

Afkortingen

AM = actieve hoeveelheid (RIS + 9-OH-RIS)

BMI = body mass index

C/D = dosisgecorrigeerde plasmaconcentraties

RIS = risperidon

TDM = therapeutic drug monitoring

9-OH-RIS = actieve metaboliet van risperidon

CONCLUSIE

Er zijn onvoldoende gegevens over de toepassing van risperidon bij patiënten met morbide obesitas. De fabrikant beschrijft een mogelijke stijging in de AM (actieve hoeveelheid: risperidon + actieve metabol 9-OH-risperidon) plasmaconcentratie bij patiënten met morbide obesitas, maar concludeert dat deze stijging geen klinische significante impact heeft op de effectiviteit van risperidon.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
Paulzen M, Haen E, Stegmann B, Hiemke C, Gründer G, Lammertz SE, et al. Body mass index (BMI) but not body weight is associated with changes in the metabolism of risperidone; A pharmacokinetics-based hypothesis. Psychoneuroendocrinology. 2016 Nov;73:9-15. Retrospectief observationeel onderzoek	3	Totaal: 27.1 kg/m² (15-59) Per groep: R_{low}: BMI <20 kg/m²; R_{0, controle}: 20 kg/m² < BMI < 30 kg/m²; R_{OB}: BMI ≥ 30 kg/m²	- Een retrospectieve studie waarin de invloed van body mass index (BMI) en lichaamsgewicht op risperidon plasmaconcentraties is onderzocht. - Plasma levels risperidon (RIS) en de actieve metaboliet (9-OH-RIS), van 665 patiënten zijn onderzocht. - Patiënten werden op basis van hun BMI onderverdeeld in drie groepen (R_{low}: BMI <20 kg/m²; R_{0, controle}: 20 kg/m² < BMI < 30 kg/m²; R_{OB}: BMI ≥ 30 kg/m²) - De gemeten farmacokinetische parameters zijn: plasmaconcentraties van RIS en 9-OH-RIS, de actieve hoeveelheid oftewel de som van RIS en 9-OH-RIS (AM), en de dosis gecorrigeerde plasmaconcentraties van RIS, 9-OH-RIS en AM (C/D RIS, C/D 9-OH-RIS en C/D AM). - Alleen de meest recente plasmalevels per patiënt zijn geïncludeerd. - Patiënten werden geëxcludeerd bij gebruik van co-medicatie met een mogelijke CYP2D6/CYP3A4 interactie en bij plasmalevels met ontbrekende data. Resultaten - Invloed van lichaamsgewicht: Er is geen significante correlatie gevonden tussen lichaamsgewicht en de farmacokinetische parameters (p > 0.05).	- Tussen de drie BMI-groepen werd er geen significant verschil gevonden in mediane dagelijkse dosis. Verder is er voor de dosis gecorrigeerd. - Er kon niet worden gecorrigeerd voor individuele variaties in afnametijd van de samples, voor verschillen in duur van de blootstelling aan risperidon, nierfunctie en rookstatus. - Het is onduidelijk hoeveel patiënten met morbide obesitas (BMI ≥ 40 kg/m²) in deze studie zijn opgenomen.

			- Invloed van BMI: Een positieve correlatie is gevonden tussen BMI en 9-OH-RIS (p = 0.002) en tussen BMI en AM (p=0.001). Er is geen verband gevonden tussen BMI en RIS (p > 0.05). Vergelijkbare resultaten werden gezien voor de dosis gecorrigeerde plasmaspiegels, behalve bij C/D 9-OH-RIS waarbij er een nonsignificante trend is gevonden. - R_{low} versus R₀ 9-OH-RIS was significant lager in de R_{low} groep (p = 0.007). - R_{OB} versus R₀ AM was significant hoger in de R_{OB} groep (p = 0.048). - R_{low} versus R_{OB} 9-OH-RIS was significant hoger in de R_{OB} groep, en een trend was te zien voor de AM plasmaspiegels (p = 0.021). Median dose-adjusted plasma concentrations (C/D) of risperidone in the different groups. <table><tr><th>Group</th><th>RIS</th><th>9-OH-RIS</th><th>RIS + 9-OH-RIS</th></tr><tr><td>R_{low}</td><td>1.56 (0.05–19.33)</td><td>3.50 (0.27–15.25)</td><td>5.50 (2.13–27.20)</td></tr><tr><td>R₀</td><td>1.0 (0.04–74.67)</td><td>4.33 (0.1–42.0)</td><td>6.0 (0.5–88.0)</td></tr><tr><td>R_{OB}</td><td>1.12 (0.04–19.17)</td><td>4.66 (0.08–39.3)</td><td>6.66 (0.65–42.18)</td></tr></table> Median plasma concentrations (range) and metabolic ratios of risperidone in the study groups. <table><tr><th>Group</th><th>RIS</th><th>9-OH-RIS</th><th>RIS + 9-OH-RIS</th><th>9-OH-RIS/RIS</th></tr><tr><td>R_{low}</td><td>5.0 (0.2–58.0)</td><td>13.0₁[*] (1.9–61.0)</td><td>21.4 (7.5–108.8)</td><td>3.0 (0.04–60.0)</td></tr><tr><td>R₀</td><td>4.0 (0.2–224.0)</td><td>17.0 (0.4–127.0)</td><td>24.0 (1.8–264.0)</td><td>4.47 (0.08–125.0)</td></tr><tr><td>R_{OB}</td><td>4.5 (0.2–143.0)</td><td>19.0 (0.3–196.5)</td><td>26.0₁[*] (1.8–249.0)</td><td>3.84 (0.06–205.0)</td></tr></table> [*] Plasma concentration values for 9-OH-RIS in the R_{low}-group were significantly lower than in the control group (p=0.029 for M-W-U Test). [*] Plasma concentration values for AM in the R_{OB}-group were significantly higher than in the control group (p=0.026 for M-W-U Test). Conclusies auteurs - In een andere studie is bij patiënten met een hoog BMI een toename in de CYP3A4 activiteit gezien (Rahmioglu et al., 2011); De verhoogde 9-OH-RIS spiegels bij morbide obesen kan mogelijk worden verklaard door wijzigingen in de CYP-activiteit (in dit geval CYP2D6 en CYP3A4). - Therapeutic drug monitoring (TDM) van risperidon kan nuttig zijn bij patiënten met een laag of hoog BMI.	Group	RIS	9-OH-RIS	RIS + 9-OH-RIS	R _{low}	1.56 (0.05–19.33)	3.50 (0.27–15.25)	5.50 (2.13–27.20)	R ₀	1.0 (0.04–74.67)	4.33 (0.1–42.0)	6.0 (0.5–88.0)	R _{OB}	1.12 (0.04–19.17)	4.66 (0.08–39.3)	6.66 (0.65–42.18)	Group	RIS	9-OH-RIS	RIS + 9-OH-RIS	9-OH-RIS/RIS	R _{low}	5.0 (0.2–58.0)	13.0 ₁ [*] (1.9–61.0)	21.4 (7.5–108.8)	3.0 (0.04–60.0)	R ₀	4.0 (0.2–224.0)	17.0 (0.4–127.0)	24.0 (1.8–264.0)	4.47 (0.08–125.0)	R _{OB}	4.5 (0.2–143.0)	19.0 (0.3–196.5)	26.0 ₁ [*] (1.8–249.0)	3.84 (0.06–205.0)	
Group	RIS	9-OH-RIS	RIS + 9-OH-RIS																																					
R _{low}	1.56 (0.05–19.33)	3.50 (0.27–15.25)	5.50 (2.13–27.20)																																					
R ₀	1.0 (0.04–74.67)	4.33 (0.1–42.0)	6.0 (0.5–88.0)																																					
R _{OB}	1.12 (0.04–19.17)	4.66 (0.08–39.3)	6.66 (0.65–42.18)																																					
Group	RIS	9-OH-RIS	RIS + 9-OH-RIS	9-OH-RIS/RIS																																				
R _{low}	5.0 (0.2–58.0)	13.0 ₁ [*] (1.9–61.0)	21.4 (7.5–108.8)	3.0 (0.04–60.0)																																				
R ₀	4.0 (0.2–224.0)	17.0 (0.4–127.0)	24.0 (1.8–264.0)	4.47 (0.08–125.0)																																				
R _{OB}	4.5 (0.2–143.0)	19.0 (0.3–196.5)	26.0 ₁ [*] (1.8–249.0)	3.84 (0.06–205.0)																																				
Warrings B, Samanski L, Deckert J, Unterecker S, Scherf-Clavel M. Impact of Body Mass Index on Serum Concentrations of Antidepressants and Antipsychotics. Ther Drug Monit. 2021 Apr 1;43(2):286-291.	3	Totaal 26.9 (15.6-44.1) Per groep: patiënten met een normaal gewicht BMI<25; patiënten	- In deze studie is de relatie tussen BMI en serumconcentraties van amitriptyline, doxepine, escitalopram, mirtazapine, venlafaxine, clozapine, quetiapine, en risperidon onderzocht. 1657 patiënten namen deel aan de studie en werden met één of meer van bovenstaande geneesmiddelen behandeld. Bij	- Er is gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en rookstatus. - De invloed van klinische parameters waaronder nierfunctie, comedicatie en comorbiditeiten is niet onderzocht. - De																																				

Retrospectief observationeel onderzoek		met overgewicht $25 \leq \text{BMI} < 30$; obese patiënten $\text{BMI} \geq 30$	iedere patiënt (n = 1657) is de meest recente TDM spiegel van het antidepressivum of antipsychoticum geïncubeerd. - Patiënten werden op basis van hun BMI ingedeeld in drie groepen (patiënten met een normaal gewicht $\text{BMI} < 25$; patiënten met overgewicht $25 \leq \text{BMI} < 30$; obese patiënten $\text{BMI} \geq 30$). - Er is geen correlatie gevonden tussen BMI en C/D RIS, C/D 9-OH-RIS en C/D AM (p = 0.653; p = 0.209, p = 0.939). Er is geen verschil gevonden in de waarden van C/D RIS, C/D 9-OH-RIS en C/D AM tussen de drie groepen (p = 0.515; p = 0.698, p = 0.886).	serumconcentraties van RIS, 9-OH-RIS en AM per groep zijn niet beschikbaar. Het is onduidelijk hoeveel patiënten met morbide obesitas ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) in deze studie zijn opgenomen.
---	--	---	---	--

Overig	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
SmPC Okedi (14-02-2022)		Rubriek 5.2 Body mass index (BMI) Farmacokinetische populatiesimulaties hebben mogelijke stijgingen in de plasmaconcentratie van OKEDI aangetoond bij obese of morbide obese vrouwen in vergelijking met patiënten met een normaal gewicht, waarbij de klinische impact niet significant is.	
SmPC Risperdal filmomhulde tabletten SmPC Risperdal drank SmPC Risperdal consta, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie mva		Geen informatie over morbide obesitas.	

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Onbekend	Nee	03-10-2023