

Welke geneesmiddelen zijn effectief tegen akathisie veroorzaakt door antipsychotica?

Referentie

Gerolymos C, Barazer R, Yon DK, et al. Drug Efficacy in the treatment of antipsychotic-induced akathisia: a systematic review and network meta-analysis. JAMA Netw Open 2024;7:e241527. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.1527

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet ; LabMeF, Université Libre de Bruxelles. Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat zijn bij volwassenen behandeld met antipsychotica de voor- en nadelen van geneesmiddelen tegen akathisie ten opzichte van een placebo of een andere behandeling?

Achtergrond

Akathisie wordt gedefinieerd als klachten van ongeduld en agitatie, vaak gepaard gaand met objectief overdreven bewegingen (zoals aanhoudend bewegen van de benen, van de ene voet op de andere wippen, snel stappen of het onvermogen om (stil) te blijven zitten). Akathisie wordt voornamelijk veroorzaakt door neuroleptica. Naargelang de studies varieert de prevalentie van 14% tot 35% en gaat de aandoening ook gepaard met een verhoogd risico van zelfdoding en slechte therapietrouw. Er zijn wel behandelingen tegen akathisie beschreven maar een systematische review over hun werkzaamheid ontbreekt nog. Een Franse groep publiceerde de eerste systematische review met netwerkmeta-analyse over dit onderwerp (1).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE
- Web of Science
- Google Scholar
- referenties van geselecteerde artikels en raadpleging van deskundigen
- tot 18 juni 2023
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gecontroleerde gerandomiseerde studies
 - die een adjuvant geneesmiddel tegen akathisie vergelijken met placebo of een andere adjuvante behandeling bij patiënten onder behandeling met antipsychotica die voldoen aan de criteria voor akathisie
 - steekproef van ten minste 10 patiënten
 - geen enkel ander geneesmiddel toegediend tijdens de studie
 - gebruikmakend van een gevalideerde akathisiescore
- exclusie criterium:
 - studies met ontbrekende gegevens voor de primaire uitkomstmaat (akathisiescore bij de laatste meting)

- in totaal includeerde men 15 dubbelblinde RCT's, waarvan 10 met twee parallelle groepen, 3 crossover studies en 3 studies met meerdere onderzoekarmen (1 studie met de laatste 2 samen); in 80% van de studies vergeleek men met placebo terwijl men in 20% van de studies een actieve behandeling als comparator gebruikte.

Bestudeerde populatie

- 492 patiënten in behandeling met antipsychotica die voldoen aan de criteria voor akathisie; 324 (65,1%) kregen een actieve behandeling en 168 (34,1%) placebo.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: afname van de gemiddelde akathisiescore bij de laatste meting op basis van een algemene, subjectieve en/of objectieve akathisieschaal
 - er werden 5 scores gebruikt: de Barnes Akathisia Rating Scale, de Akathisia Rating Scale, de Slaimpson Angus Scale, en 2 scores die gebaseerd waren op de DSM-5-criteria voor akathisie
- secundaire uitkomstmaten:
 - tolerantie gedefinieerd als het totale aantal ongewenste gebeurtenissen en het totale aantal ernstige ongewenste gebeurtenissen gemeld op het einde van de studie
 - aanvaardbaarheid, gedefinieerd als het aantal stopzettingen van de behandeling na randomisatie wegens tolerantieproblemen (als er geen reden voor de stopzetting werd gegeven gebruikte men het totale aantal stopzettingen)
- schatting van de gestandaardiseerde gemiddelde verschillen (SMD) en hun respectievelijke standaardafwijkingen voor de continue variabelen
- behandelingen werden ingedeeld volgens de surface under the cumulative ranking-curve (SUCRA).

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
 - netwerkmeta-analyse versus placebo:
 - mirtazapine (15 mg/d gedurende ≥ 5 dagen): SMD 1,20 met 95% BI van -1,83 tot -0,58
 - biperideen (6 mg/d gedurende ≥ 14 dagen): SMD 1,01 met 95% BI van -1,69 tot -0,34
 - vitamine B6 (600-1 200 mg/d gedurende ≥ 5 dagen): SMD 0,92 met 95% BI van -1,57 tot -0,26
 - trazodon (50 mg/d gedurende ≥ 5 dagen): SMD 0,84 met 95% BI van -1,54 tot -0,14
 - mianserine (15 mg/d gedurende ≥ 5 dagen): SMD 0,81 met 95% BI van -1,44 tot -0,19
 - propranolol (20 mg/d gedurende ≥ 6 dagen): SMD 0,78 met 95% BI van -1,35 tot -0,22
 - geen significante effecten voor cyproheptadine, clonazepam, zolmitriptan en valproaat
 - directe vergelijkingen van de werkzaamheid van 10 geselecteerde behandelingen en van placebo: geen enkel significant verschil in werkzaamheid tussen propranolol en zolmitriptan, cyproheptadine en propranolol, mirtazapine en propranolol, of vitamine B6 en mianserine; alleen biperideen vertoonde een grotere werkzaamheid dan valproaat (SMD -0,99 met 95% BI van -1,93 tot -0,04)
 - de 5 best presterende geneesmiddelen voor de behandeling van akathisie als gevolg van neuroleptica waren in afnemende volgorde: mirtazapine, biperideen, vitamine B6, cyproheptadine en trazodon; mirtazapine was met een kans van 33,4% de best geklasseerde molecule, voor propranolol was de kans 16,4% om op de zevende plaats terecht te komen

- secundaire uitkomstmaten: ten opzichte van de placebogroep waren er significant meer ongewenste gebeurtenissen van slaperigheid en sufheid met trazodon en mirtazapine, speekselvloed en depressie met valproaat, droge mond en sedatie met biperideen en valproaat, hypotensie met propranolol en voorbijgaande sedatie met mianserine.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat mirtazapine, biperideen en vitamine B6 het meest werkzaam zijn tegen akathisie, en dat vitamine B6 het beste werkzaamheids- en tolerantieprofiel vertoont. Trazodon, mianserine en propranolol bleken doeltreffende alternatieven met een iets minder gunstig werkzaamheids- en tolerantieprofiel. Deze resultaten zouden voorschrijvende artsen moeten helpen bij het selecteren van een geschikt geneesmiddel tegen akathisie.

Financiering van de studie

Geen bron gemeld.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De auteurs volgden de aanbevelingen van PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) voor systematische reviews en registreerden hun protocol in PROSPERO. Twee auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de geïncludeerde studies en een derde auteur werd erbij betrokken wanneer men geen consensus bereikte. Hetzelfde geldt voor de extractie van de gegevens uit de geselecteerde studies. Voor de inschatting van het risico van bias gebruikte men de tools van het Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Acht studies hadden een laag risico van bias, twee vertoonden een matig risico en voor vijf was het risico van bias hoog. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij de interpretatie van de subgroepanalyse van studies met laag risico van bias omdat de statistische power zwak is als gevolg van de selectie van slechts 8 studies.

Voor de netwerkmeta-analyse werd een studie uitgesloten bij gebrek aan een vergelijking van diazepam of difenhydramine versus andere behandelingen of placebo. Hierdoor bleven er 14 studies over in het netwerk. De statistische heterogeniteit van het model werd geëvalueerd met de I^2 - en τ^2 -tests: deze was laag tot matig ($I^2=34,6\%$ met 95% BI van 0,0% tot 71,1%).

Bespreking van de resultaten

De resultaten komen van een netwerkmeta-analyse van 15 gerandomiseerde studies met een totaal van 462 patiënten. Het gaat om een indirecte evaluatie met wiskundige kunstgrepen die vergelijkingen tussen de geneesmiddelen mogelijk maakt maar tegelijk ook een minder hoog bewijsniveau oplevert. Rekening houdend met de risico-batenverhouding (de evaluatie van het risico werd als online supplement gepubliceerd bij het artikel), bevelen de auteurs vitamine B6 aan als beste behandelingsoptie tegen akathisie. Deze molecuul zou het verstoorde dopaminerge evenwicht corrigeren en vrije radicalen neutraliseren.

De originele studies - 9 uit Israël, 3 uit de Verenigde Staten, 1 Deense, 1 Franse, 1 Turkse - werden gepubliceerd tussen 1978 en 2020 (6 vóór 2000 en slechts 2 na 2010). De review houdt geen rekening met het type neurolepticum dat de akathisie deed ontstaan. Dit ongewenste effect varieert echter sterk tussen de verschillende antipsychotica en naargelang de voorgeschreven doses (2). Er zijn minder vaak ongewenste effecten met de zogenaamde atypische neuroleptica of neuroleptica van de tweede generatie die zijn goedgekeurd sinds de jaren 1990, terwijl de neuroleptica van de eerste generatie reeds in gebruik waren sinds de jaren 1950 (3).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De richtlijnen voor de klinische praktijk van de Amerikaanse en Japanse verenigingen voor psychiatrie halen het probleem van akathisie aan bij de behandeling van schizofrenie. De eerste stelt de volgende opties voor aan patiënten met akathisie als gevolg van een behandeling met antipsychotica: een verlaging van de dosis van het antipsychoticum, overstappen naar een ander antipsychoticum, een benzodiazepine of een bètablokker toevoegen (4). De tweede beveelt aan om de doses van het orale antipsychoticum te verlagen na voldoende overleg met de patiënt bij lichte akathisie en over te stappen naar antipsychotica van de 2^e generatie wanneer antipsychotica van de 1^e generatie met een hoge dosering voorgeschreven worden (5). Bovendien is het gebruik van deze laatste aan een matige of lage dosis wenselijk als het niet mogelijk is om over te stappen naar antipsychotica van de 2^e generatie. Voor deze richtlijnontwikkelaar is gelijktijdig gebruik van anticholinergica, bètablokkers (propranolol), clonazepam, mianserine, mirtazapine, trazodon, cyproheptadine en vitamine B6 niet wenselijk. De Japanse auteurs publiceerden een andere systematische review met netwerkmeta-analysen over de werkzaamheid en aanvaardbaarheid van behandelingsstrategieën voor akathisie als gevolg van antipsychotica (6). Ze includeerden hierbij studies met volwassenen met schizofrenie of andere psychiatrische aandoeningen behandeld met antipsychotica (19 studies met 661 gerandomiseerde deelnemers). Het besluit was dat mianserine, mirtazapine, trazodon, bètablokkers en, met lagere zekerheid, benzodiazepines en vitamine B6 akathisie zouden kunnen verbeteren, maar volgens de auteurs zijn deze conclusies nog zeer voorbarig en is er meer onderzoek nodig.

Besluit van Minerva

Uit deze systematische review met netwerkmeta-analyse bleek dat mirtazapine (15 mg/d gedurende ≥ 5 dagen), biperideen (12 mg/d gedurende ≥ 14 dagen) en vitamine B6 (600 mg/d gedurende ≥ 5 dagen) gecorreleerd zijn met de grootste werkzaamheid voor de medicamenteuze behandeling van akathisie als gevolg van neuroleptica. Voor de behandeling van akathisie heeft vitamine B6 het beste werkzaamheids- en tolerantieprofiel. Het aantal beschikbare RCT's is laag en de steekproefgroottes zijn beperkt, waardoor voorzichtigheid geboden is. Trazodon (100 mg/d gedurende ≥ 5 dagen), mianserine (15 mg/d gedurende ≥ 5 dagen) en propranolol (50 mg/d gedurende ≥ 8 dagen) kunnen doeltreffende alternatieven zijn met minder gunstige werkzaamheids- en tolerantieprofielen.

Referenties

1. Gerolymos C, Barazer R, Yon DK, et al. Drug Efficacy in the treatment of antipsychotic-induced akathisia: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2024;7:e241527. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.1527
2. Wu H, Siafis S, Wang D, et al. Antipsychotic-induced akathisia in adults with acute schizophrenia: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2023;72:40-9. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2023.03.015
3. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019;394:939-51. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3
4. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, et al. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2020;18:493-7. DOI: 10.1176/appi.focus.18402
5. Japanese Society of Neuropsychopharmacology. Japanese Society of Neuropsychopharmacology: « Guideline for Pharmacological Therapy of Schizophrenia ». *Neuropsychopharmacol Rep* 2021;41:266-324. DOI: 10.1002/npr2.12193
6. Furukawa Y, Imai K, Takahashi Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of treatment strategies for antipsychotic-induced akathisia: a systematic review and network meta-analysis. *Schizophr Bull* 2024;sbae098. DOI: 10.1093/schbul/sbae098