

Aripiprazol

Synoniemen

Abilify

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Laatst bijgewerkt:

donderdag 16 oktober 2014 20:29:00

Geldt voor: patiënten die behandeld worden met aripiprazol

Monstermateriaal: buis stolbloed, bepaling in serum

buis EDTA-bloed, bepaling in plasma

Afnametijdstip: dalspiegel

Bewaarcondities: 1 week bij 4°C, 6 maanden bij -20°C [15]

Inzending: Klinisch Farmaceutisch Laboratorium

Interpretatie: therapeutische concentraties (3,4): 100-300 microgram/l

toxische concentraties (1,4,5): 500 microgram/l [16]

Inleiding

Aripiprazol behoort tot de groep van de atypische antipsychotica en werkt farmacologisch als partiële agonist op dopamine D2 en serotonine 5-HT1A receptoren en als antagonist op serotonine 5-HT2A receptoren [1].

Aripiprazol wordt toegepast bij schizofrenie; behandeling van matige tot ernstige manische episoden bij bipolaire stoornis type I; preventie van een recidief van manie bij bipolaire stoornis bij patiënten bij wie de manische episode heeft gereageerd op aripiprazol [2].

Doseringsrichtlijnen

Zie ook 'Achtergrond'

Oraal

Bij schizofrenie en bij manie en preventie van manie bij bipolaire stoornis is de aanvangsdosis 10-15 mg 1x per dag en deze kan in individuele gevallen verhoogd worden tot maximaal 30 mg per dag.

Intramusculair

De aanbevolen aanvangsdosering voor aripiprazol oplossing voor injectie is 9,75 mg (1,3 mL), toegediend als een enkelvoudige intramusculaire injectie. Het effectieve doseringsbereik van aripiprazol oplossing voor injectie is 5,25-15 mg als een enkelvoudige injectie. Een lagere dosering van 5,25 mg (0,7 mL), op basis van de individuele klinische status, kan worden toegediend waarbij tevens bij de overweging de reeds gebruikte medicatie voor zowel onderhoud als acute behandeling dient te worden meegenomen. Een tweede injectie kan 2 uur na de eerste injectie worden toegediend op basis van de individuele klinische status, en er mogen niet meer dan drie injecties binnen een 24-uurs periode worden gegeven.

De maximale dagdosering van aripiprazol is 30 mg (alle aripiprazol toedieningsvormen meegerekend).

Referentiewaarden

-

Spiegelafname

Spiegels worden afgenomen als dalspiegels.

Interpretatie resultaten

Therapeutische spiegels 100 – 300 microgram/L voor aripirazol [4]. In de studie van Kirschbaum (286 patiënten) zijn binnen dit gebied subgebieden aanwijsbaar met betrekking tot het optreden van bijwerkingen. Bij plasmaconcentraties van 110-249 microgram/L waren bijwerkingen 'afwezig tot mild', bij plasmaconcentraties van 210-335 microgram/L waren bijwerkingen 'matig tot ernstig' [4]. De beste respons op aripirazol therapie wordt verkregen met plasmaspiegels van 100-300 microg/L, welke overeenkomen met concentraties in de hersenen tussen 100-150 microg/L. Hierbij zijn de dopamine receptoren volledig bezet. Door de lange halfwaardetijd in de hersenen blijven de receptoren tot 1 week na de laatste gift vrijwel volledig bezet [4,5]. In de studie van Gründer (16 patiënten) zijn bij doseringen van 5-30 mg (gemiddeld 20 mg) plasmaconcentraties teruggevonden tussen 98-450 microgram/L [5]. De correlatie tussen dosis en plasmaconcentratie is significant, de correlatiecoëfficiënt is echter laag.

Dehydroaripirazol heeft gelijke effectiviteit als aripirazol en is tijdens therapeutisch gebruik aanwezig in concentraties rond de 30-110 microgram/L. De optimale concentratie in relatie tot effectiviteit en bijwerkingen van aripirazol plus dehydroaripirazol is onbekend. Populatiewaarden liggen tussen 150 – 400 microgram/L.

Overwegingen voor TDM van aripirazol zijn: compliantie, geneesmiddel interacties, therapie optimalisatie in geval van onvoldoende/geen respons

Toxiciteit

Enkele case reports hebben het effect van aripirazol toxiciteit (na overdosering) beschreven. In de case reports zijn nauwelijks tot geen plasma concentraties gemeten. De symptomen bij overdosering waren versterkte bijwerkingen, waaronder parkinsonisme, orthostatische hypotensie, hypotensie, QTc-verlenging, lethargie, tremor, (reflex)tachycardie. Bij een kind met een aripirazolspiegel van 1420 microgram/L werden ataxie en lethargie (zonder abnormaal ECG) waargenomen [6,7].

Achtergrondinformatie

Farmacogenetica

Het metabolisme van aripirazol verloopt o.a. via cytochroom 2D6, waardoor verschillende CYP2D6 genetische polymorfismen tot een veranderde dosis-effect relatie kunnen leiden. De verschillende genetische polymorfismen komen tot uiting in 3 fenotypes:

Poor metabolizers: Adviseer de voorschrijver om maximaal 10 mg/dag voor te schrijven (67% van de normale maximumdosering voor aripirazol).

Intermediate metabolizers: Geen dosisaanpassing noodzakelijk

Ultrarapid metabolizers: Er zijn geen studies bekend waarin de farmacokinetiek en/of de effecten van aripirazol bij dit fenotype onderzocht zijn [8].

Farmacokinetiek [3,10-14]

De farmacokinetiek van aripirazol is lineair in het therapeutische gebied. Het is niet bekend of de kinetiek bij suprathérapeutische/toxische spiegels verandert. Na orale toediening wordt een t_{max} bereikt na 3-5 uur. De biologische beschikbaarheid bedraagt gemiddeld 87%, het verdelingsvolume is 4.9 L/kg. Aripirazol en de metaboliet dehydroaripirazol zijn voor meer dan 99% eiwitgebonden (voornamelijk aan albumine) en worden voornamelijk via cytochroom 2D6 en 3A4 gemetaboliseerd tot dehydroaripirazol. Minder dan 1% wordt onveranderd met de urine uitgescheiden.

Dehydroaripirazol wordt door CYP3A4 en CYP2D6 verder gemetaboliseerd tot inactieve metaboliëten. Dehydroaripirazol heeft affiniteit voor de dopamine D2-receptor [2]. Van de dosis wordt 25% renaal geklaard en 55% met de feces. De gemiddelde halfwaardetijd is 75 uur voor aripirazol en 94 uur voor dehydroaripirazol. Steady-state wordt bij eenmaal daagse toediening na 2 weken bereikt.

Gemiddelde verhouding aripirazol : dehydroaripirazol = 0.35-0.4 [10]

Nierfunctiestoornissen: bij ernstige nierfunctiestoornissen is een verhoogde C_{max} waargenomen van circa 40% voor aripirazol en ca 57% voor dehydroaripirazol. De AUC_∞ in patiënten met nierfunctiestoornissen was hoger (ca 19%) maar de orale klaring bleef gelijk. Een dosisaanpassing op basis van nierfunctie wordt niet aanbevolen door de fabrikant. Bij hemodialyse is het niet nodig om de dosering aan te passen [3].

Leverfunctiestoornissen: er is geen verschil in klaring (CL) waargenomen in patiënten met leverfunctiestoornissen (Child-Pugh class A-C). Wel is een verhoogde vrije fractie (f_u (%)) waargenomen (0.30-0.34 voor milde-ernstige leverfunctiestoornissen versus 0.25 bij normale leverfunctie). Een dosisaanpassing op basis van leverfunctie wordt niet aanbevolen door de fabrikant. Er zijn verder geen data beschikbaar.

Interacties

Aangezien aripirazol wordt gemetaboliseerd via cytochroom 2D6 en 3A4 hebben inductoren/remmers van deze isoenzymen invloed op de plasmaconcentratie van aripirazol.

Afname van aripirazol plasma concentratie: CYP3A4-inductoren, zoals carbamazepine, fenytoïne en rifampicine, maar ook door efavirenz en nevirapine. Van carbamazepine is aangetoond dat de AUC van aripirazol met 70% kan worden verlaagd [9]. De fabrikant adviseert de dosering van aripirazol te verdubbelen bij combinatie met sterke inductoren van CYP3A4.

Toename van aripirazol plasma concentratie: CYP3A4-remmers, zoals itraconazol en ketoconazol, en CYP2D6-remmers, zoals fluoxetine, kinidine en paroxetine. Proteaseremmers kunnen de AUC van aripirazol verhogen [2]. De fabrikant adviseert de dosering van aripirazol te halveren bij combinatie met remmers van CYP2D6. Het controleren van serum concentraties 1-2 weken na starten van een CYP-remmer zou in bovenstaande gevallen van toegevoegde waarde kunnen zijn.

PK parameters

Patiëntgroep	F(%)	Schijnbare klaring (L/h/kg)	Vd (l/kg)	t _{1/2}	Fu(%)	Tmax (uur)	Ref.
Volwassenen	87	22.5	4.9	74 uur	0.25	3-5	10-14
Nier en/of leverstoornissen	-	14-20	-	Tot 200 uur	0.30-0.34	3-5	12

Populatiemodellen

-

Literatuur

- Burris KD, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302:381-389.
- Informatorium Medicamentorum, Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie (KNMP), 2011
- Summary of product characteristics (SPC) Abilify, geraadpleegd via EMEA.
- Kirschbaum KM, et al. Serum levels of aripiprazole and dehydroaripiprazole, clinical response and side effects. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(3):212-8.5.
- Gerhard Gründer, M.D., Christine Fellows, M.D., Hildegard Janouschek, M.D., Tanja Veselinovic, M.D., Christian Boy et al, Brain and plasma pharmacokinetics of aripiprazole in patients with schizophrenia: a PET Study, *Am J Psychiatry* 2008; 165:988-995
- Lo B, Pizon A. Delayed presentation of an aripiprazole overdose. *Clin Toxicology*. 2008;46:348-349.
- Melhem S, et al. Prolonged toxicity in a 2-year-old after accidental ingestion of aripiprazole. *Pediatr Emerg Care*. 2009 Feb;25(2):105-6.
- KNMP-kennisbank, mei 2009. WINap werkgroep farmacogenetica.
- Citrome L, et al. Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant carbamazepine. *J Clin Psychopharmacol*. 2007 Jun;27(3):279-83.
- Molden E, et al. Pharmacokinetic variability of aripiprazole and the active metabolite dehydroaripiprazole in psychiatric patients. *Ther Drug Monit*. 2006;28:744-749.
- Findling RL, et al. Tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole in children and adolescents with psychiatric disorders: an open-label, dose-escalation study. *Journal of Clin Psychopharmacology*. 2008;28(4):441-446
- Mallikaarjun S, et al. Effects of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of aripiprazole. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(8):533-42.
Boulton DW, et al. Pharmacokinetics and tolerability of intramuscular, oral and intravenous aripiprazole in healthy subjects and in patients with schizophrenia. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(7):475-485
- Kim JR, et al. Population pharmacokinetic modelling of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in psychiatric patients. *Brit Journal of Clin Pharmacology*. 2008;66(6):802-810
- Bachmann CJ, et al. Large variability of aripiprazole and dehydroaripiprazole serum concentrations in adolescents patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit*. 2008;30(4):462-466
- Shimokawa Y, et al. High performance liquid chromatographic methods for the determination of aripiprazole with ultraviolet detection in rat plasma and brain: application to the pharmacokinetic study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2005 Jul 5;821(1):8-14.
- Carstairs SD, Williams SR. Overdose of aripiprazole, a new type of antipsychotic. *J Emerg Med* 2005; 28:311-313.

Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: Marcel van den Broek, ziekenhuisapotheker i.o. UMC Utrecht en Erik van Maarseveen, ziekenhuisapotheker UMC Utrecht

Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, oktober 2011

Bijlage

Revisie