4499 patiënten voldeden 3909 patiënten aan de inclusiecriteria dementie, BPSD en een leeftijd  $\geq$  65 jaar. Deze patiënten werden tevens geïnccludeerd voor de effectiviteitsanalyse. De ernst van de symptomen werd gedurende de studieperiode (acht weken) door de arts aan de hand van een vijfpuntsschaal bepaald. Aan het einde van de studieperiode liet risperidon (gemiddelde einddosering 1,6 mg/dag) een significante verbetering van de symptomen agressie, agitatie, ontregeling van het slaap-waakritme, sociale terugtrekking, achterdocht en wanen zien. De effectiviteit van de behandeling werd bepaald aan de hand van een vierpuntsschaal. Volgens de artsen en verzorgers liet 90% van de patiënten na acht weken een verbetering zien. De auteurs concludeerden dat risperidon een effectief en goed verdraagbaar geneesmiddel was bij de behandeling van BSPD in de algemene klinische praktijk. Een meta-analyse van Katz et al.<sup>13</sup> naar de effectiviteit en veiligheid van risperidon bij de behandeling van psychotische symptomen bij de ziekte van Alzheimer, beschrijft de gepoolde resultaten van vier placebo gecontroleerde studies (n = 941). De effectiviteit van de behandeling werd gemeten aan de hand van de Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (BEHAVE-AD) Psychosis subscale 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 meer ernstige symptomen. De bijwerkingen slaperigheid en extrapiramidale stoornissen werden in de risperidongroep significant vaker gerapporteerd in vergelijking met de placebogroep. Het risico op cerebrovasculaire bijwerkingen en mortaliteit door alle oorzaken was groter in de risperidongroep, maar dit verschil was niet statistisch significant. De auteurs concludeerden dat risperidon in vergelijking met placebo effectief was bij de behandeling van psychotische symptomen bij de ziekte van Alzheimer.

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

CFH advies: bij de behandeling van acute psychoses heeft haloperidol in een lage dosering (4-10 mg/dag) op basis van effectiviteit en ervaring de voorkeur. Bij chronische beelden wordt op individuele gronden gekozen voor een klassiek antipsychoticum zoals haloperidol of een atypisch antipsychoticum zoals risperidon. Risperidon is nog niet beoordeeld voor aanhoudende agressie bij de ziekte van Alzheimer.

#### *Delier*

In een review van Lonergan werden drie studies gevonden waarin haloperidol met risperidon, olanzapine en placebo bij de behandeling van delier is vergeleken.<sup>14</sup> De verlaging van delirium scores was niet significant verschillend wanneer een lage dosering haloperidol (< 3,0 mg per dag) met de

## **Risperidon      ['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

atypische antipsychotica olanzapine en risperidon werden vergeleken. Ook de incidentie van bijwerkingen was vergelijkbaar. In één van de studies werd een hoge dosering haloperidol (> 4,5 mg/dag) geassocieerd met een toegenomen incidentie van extrapiramidale bijwerkingen in vergelijking met olanzapine. Er werden geen vergelijkende studies tussen quetiapine en haloperidol gevonden. De auteurs concludeerden dat de effectiviteit en het bijwerkingenprofiel van haloperidol in lage dosering vergelijkbaar is met de atypische antipsychotica olanzapine en risperidon bij de behandeling van een delier. Hoge doseringen haloperidol werden geassocieerd met een grotere incidentie van bijwerkingen, voornamelijk parkinsonisme, in vergelijking met de atypische antipsychotica. In verschillende systematische reviews concludeerden de auteurs dat de evidence voor het gebruik van antipsychotica bij de behandeling van een delier beperkt is.<sup>15,16</sup> Toch zijn er volgens de auteurs aanwijzingen dat atypische antipsychotica even effectief zijn als haloperidol.

### **Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

In een systematische review van Zuidema et al.<sup>9</sup> liep het percentage responders in de geïnccludeerde studies uiteen van 30-70% in de interventiegroep en 30-66% in de placebogroep. In zes studies werden de responders niet gedefinieerd en in twee studies was het aantal responders op haloperidol, risperidon of olanzapine niet groter dan op placebo. In de overige studies bleek het aantal responders op gebruikelijke doseringen antipsychotica groter dan op placebo met NNT's voor haloperidol 2-6, risperidon 6-8 en olanzapine 3-5. In de enige directe vergelijking tussen atypische en klassieke antipsychotica gaf risperidon volgens de auteurs geen statistisch significant groter aantal responders dan haloperidol.

### **Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Niet van toepassing

## **Veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen, deze worden waar mogelijk vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Van de zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen zijn parkinsonisme, hoofdpijn en van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn gewichtstoename, extrapiramidale verschijnselen (tremor, dyskinesie, dystonie, acathisie), slaperigheid, sedatie, duizeligheid, wazig zien, dyspneu, maag-darmklachten, droge mond, rug- en gewrichtspijn, luchtweg-, urineweginfectie, koorts vermoeidheid, perifeer oedeem, asthenie, tachycardie, agitatie, angst, en slaapstoornis het meest belangrijk. Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn abnormaal ECG, verlengd QT-interval, AV- en bundeltakblok, boezemfibrilleren, sinustachycardie, palpitaties, diabetes mellitus, hyperglycemie, anemie, trombocytopenie, CVA, TIA, tardieve dyskinesie, slikstoornis, gastritis, (fecale) incontinentie, spierzwakte en orthostatistische) hypotensie voor de kwetsbare oude patiënt van belang.

Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP is bij demente ouderen een drievoudig verhoogd risico op cerebrovasculaire bijwerkingen (CVA en TIA) gevonden. Bij gemengde en vasculaire

## **Risperidon** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

dementie is het risico op een CVA hoger dan bij de ziekte van Alzheimer. Verder is bij demente ouderen een niet significante stijging van de algemene mortaliteit gevonden.<sup>17</sup>

In een studie van de Deyn et al.<sup>18</sup> werd de effectiviteit en verdraagbaarheid van risperidon onderzocht in vergelijking met placebo en haloperidol (alleen verdraagbaarheid). In totaal werden 344 patiënten gerandomiseerd tussen risperidon, haloperidol of placebo. De verdraagbaarheid werd onderzocht aan de hand van de Extrapyramidal Symptom Rating Scale, Functional Assessment Staging, MMSE, de mate van sedatie en de incidentie van bijwerkingen. De gemiddelde dagdosering van risperidon en haloperidol aan het einde van de studieperiode (13 weken) was 1,1 mg respectievelijk 1,2 mg. De extrapyramidale symptomen waren qua ernst in de risperidongroep niet significant verschillend in vergelijking met placebo, maar minder ernstig in vergelijking met haloperidol. De auteurs concludeerden dat risperidon in lage dosering (1,1 mg/dag) goed verdraagbaar was bij de behandeling van demente ouderen met probleemgedrag.

### *Mortaliteit*

In een meta-analyse van Schneider et al.<sup>19</sup> werd de evidence voor een toegenomen risico op mortaliteit bij behandeling van demente patiënten met atypische antipsychotica onderzocht. De auteurs concludeerden dat atypische antipsychotica in vergelijking met placebo mogelijk worden geassocieerd met een toegenomen risico op mortaliteit (OR 1,54; 95% BI 1,06-2,23,  $p = 0,02$ , risicoverschil 0,01; 95% BI 0,004-0,02).

In een meta-analyse van Haupt et al.<sup>20</sup> werden 172 patiënten uit zes verschillende studies geïnccludeerd. In de risperidon- respectievelijk placebogroep trad de uitkomstmaat mortaliteit bij 4,0% en 3,1% van de patiënten op (relatieve risico 1,21; 95% BI: 0,71-2,06). Er werd geen relatie gevonden tussen de uitkomstmaat mortaliteit en de dosering van risperidon. De auteurs concludeerden dat risperidon in vergelijking met placebo werd geassocieerd met een niet significant toegenomen risico op mortaliteit.

SPC tekst: “In een meta-analyse van 17 gecontroleerde studies met atypische antipsychotica, waaronder risperidon was de mortaliteit bij oude patiënten met dementie die werden behandeld met atypische antipsychotica verhoogd in vergelijking met placebo. In placebogecontroleerde studies met oraal risperidon in deze populatie bedroeg de incidentie van de mortaliteit 4,0% bij patiënten behandeld met risperidon, tegenover 3,1% bij patiënten behandeld met placebo. De odds-ratio was 1,21 (95% BI: 0,7-2,1). De gemiddelde leeftijd van de patiënten die overleden was 86 jaar (bereik 67-100). Uit gegevens van twee grote observationele onderzoeken is gebleken dat bij ouderen met dementie die met klassieke antipsychotica worden behandeld eveneens een licht verhoogd risico op overlijden bestaat in vergelijking tot ouderen die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een goed onderbouwde schatting te geven van de precieze omvang van het risico; de oorzaak van dit toegenomen risico is niet bekend. Het is niet duidelijk in hoeverre de bevindingen van verhoogde mortaliteit in observationele studies kunnen worden toegeschreven aan het antipsychoticum, en niet aan bepaalde kenmerken van de patiënten”.

## **Risperidon** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

### *Cardiovasculaire bijwerkingen*

In een meta-analyse van Schneider et al.<sup>8</sup> (gemiddelde leeftijd 81 jaar) werden zestien placebo gecontroleerde studies geïnccludeerd en werd de effectiviteit en veiligheid van de atypische antipsychotica aripiprazol, olanzapine, quetiapine en risperidon geanalyseerd. De auteurs concludeerden dat het gebruik van atypische antipsychotica wordt geassocieerd met 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.

In een vergelijkende studie van Barnett et al.<sup>21</sup> werden 14.029 antipsychotica gebruikers (leeftijd > 65 jaar) met Alzheimer of vasculaire dementie geïnccludeerd en gedurende 18 maanden geobserveerd. Het risico op cerebrovasculaire gebeurtenissen was niet significant verschillend tussen patiënten behandeld met klassieke antipsychotica, atypische antipsychotica of patiënten zonder behandeling. De auteurs concludeerden dat het risico op een ziekenhuisopname ten gevolge van een cerebrovasculaire gebeurtenis bij patiënten behandeld met antipsychotica niet is verhoogd.

In een retrospectieve cohort studie van Gill et al.<sup>22</sup> werden 32.741 patiënten met dementie (leeftijd ≥ 65 jaar) geïnccludeerd. De auteurs concludeerden dat patiënten behandeld met een atypische antipsychoticum (n = 17.845) geen significant toegenomen risico op een ischaemische beroerte lieten zien in vergelijking met patiënten behandeld met een klassiek antipsychoticum (n = 14.865) (HR 1,01; 95% BI 0,81-1,26).

In een retrospectieve cohort studie van Herrmann et al.<sup>23</sup> werd de associatie tussen beroertes en het gebruik van atypische antipsychotica onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar. In totaal werden 1.015 patiënten behandeld met klassieke antipsychotica, 6.964 patiënten met risperidon en 3.421 patiënten met olanzapine. Volgens de auteurs werden olanzapine (RR 1,1; 95% BI 0,5-2,3) en risperidon (RR 1,4; 95% BI 0,7-2,8) in vergelijking met klassieke antipsychotica niet geassocieerd met een statistisch significant toegenomen risico op beroerte.

In een studie van Kleijer et al.<sup>24</sup> werd het risico op cerebrovasculaire events bij antipsychoticagebruikers ouder dan 50 jaar (gemiddelde leeftijd 76 jaar) onderzocht. Er werd een case-control analyse, 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) uitgevoerd. De nadruk werd voornamelijk gelegd op de tijdelijke relatie tussen blootstelling aan antipsychotica en het risico op cerebrovasculaire events. In totaal werden 518 ziekenhuisopnames vanwege een cerebrovasculair event geïdentificeerd. Huidige en recente blootstelling aan antipsychotica werd geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire gebeurtenissen in vergelijking met niet-gebruikers. Huidige en recente blootstelling aan antipsychotica werd in vergelijking met niet-gebruikers geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire events in (OR 1,7 95% BI: 1,4-2,2). Bij antipsychoticumgebruikers was het risico op cerebrovasculaire events in vergelijking met niet-gebruikers in de eerste week vertienvoudigd (OR 9,9, 95% BI: 5,7-17,2). Het risico op cerebrovasculaire events nam met de tijd af en werd bij continue gebruik langer dan drie maanden niet langer geassocieerd met een toegenomen risico in vergelijking met niet-gebruikers (OR 1,0, 95% BI:

## **Risperidon** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

0,7-1,3). Chronisch gebruik van antipsychotica werd niet geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire events.

### **Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico's opleveren?**

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteractie: Ja/Ja

- Ritonavir + ‘let op’ middelen
- Evafirenz + ‘let op effectiviteit’ middelen
- Etravirine + ‘let op effectiviteit’ middelen
- Nevirapine + ‘let op effectiviteit’ middelen
- Dopaminerge middelen + antipsychotica
- Risperidon + inductoren

### **Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Diabetes mellitus
- Epilepsie
- Hartfalen
- Hyperlipidemie
- Lang QT-intervalsyndroom
- Parkinson
- Prostaathyperplasie
- Sjögren
- Veneuze trombo-embolie

## **Farmacokinetische beoordeling**

### **Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?**

Risperidon heeft een halfwaardetijd van ongeveer drie uur. De halfwaardetijd van de actieve metaboliet 9-hydroxyrisperidon is ongeveer 24 uur. Bij ouderen en bij nierfunctiestoornissen is de halfwaardetijd van risperidon en de actieve metaboliet verlengd.<sup>25-27</sup>

### **Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

Risperidon wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door CYP2D6 in de actieve metaboliet 9-hydroxyrisperidon. Daarnaast wordt risperidon gedeeltelijk gemetaboliseerd via N-dealkylering. Na ongeveer één week is ongeveer 70% via de urine uitgescheiden, waarvan 35-45% in de vorm van risperidon en 9-hydroxyrisperidon en het overige deel in de vorm van inactieve metabolieten. Ongeveer 14% wordt via de feces uitgescheiden.<sup>25</sup>

Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP nemen de halfwaardetijd en de AUC van risperidon bij een verminderde nierfunctie toe. Hierdoor is het risico op bijwerkingen verhoogd.

## **Risperidon** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

Geadviseerd wordt om bij creatinineklaring tussen de 10 en 50 ml/min de normale aanvangsdosering met 50% te verlagen en vervolgens te doseren op geleide van effect en bijwerkingen. Bij een creatinineklaring < 10 ml/min kan een algemeen advies niet worden gegeven.<sup>25</sup>

### **Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee

## **Farmacodynamische beoordeling**

### **Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan de muscarinereceptor)**

Risperidon kan vaak (1-10%) slaperigheid, sedatie, wazig zien, maag-darmklachten en een droge mond veroorzaken.<sup>17</sup>

### **Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)**

Risperidon kan vaak (1-10%) sedatie en slaperigheid veroorzaken.<sup>17</sup>

### **Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan $\alpha$ -receptor)**

Risperidon kan soms (0,1-1%) orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>17</sup>

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Risperidon kan vaak (1-10%) extrapiramidale verschijnselen, sedatie, duizeligheid, wazig zien en soms (0,1-1%) orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>17</sup> Deze bijwerkingen kunnen de motoriek en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

In een systematische review van Zuidema et al.<sup>9</sup> concludeerden de auteurs dat zowel haloperidol, olanzapine als risperidon extrapiramidale bijwerkingen veroorzaakten, met grote overlap tussen de NNH's van de drie middelen (haloperidol 4-9, olanzapine 6-15 en risperidon 7-13). Alleen risperidon 1 mg/dag gaf niet meer extrapiramidale bijwerkingen in vergelijking met placebo, maar haloperidol in een dosering van 1,2 en 1,8 mg en olanzapine wel. In één studie werd bij het gebruik van risperidon 1 mg de bijwerking loopstoornissen meer gerapporteerd in vergelijking met placebo. Risperidon 1 mg/dag gaf minder somnolentie in vergelijking olanzapine (NNH risperidon 10-13, olanzapine 3-7). Bij directe vergelijking tussen risperidon en haloperidol was er geen statistisch significant verschil tussen de NNH's van risperidon en haloperidol voor zowel extrapiramidale bijwerkingen als somnolentie.

### **Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Risperidon kan soms (0,1-1%) een abnormaal ECG, verlengd QT-interval, AV- en bundeltakblok, boezemfibrilleren, sinusbradycardie, palpataties, hypotensie, CVA en TIA veroorzaken.<sup>17</sup>

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)**

Niet bekend

## **Risperidon** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?**

In een meta-analyse van Schneider et al.<sup>8</sup> werd de effectiviteit en veiligheid van de atypische antipsychotica aripiprazol, olanzapine, quetiapine en risperidon bij patiënten met dementie onderzocht. Zeven van de 16 geïncludeerde studies rapporteerden MMSE scores. Zes van de zeven studies lieten een grotere verslechtering van de MMSE score bij behandeling met een atypisch antipsychoticum in vergelijking met placebo zien. Slechts in drie van de zes studies was deze verslechtering statistisch significant.

In een RCT van de Deyn et al.<sup>18</sup> werden 344 demente ouderen gerandomiseerd tussen risperidon, haloperidol of placebo. De cognitieve functie van de patiënten werd gemeten aan de hand van de MMSE score. Volgens de auteurs lieten dat de patiënten in de risperidongroep op basis van de MMSE score geen cognitieve achteruitgang zien.

In een studie van Vigen et al.<sup>28</sup> werden de effecten van olanzapine, quetiapine en risperidon op de neuropsychologische functie van 421 Alzheimer patiënten met een psychose of geagiteerd/agressief gedrag onderzocht. De patiënten werden gerandomiseerd tussen een flexibele dosering olanzapine, quetiapine, risperidon of placebo. Wanneer medicatie niet werkzaam was, kon de medicatie na randomisatie worden vervangen. De patiënten werden gedurende 36 weken gevolgd en om de 12 weken werd de MMSE score en de cognitieve subschaal van de Alzheimer’s Disease Assessment Scale bepaald. Bij alle patiënten werd een verslechtering van de cognitie geobserveerd. Deze verslechtering was volgens de auteurs in de antipsychoticagroep groter in vergelijking met de placebogroep. De auteurs concludeerden dat de onderzochte atypische antipsychotica werden geassocieerd met een verslechtering van de cognitieve functie.

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)**

Risperidon kan vaak (1-10%) maag-darmklachten, droge mond, veranderde eetlust, gewichtstoename en soms (0,1-1%) slikstoornissen veroorzaken.<sup>17</sup> Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt.

## **Ervaring**

### **Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Risperidon is geregistreerd bij de kortdurende behandeling van aanhoudende agressie bij matige tot ernstige ziekte van Alzheimer, maar niet bij de behandeling van een delier of probleemgedrag bij dementie in het algemeen.



## **Risperidon** [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]

### **Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?**

Het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP ontraadt de toepassing van risperidon bij demente patiënten met een anamnese van CVA of TIA, hypertensie of diabetes vanwege een verhoogd risico op sterfte en op cerebrovasculaire bijwerkingen. Zie verder paragraaf 3.2

### **Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?**

Risperidon is sinds 1993 internationaal in de handel.<sup>14</sup> Er is met het gebruik van risperidon voldoende ervaring opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

1-2 maal per dag

Geadviseerd wordt om bij ouderen aanvankelijk te starten met 0,5 mg 2 maal daags en indien nodig individueel te verhogen met stappen van 0,5 mg 2 maal daags tot 1-2 mg 2 maal daags.

### **Toedieningsvorm**

Tabletten omhuld, fijnmalen; nee

Orodispergeerbare tabletten

Drank

Poeder voor injectie

## **Referenties**

- [1] Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 2004;45:297-301.
- [2] Parellada E, Baeza I, de PJ, Martinez G. Risperidone in the treatment of patients with delirium. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:348-353.
- [3] Ozbolt LB, Paniagua MA, Kaiser RM. Atypical antipsychotics for the treatment of delirious elders. *J Am Med Dir Assoc*. 2008;9:18-28.
- [4] Kim KY, Bader GM, Kotlyar V, et al. Treatment of delirium in older adults with quetiapine. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003; 16: 29-31.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Ballard C, Howard R. Neuroleptic Drugs in dementia: benefits and harm. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(6):492-500.

## **Risperidon**      **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, et al. Clinical Symptom Responses to Atypical Antipsychotic Medications in Alzheimer's Disease: Phase 1 Outcomes From the CATIE-AD Effectiveness Trial. *Am J Psychiatry* 2008; 165:844-854.
- [12] Kurz A, Schwalen S, Schnitt A. Effects of risperidone on behavioral and psychological symptoms associated with dementia in clinical practice. *International Psychogeriatrics*. 2005;17:605-616.
- [13] 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.
- [14] Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD005594.
- [15] Rea RS, Battistone S, Fong JJ, Devlin JW. Atypical antipsychotics versus haloperidol for treatment of delirium in acutely ill patients. *Pharmacotherapy*. 2007;27:588-594.
- [16] Seitz DP, Gill SS, van Zyl LT. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:11-21.
- [17] Farmacotherapeutisch Kompas, 2012 ed. Amstelveen: het College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2012.
- [18] De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology*. 1999;53:946-955.
- [19] Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005 October 19;294(15):1934-43.
- [20] Haupt M, Cruz-Jentoft A, Jeste D. Mortality in elderly dementia patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26:566-570.
- [21] Barnett MJ, Wehring H, Perry PJ. Comparison of risk of cerebrovascular events in an elderly VA population with dementia between antipsychotic and nonantipsychotic users. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:595-601.
- [22] Gill SS, Rochon PA, Herrmann N et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2005;330:445.
- [23] Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1113-1115.

## **Risperidon**      **['geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt']**

- [24] 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.
- [25] Informatorium Medicamentorum, 2012ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2012.
- [26] Aichhorn W, Weiss U, Marksteiner J et al. Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol*. 2005;19:395-401.
- [27] Snoeck E, Van PA, Sack M et al. Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995;122:223-229.
- [28] Vigen CLP, Mack WJ, Keefe RSE, et al. Cognitive Effects of Atypical Antipsychotic Medications in Patients with Alzheimer's Disease: Outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 831-839.

## **Zuclopentixol [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

### **Effectiviteit**

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij de kwetsbare oude patiënt?**

##### *Delier*

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen zuclopentixol en haloperidol bij de behandeling van kwetsbare ouderen met een delier.

##### *Probleemgedrag bij dementie*

In een studie van Göttestam et al.<sup>1</sup> werd de effectiviteit van haloperidol en zuclopentixol bij de behandeling van dementerende ouderen vergeleken. Gedurende acht weken werden 47 ouderen behandeld met 0,5 mg haloperidol of 5 mg zuclopentixol. De effectiviteit werd bepaald aan de hand van de Gottfries-Cronholm en Crichton scale en de CGI in week -3, 0, 1, 2, 4 en 8. Op basis van de Gottfries-Cronholm scale werden vanaf week 0 in beide groepen weinig significante veranderingen geobserveerd. In de haloperidolgroep werd in week 1 en 8 een significante verslechtering geobserveerd. Het enige significante verschil tussen de haloperidol- en zuclopentixolgroep was de meer positieve beïnvloeding van motorische activiteit bij behandeling met zuclopentixol.

In een studie van Nygaard et al.<sup>2</sup> werd de effectiviteit van zuclopentixol bij de behandeling van 73 gehospitaliseerde ouderen met probleemgedrag bij dementie onderzocht. De patiënten werden gerandomiseerd tussen een behandeling van vier weken met 2 mg, 4 mg, 6 mg zuclopentixol of met een dosering welke kon variëren tussen de 4 en 20 mg/dag. Het resultaat van de symptoom evaluatie liet een significante verbetering in alle groepen, met uitzondering van de patiënten behandeld met 2 mg/dag, zien. De grootste verbetering werd gezien op agressief gedrag, onrust/agitatie, slaapstoornissen en roepen.

#### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

CFH advies: bij de behandeling van acute psychoses heeft haloperidol in een lage dosering (4-10 mg/dag) op basis van effectiviteit en ervaring de voorkeur. Bij chronische beelden wordt op individuele gronden gekozen voor een klassiek antipsychoticum zoals haloperidol of een atypisch antipsychoticum.

#### **Wat is de number needed to treat bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Geen relevante gegevens gevonden

#### **Wat is de time until benefit bij toepassing bij de kwetsbare oude patiënt?**

Niet van toepassing

## Veiligheid

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

Van de zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen zijn extrapiramidale stoornissen, akathisie, hyperkinesie, tremor, slaperigheid, duizeligheid, droge mond, asthenie, slapeloosheid en depressie het meest belangrijk voor de kwetsbare oude patiënt. Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn gewichtsverandering, tachycardie, hartkloppingen, hypokinesie, dystonie, amnesie, tardieve dyskinesie, loopstoornissen, oogaccommodatiestoornissen, obstipatie, misselijkheid, braken, diarree, dysurie, verminderde eetlust, (orthostatische) hypotensie, angst, agitatie, abnormaal dromen, hallucinaties en verwardheid het belangrijkste.

### *Cerebrovasculaire bijwerkingen*

In een studie van Kleijer et al.<sup>3</sup> werd het risico op cerebrovasculaire events bij antipsychoticagebruikers ouder dan 50 jaar (gemiddelde leeftijd 76 jaar) onderzocht. Er werd een case-control analyse, 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) uitgevoerd. De nadruk werd voornamelijk gelegd op de tijdelijke relatie tussen blootstelling aan antipsychotica en het risico op cerebrovasculaire events. In totaal werden 518 ziekenhuisopnames vanwege een cerebrovasculair event geïdentificeerd. Huidige en recente blootstelling aan antipsychotica werd geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire gebeurtenissen in vergelijking met niet-gebruikers. Huidige en recente blootstelling aan antipsychotica werd in vergelijking met niet-gebruikers geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire events in (OR 1,7 95% BI: 1,4-2,2). Bij antipsychoticumgebruikers was het risico op cerebrovasculaire events in vergelijking met niet-gebruikers in de eerste week vertienvoudigd (OR 9,9, 95% BI: 5,7-17,2). Het risico op cerebrovasculaire events nam met de tijd af en werd bij continue gebruik langer dan drie maanden niet langer geassocieerd met een toegenomen risico in vergelijking met niet-gebruikers (OR 1,0, 95% BI: 0,7-1,3). Chronisch gebruik van antipsychotica werd niet geassocieerd met een toegenomen risico op cerebrovasculaire events.

### *Mortaliteit*

SPC tekst: “Uit gegevens uit twee grote observationele onderzoeken is gebleken dat bij ouderen met dementie die met antipsychotica worden behandeld een licht verhoogd risico op overlijden bestaat in vergelijking tot ouderen die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een goed onderbouwde schatting te geven van de precieze omvang van het risico; de oorzaak van dit toegenomen risico is niet bekend”.

## **Zuclopetixol [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

**Welke belangrijke geneesmiddelinteracties zijn te verwachten die bij kwetsbare ouderen extra risico’s opleveren?**

KNMP Kennisbank Geneesmiddelinteractie: Ja/Ja

- Dopaminerge middelen + antipsychotica

**Zijn er belangrijke contra-indicaties?**

KNMP Kennisbank Contra-indicaties: Ja/Ja

- Hartfalen
- Parkinson
- Prostaathyperplasie
- Sjögren
- Veneuze trombo-embolie

## **Farmacokinetische beoordeling**

**Geeft een eventuele aanwezige lange halfwaardetijd aanleiding tot accumulatie?**

De eliminatiehalfwaardetijden van zuclopetixoldihydrochloride (druppels, tablet), -acetaat (injectievloeistof, gewoon preparaat) en -decanoaat (injectievloeistof, depot-preparaat) zijn respectievelijk 20 uur, 32 uur en 19 dagen.<sup>4</sup>

**Is de eliminatie van het geneesmiddel afhankelijk van de nierfunctie?**

Zuclopetixol wordt door CYP2D6 grotendeels omgezet in inactieve metabolieten en voornamelijk uitgescheiden met de feces en voor een klein deel met de urine. Ongeveer 0,1% wordt onveranderd met de urine uitgescheiden.<sup>4</sup>

Het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP heeft voor zuclopetixol geen doseringsadvies bij een verminderde nierfunctie uitgebracht.

**Heeft het geneesmiddel een smalle therapeutische breedte?**

Nee

## **Farmacodynamische beoordeling**

**Heeft het geneesmiddel anticholinerge effecten (o.a. binding aan de muscarinereceptor)**

Zuclopetixol kan zeer vaak (>10%) slaperigheid, droge mond en vaak (1-10%) obstipatie, oogaccommodatiestoornissen, hartkloppingen, obstipatie, agitatie, hallucinaties en verwardheid veroorzaken.<sup>4</sup>

**Heeft het geneesmiddel sedatieve effecten (o.a. binding aan histaminereceptor)**

Zuclopetixol kan zeer vaak (>10%) slaperigheid veroorzaken.<sup>4</sup>

## **Zuclopentixol [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

### **Heeft het geneesmiddel orthostatische effecten (o.a. binding aan $\alpha$ -receptor)**

Zuclopentixol kan vaak (1-10%) orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>4</sup>

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de motoriek? (o.a. binding aan de D<sub>2</sub>-receptor; achteruitgang van mobiliteit, valrisico en fractuurincidentie)**

Zuclopentixol kan zeer vaak (>10%) extrapiramidale stoornissen, slaperigheid, duizeligheid en vaak (1-10%) oogaccommodatiestoornissen, loopstoornissen en orthostatische hypotensie veroorzaken.<sup>4</sup> Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt.

### **Heeft het geneesmiddel cardiovasculaire bijwerkingen?**

Zuclopentixol kan vaak (1-10%) tachycardie, hartkloppingen en (orthostatische) hypotensie veroorzaken.<sup>4</sup>

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de hemostase? (bloedingsrisico)**

Niet bekend

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de cognitie?**

Zuclopentixol kan zeer vaak (>10%) depressie en vaak (1-10%) agitatie, hallucinaties en verwardheid veroorzaken.<sup>4</sup> Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

### **Heeft het geneesmiddel invloed op de voedselinname? (remming van hongergevoel, smaakverandering, maagbezwaren?)**

Zuclopentixol kan zeer vaak (>10%) droge mond en vaak (1-10%) obstipatie, misselijkheid, braken, diarree en verminderde eetlust veroorzaken.<sup>4</sup> Deze bijwerkingen kunnen mogelijk de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

## **Ervaring**

### **Is het geneesmiddel geregistreerd voor de gekozen hoofdindicatie?**

Nee, zuclopentixol is niet geregistreerd bij de behandeling van een delier of probleemgedrag bij dementie. Zuclopentixol is wel geregistreerd voor de symptomatische behandeling van ernstige vormen van opwinding en onrust.

### **Welk advies voor toepassing bij kwetsbare oude patiënten wordt binnen de professionele behandelrichtlijnen gegeven?**

Zie paragraaf 3.2

# **Zuclopentixol [‘geneesmiddelbeoordeling voor de kwetsbare oude patiënt’]**

## **Wat is de ervaring met het geneesmiddel bij kwetsbare oude patiënten?**

Zuclopentixol is sinds 1962 internationaal in de handel.<sup>4</sup> Er is met het gebruik van zuclopentixol voldoende ervaring opgedaan.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

1 maal daags

1 maal per 2-4 weken (injectievloeistof; depot-preparaat)

Eenmalig, zo nodig te herhalen na 2-3 dagen (injectievloeistof, gewoon preparaat)

Geadviseerd wordt om bij ouderen de orale dosering te verlagen tot 2-6 mg per dag en zo nodig te verhogen tot 10-20 mg per dag. Voor de intraveneuze toedieningsvorm (gewoon prepraat) wordt een maximum dosering van 100 mg per keer geadviseerd.<sup>3</sup>

### **Toedieningsvorm**

Injectievloeistof (gewoon preparaat)

Injectievloeistof (depot-preparaat)

Druppels

Tablet, fijnmalen: ja

### **Referenties**

- [1] Göttestam KG, Ljunghall S, Olsson B. A double-blind comparison of the effects of haloperidol and cis(Z)-clopenthixol in senile dementia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1981;294:46-53.:46-53.
- [2] Nygaard HA, Bakke K, Brudvik E, Elgen K, Lien GK. Dosing of neuroleptics in elderly demented patients with aggressive and agitated behaviour: a double-blind study with zuclopenthixol. *Curr Med Res Opin* 1994;13(4):222-32.
- [3] 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.
- [4] Informatorium Medicamentorum, 2012ed. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2012.