

ANTIPSYCHOTICA: RECENTE GEGEVENS OVER DOELTREFFENDHEID EN ONGEWENSTE EFFECTEN

Er verschenen recent een aantal studies over antipsychotica.

- Een meta-analyse van studies over antipsychotica bij schizofrenie versterkt de stelling dat de antipsychotica, met inbegrip van de atypische antipsychotica, geen homogene groep zijn qua doeltreffendheid (effect op de positieve, negatieve of depressieve symptomen) of qua risicoprofiel (extrapiramidale effecten, gewichtstoename, sedatie). De opdeling in “klassieke” en “atypische” antipsychotica zou volgens sommigen best verlaten worden. Bij de keuze van het antipsychoticum spelen factoren zoals individuele respons, ongewenste effecten en kostprijs een belangrijke rol.

- Een observationele studie levert bijkomende argumenten voor een verhoogd risico van plotse cardiale dood door antipsychotica (in allerlei indicaties), en wijst er daarenboven op dat dit risico even groot is voor de atypische als voor de klassieke antipsychotica.

- Een gerandomiseerde studie over antipsychotica specifiek bij Alzheimer-patiënten met gedragsstoornissen, levert bijkomende argumenten dat het risico van overlijden groter is bij dezen die antipsychotica krijgen dan bij dezen die dit niet krijgen, en dat dit risico nog toeneemt met de duur van de behandeling.

Deze resultaten versterken de aanbeveling om zeer selectief te zijn in het gebruik van antipsychotica bij demente patiënten en de behandelingsduur zo kort mogelijk te houden.

In dit artikel worden een aantal recente studies besproken over antipsychotica, meer bepaald over hun doeltreffendheid bij schizofrenie, over hun aandeel in het optreden van plotse cardiale dood, en over het risico van overlijden bij gebruik van antipsychotica bij demente patiënten.

Doeltreffendheid van klassieke versus atypische antipsychotica bij schizofrenie

De conclusie in het artikel “Klassieke versus atypische antipsychotica in de behandeling van schizofrenie” [Folia februari 2006] was dat het onderscheid tussen “klassieke” en “atypische” antipsychotica niet absoluut is, en dat de vooropgestelde voordelen van de atypische middelen (bv. in verband met effecten op de negatieve symptomen of in verband met ongewenste effecten) niet altijd bewezen zijn. Een recente meta-analyse van 150 dubbelblinde studies (vooral op korte termijn)

over de effecten van de antipsychotica bij schizofrenie, versterkt deze stelling [*The Lancet* 2009;373:31-41, met editoriaal 4-5]. Volgende atypische antipsychotica werden onderzocht: amisulpride [n.v.d.r.: in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium niet gerangschikt bij de atypische antipsychotica], aripiprazol, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidon, sertindol, ziprasidon, zotepine; de klassieke antipsychotica werden enkel als groep onderzocht. Een aantal atypische antipsychotica bleken doeltreffender dan de klassieke antipsychotica op de positieve en op de negatieve symptomen (amisulpride, clozapine, olanzapine, risperidon) en op de depressieve symptomen (amisulpride, aripiprazol, clozapine, quetiapine). De atypische antipsychotica veroorzaakten minder frequent extrapiramidale effecten dan haloperidol (zelfs bij gebruik van haloperidol in doses < 7,5 mg p.d.); vergeleken met “low-potency” klassieke antipsychotica zoals chloorpromazine,

bleek vooral clozapine minder frequent extrapiramidale symptomen te veroorzaken. Ook het effect op de gewichtstoename en het sedatief effect waren niet homogeen.

De auteur van het editoriaal pleit ervoor om de term “atypische” of “second-generation” antipsychotica te verlaten gezien de beschikbare gegevens een opdeling in klassen niet toelaten. Wel zijn niet alle antipsychotica dezelfde: ze verschillen onderling in effect op de positieve, negatieve en depressieve symptomen, en in hun risicoprofiel. Er zijn daarenboven de inter-individuele verschillen in respons. Volgens de auteur blijft clozapine het enig antipsychoticum dat duidelijk doeltreffender is dan de andere bij schizofrenie [zie ook Folia februari 2006].

Risico van plotse cardiale dood

Plotse dood wordt frequenter gezien bij psychiatrische patiënten dan in de algemene populatie, en men vermoedt dat dit deels kan verklaard worden door de cardiotoxische effecten van antipsychotica (in het bijzonder het risico van QT-verlenging) [zie Folia november 2003].

Een recente retrospectieve cohortstudie [93.300 gebruikers van antipsychotica versus 186.600 niet-gebruikers; leeftijd 30 à 74 jaar (gemiddeld 45 jaar); het cardiovasculaire risico was in beide groepen vergelijkbaar; de antipsychotica werden gebruikt in verschillende indicaties (vooral schizofrenie, bipolaire stoornis, majeure depressie, zelden dementie)] levert bijkomende argumenten voor een toename van het risico van plotse cardiale dood door antipsychotica, en wijst erop dat het risico even groot is voor de klassieke als voor de atypische antipsychotica; het risico was dosisafhankelijk [*New Engl J Med* 2009;360:225-35, met editoriaal 294-6]. Het mechanisme van overlijden door plotse

cardiale dood werd in deze studie niet onderzocht, maar de onderzoekers achten ventrikularitmieën waarschijnlijk; de auteurs van het editoriaal stellen daarom voor om een ECG uit te voeren vóór en snel na starten van een antipsychoticum, om verlenging van het QT-interval op te sporen [n.v.d.r.: de meting van het QT-interval en de interpretatie ervan zijn niet gemakkelijk. Het is de vraag of een dergelijke aanpak in de praktijk een positieve invloed zal hebben op de veiligheid].

De incidentie van plotse cardiale dood bedroeg:

- voor de klassieke antipsychotica: 2,9/1.000 patiënten/jaar;
- voor de atypische antipsychotica: 2,8/1.000 patiënten/jaar;
- voor de niet-gebruikers: 1,4/1.000 personen/jaar.

Het risico was dus ongeveer verdubbeld bij gebruik van antipsychotica. Men dient er wel mee rekening te houden dat foutenbronnen (bias, confounding factors) in een observationele studie niet kunnen uitgesloten worden. In het editoriaal bij de studie wordt erop gewezen dat de oversterfte, zoals ze gevonden wordt in deze studie, niet verwaarloosbaar is. Ter vergelijking, de incidentie van overlijden ten gevolge van agranulocytose door clozapine is zeer laag: 0,2/1.000 patiënten/jaar.

Risico van mortaliteit op lange termijn bij patiënten met dementie

Voor een aantal antipsychotica is er evidentie dat zij bij demente patiënten met psychotische symptomen of gedragsstoornissen het risico van cerebrovasculair accident en van overlijden verhogen, en men neemt aan dat dit risico voor geen enkel antipsychoticum uit te sluiten is [zie Folia april 2004, februari 2006 en juni 2007, en bericht in de rubriek “Goed om te weten” op onze website van 20/06/08]. Een

recente studie [*Lancet Neurology* 2009;8:151-7: de *Dementia Antipsychotic Withdrawal Trial* of DART-AD] levert bijkomende gegevens over het langetermijnrisico van overliden bij alzheimerpatiënten op antipsychotica. In deze studie werden alzheimerpatiënten die reeds minstens 3 maanden antipsychotica namen, gerandomiseerd naar (1) ofwel placebo (2) ofwel voortzetten van de behandeling gedurende 12 maanden. De mortaliteit 12 maanden na randomisatie (het primair eindpunt) was hoger in de antipsychoticagroep dan in de placebogroep (30% versus 23%). Bij langduriger follow-up (tot 42 maanden na randomisatie)

nam het verschil in mortaliteit tussen beide groepen nog toe (74% versus 46%). Deze resultaten versterken de aanbeveling om gebruik van antipsychotica bij demente patiënten met psychotische symptomen of gedragsstoornissen zoveel mogelijk te mijden. Indien toch gebruikt, moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn, en moet de noodzaak van voortzetten van de behandeling regelmatig worden geëvalueerd. We verwijzen naar de Transparantiefiche “Geneesmiddelen bij dementie” in verband met de niet-medicamenteuze en medicamenteuze aanpak van gedragsstoornissen bij demente patiënten.

Goed om te weten

RISICO VAN BRANDWONDEN DOOR METAALBEVATTENDE PLEISTERS BIJ MAGNETISCHE-RESONANTIEBEELDVORMING (MRI)

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 27/03/09]

De Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) publiceerde recent een waarschuwing betreffende het risico van brandwonden door aanwezigheid van aluminiumbevattende transdermale pleisters bij magnetische-resonantiebeeldvorming (*Magnetic Resonance Imaging* of MRI). De aanleiding voor deze waarschuwing was de vaststelling dat dit risico niet steeds vermeld wordt in de bijsluiter van de betrokken specialiteiten. Nicopatch®, gebruikt bij nicotine substitutie, en Nitroderm®, gebruikt bij angina pectoris en hartfalen, zijn de enige aluminiumbevattende transdermale pleisters die in België beschikbaar zijn, maar enkel de bijsluiter van Nitroderm® waarschuwt voor gebruik tijdens MRI.

Aluminium, maar ook zilver in sommige actieve verbandmiddelen, worden niet gemagnetiseerd of aangetrokken door MRI,

maar onder invloed van het magnetisch veld kan wel een elektrische stroom geïnduceerd worden. Hierdoor wordt het metaal opgewarmd en kunnen brandwonden ontstaan.

Gebruik van aluminiumbevattende transdermale pleisters of zilververbanden tijdens MRI vormen dus enkel een zorg indien deze zich in het te onderzoeken gebied bevinden en er wordt aangeraden deze vóór het onderzoek te verwijderen [via www.fda.gov/cder/drug/advisory/transdermalpatch.htm; *Health Devices* 2007;36:232-3 en 2008;37:60-2 (via www.mrisafety.com/safety_article.asp?subject=221)].

Het is dus aangewezen om de radioloog via het aanvraagformulier te verwittigen dat de patiënt een risicovolle pleister draagt.