

Werkzaamheid en doeltreffendheid van atypische antipsychotica bij volwassenen voor niet-geregistreerde indicaties

Duiding: M. Azermai en J. Bourgeois, Heymans Instituut voor Farmacologie, Universiteit Gent en M. Petrovic, Dienst Geriatrie, Universitair Ziekenhuis Gent

Referentie: 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;306:1359-69.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid, doeltreffendheid en veiligheid van atypische antipsychotica bij volwassenen voor niet-geregistreerde (off-label) indicaties?

Achtergrond

De door de Food and Drug Administration (FDA) geregistreerde indicaties voor atypische antipsychotica omvatten schizofrenie, bipolaire stoornissen en specifieke vormen van depressie. Het aandeel van atypische antipsychotica in de behandeling van de door de FDA niet officieel geregistreerde indicaties is echter verdubbeld¹.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, EMBASE, CINAHL, PsycInfo, Cochrane DARE en CENTRAL (tot mei 2011)
- officiële documenten van de geneesmiddelenagentschappen FDA en Health Canada
- referenties van relevante reviews via sneeuwbalmethode.

Geselecteerde studies

- interventionele, gecontroleerde klinische studies die de werkzaamheid van een atypisch antipsychoticum voor niet-geregistreerde indicaties (off-label indicaties) vergeleken met placebo, een ander atypisch antipsychoticum of een ander geneesmiddel (N=162)
- grote observationele studies (>1 000 patiënten) met evaluatie van de ongewenste effecten (N=231).

Bestudeerde populatie

- volwassenen (geen leeftijdsgrens) behandeld met atypische antipsychotica voor niet-geregistreerde indicaties: dementiegerelateerde gedragsstoornissen, angststoornis, obsessief compulsieve stoornis (OCD), posttraumatische stressstoornis (PTS), eetstoornis, insomnia, persoonlijkheidsstoornis, depressie, middelenmisbruik.

Uitkomstmeting

- werkzaamheid (versus placebo) en doeltreffendheid (versus andere atypische antipsychotica) voor:
 - ~ globale dementiegerelateerde gedragsstoornissen (**Neuropsychiatric Inventory**, NPI), psychose (2 subitems NPI), agitatie/agressie (Cohen-Mansfield Agitation Inventory)
 - ~ generaliseerde angststoornis (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAS)
 - ~ obsessief compulsieve gedragsstoornissen (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale)
 - ~ andere stoornissen
- ongewenste effecten.

Resultaten

- dementiegerelateerde gedragsstoornissen, psychose en agitatie
 - ~ werkzaamheid (N=18 versus placebo): zie tabel
 - ~ doeltreffendheid niet significant verschillend tussen de atypische antipsychotica onderling en tussen atypische antipsychotica en haloperidol
- gegeneraliseerde angst
 - ~ werkzaamheid (N=12 versus placebo): quetiapine (N=3; I² 78,2%); RR 1,26 (95% BI 1,02 tot 1,56) voor ≥50% verbetering op HAS; geen statistisch significante resultaten met olanzapine (N=1) en risperidon (N=1)
 - ~ doeltreffendheid: na acht weken was quetiapine even effectief als paroxetine (N=1) en escitalopram (N=1)
- obsessief compulsieve stoornis (OCD)
 - ~ werkzaamheid (N=10 versus placebo): risperidon (N=3; I² 0%); RR 3,92 (95% BI 1,26 tot 12,13) voor ≥25% verbetering op de Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; geen statistisch significante resultaten met quetiapine (N=5) en olanzapine (N=2)
 - ~ doeltreffendheid: geen statistisch significant verschil tussen een SSRI + olanzapine en een SSRI + risperidon (N=1)
- andere stoornissen: alleen matig bewijs bij PTS (1 MA/N=10)
- ongewenste effecten: bij ouderen een verhoogd risico van sterfte (NNH 87), CVA (NNH 53 voor risperidon), extrapiramidale symptomen (NNH 10 tot 20) en LUTS (NNH 16 tot 36); bij volwassenen een verhoogd risico van sterfte, sedatie, vermoeidheid, gewichtstoename, akathisie en extrapiramidale symptomen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de voor- en nadelen van atypische antipsychotica voor niet-geregistreerde indicaties verschillen. Voor globale dementiegerelateerde gedragsstoornissen is er een klein, maar statistisch significant voordeel t.o.v. placebo vastgesteld van aripiprazol, olanzapine en risperidon. Quetiapine had een voordeel voor de behandeling van een gegeneraliseerde angststoornis en risperidon voor de behandeling van OCD. Ongewenste effecten kwamen echter vaak voor.

Tabel. Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD met 95% BI) voor atypische antipsychotica versus placebo voor verbetering van globale gedragsstoornissen, psychose en agitatie.

	Globale gedragsstoornissen	Psychose	Agitatie
Aripiprazol	0,20 (0,04 - 0,35)*	0,20 (-0,02 - 0,42)	0,31 (0,10 - 0,52)*†
Olanzapine	0,12 (0 - 0,25)**	0,05 (-0,07 - 0,17)	0,19 (0,07 - 0,31)*†
Risperidon	0,19 (0 - 0,38)**	0,20 (0,05 - 0,36)*	0,22 (0,09 - 0,35)*†
Quetiapine	0,11 (-0,02 - 0,24)	-0,03 (-0,24 - 0,18)	0,05 (-0,14 - 0,25)

* significant ; ** randsignificant ; † cijfers afkomstig uit andere publicatie²

Financiering van de studie: The Agency for Healthcare Research and Quality

Belangenconflicten van de auteurs: één auteur ontving onderzoekssteun van twee farmaceutische firma's voor een eerdere studie en een opdracht als technisch expert.

Methodologische beschouwingen

De methodologische kwaliteit van deze meta-analyse lijkt betrouwbaar. Er was een duidelijke maar ruime onderzoeksvraag met een systematische zoektocht in gevalideerde databanken en relevante externe bronnen. De einddatum voor het zoeken liep tot juni 2011 waardoor een recente gerandomiseerde studie van risperidon voor de indicatie posttraumatische stress en studies over drie nieuwere antipsychotica, waaronder paliperidon (reeds op de Belgische markt aanwezig) niet in de systematische review zijn opgenomen. Er waren strikte criteria voor de selectie van studies. De gegevensverwerking gebeurde door onafhankelijke onderzoekers. De methodologische kwaliteit van de interventiestudies werd beoordeeld aan de hand van de Jadad-schaal, alhoewel deze schaal meer en meer als onvolledig beschouwd wordt³. De interne validiteit van observationele studies werd beoordeeld aan de hand van de Newcastle-Ottawa Schaal. De auteurs deden ook een poging om de sterkte van de evidentie van de gepoolde resultaten uit te drukken door middel van GRADE⁴. Hierbij hielden ze ook rekening met mogelijke publicatiebias.

Deze systematische review heeft echter ook enkele beperkingen. De auteurs zochten niet naar studies die de doeltreffendheid van antipsychotica vergeleken met niet-farmacologische interventies. De auteurs noteerden vaak een grote heterogeniteit tussen de studies (zoals patiëntkenmerken, behandelingsomstandigheden en definities van agitatie in de studies over dementie) wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt. Veel studies waren gefinancierd door de betrokken farmaceutische bedrijven, maar omdat ook industrie-onafhankelijke studies (zoals de CATIE-AD-studie⁵) gelijkaardige resultaten toonden, hadden de auteurs uiteindelijk vertrouwen in de bekomen resultaten.

Interpretatie van de resultaten

Voor globale dementiegerelateerde gedragsstoornissen werd een statistisch significante werkzaamheid t.o.v. placebo gevonden voor aripiprazol, olanzapine, en risperidon in lagere doses (ongeveer 50% minder) dan courant gebruikt voor de behandeling van schizofrenie. De gemiddelde verbetering in NPI-score met atypische antipsychotica bedroeg echter slechts 35% ten opzichte van de beginwaarde en het verschil met placebo bedroeg slechts 3,41 punten. Een minimale verbetering van 30% ten opzichte van de beginwaarde en een minimaal verschil van 4 punten met placebo wordt als klinisch relevant beschouwd. Er was geen verschil in doeltreffendheid tussen atypische en typische antipsychotica.

Het is evenmin zeker dat de betere resultaten van quetiapine versus placebo op de Hamilton Anxiety Rating Scale voor gegeneraliseerde angststoornis zich zullen vertalen in een klinisch relevant effect. Omwille van de grote heterogeniteit en het feit dat alle studies gesponsord waren, kenden de auteurs dit resultaat trouwens een matige graad van bewijskracht toe. Quetiapine vertoonde geen betere doeltreffendheid in vergelijking met antidepressiva (paroxetine of escitalopram) voor gegeneraliseerde angststoornis.

Risperidon is het enige atypische antipsychoticum dat werd geassocieerd met een significante werkzaamheid voor OCD. De auteurs ontdekten echter een belangrijke publicatiebias en risperidon leek niet doeltreffender dan andere behandelingen met uitzondering van betere resultaten versus SSRI's.

Er was geen bewijs voor het feit dat atypische antipsychotica werkzaam waren voor de behandeling van verslaving, eetstoornissen en insomnie.

De auteurs waarschuwen er tenslotte voor dat de minimale winst van atypische antipsychotica voor enkele niet-geregistreerde indicaties moet afgewogen worden tegen de ongewenste effecten.

Andere studies

Atypische antipsychotica werden gepromoot omwille van hun beter bijwerkingenprofiel, in het bijzonder minder extrapiramidale effecten. Sinds 2005 zijn verschillende waarschuwingen geuit door geneesmiddelenagentschappen rond het gebruik van atypische antipsychotica voor niet-geregistreerde indicaties, vooral bij kwetsbare ouderen⁶⁻⁸. Een Cochrane review had al aangetoond dat een geselecteerde groep van atypische antipsychotica beperkt werkzaam is voor specifieke dementiegerelateerde gedragsstoornissen, maar dat de ernstige risico's deze werkzaamheid overschaduwden⁹. In Minerva wezen we reeds meermaals op de ongewenste effecten van atypische antipsychotica bij ouderen met dementiegerelateerde gedragsstoornissen¹⁰⁻¹³.

Besluit Minerva

Deze studie besluit dat sommige atypische antipsychotica t.o.v. placebo een statistisch significante werkzaamheid vertonen voor dementiegerelateerde gedragsstoornissen (aripiprazol, olanzapine en risperidon), gegeneraliseerde angststoornis (quetiapine) en OCD (risperidon). De klinische relevantie van deze werkzaamheid is echter onzeker en bovendien is er geen bewijs dat deze middelen doeltreffender zijn dan andere medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen. De baten van atypische antipsychotica dienen bovendien steeds afgewogen te worden tegen de potentiële risico's.

Voor de praktijk

NICE raadt het gebruik van atypische antipsychotica af voor dementiegerelateerde gedragsstoornissen bij personen met de ziekte van Alzheimer, vasculaire dementie en gemengde dementie en met milde tot matige niet-cognitieve symptomen¹⁴. Ook voor de behandeling van (gegeneraliseerde) angststoornis wordt het gebruik in de eerste lijn afgeraden¹⁵. Bij ouderen met welbepaalde, ernstige dementiegerelateerde gedragsstoornissen kunnen atypische antipsychotica slechts na een grondige risicobaten/analyse opgestart worden in een lage dosis, met systematische opvolging en herevaluatie (na drie maanden gebruik), alsook tijdsgebonden afbouw.

Voor alle niet-geregistreerde indicaties geldt dat de baten van atypische antipsychotica steeds dienen afgewogen te worden tegen de potentiële risico's, gezien ongewenste effecten zeer frequent geassocieerd zijn met het gebruik van atypische antipsychotica, ongeacht de leeftijd.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be