



Amfetamines voorschrijven voor aandoeningen geassocieerd met het gebruik van psychoactieve stoffen?

Referentie

Tardelli VS, Bisaga A, Arcadepani FB, et al . Prescription psychostimulants for the treatment of stimulant use disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology* 2020 ;237:2233-55. DOI: 10.1007/s00213-020-05563-3

Duiding

Maureen Lanssen, assistante en médecine générale, UCLouvain; Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain

We bespraken in Minerva reeds een studie die de werkzaamheid van buprenorfine versus methadon in afnemende doses vergeleek bij opioïdenontwenning (1,2). Deze studie toonde het waarschijnlijke vergelijkbare nut (geen bewezen verschil) van buprenorfine versus methadon in afnemende doses bij opioïdenontwenning. We publiceerden echter nooit een analyse over het gebruik van psychostimulantia bij de ontwenning van cocaïne of psychoactieve stoffen.

Deze systematische review met meta-analyses poolde de gegevens van 2 889 proefpersonen uit 38 gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde parallelgroepstudies (3). De onderzochte substitutiemoleculen waren: modafinil, methylfenidaat of amfetamines (gemengde amfetaminezouten, lisdexamfetamine en dextroamfetamine). De zoekopdracht naar RCT's gebeurde door 2 onderzoekers onafhankelijk van elkaar in 4 databanken (PubMed/Medline, LILACS, Web of Sciences en ClinicalTrials.gov), overeenkomstig de PRISMA-aanbevelingen en zonder taalbeperking. Niet-medicamenteuze benaderingen (bijvoorbeeld gedragsmatige aanpak) werden niet geïnccludeerd. Eindpunten waren onder meer: drugabstinentie (gedefinieerd als 2 tot 3 weken volledige onthouding en het gemiddelde maximale aantal opeenvolgende abstinentiedagen), percentage negatieve urinetests tijdens de studie en het aantal patiënten dat in behandeling blijft. Van de 38 geïnccludeerde studies waren er 26 met cocaïnegebruikers en 12 met amfetaminegebruikers. Bij vaststelling van statistische heterogeniteit was het de bedoeling om een random-effectsmodel te gebruiken.

De resultaten tonen met psychostimulantia versus placebo:

- een statistisch significant percentage volgehouden abstinentie: RR van 1,45 met 95% BI van 1,10 tot 1,92; $I^2=37%$; NNT=16 met 95% BI van 8 tot 70
- een statistisch significante abstinentieduur: gemiddeld verschil (MD) van 3,34 dagen (met 95% BI van 1,06 tot 5,62), vooral bij cocaïnegebruikers (RR 2,44 met 95% BI van 1,66 tot 3,58) en bij hogere doses psychostimulantia: RR 1,95 met 95% BI van 1,38 tot 2,77 (zeer lage kwaliteit van bewijs).

Er werd geen voordeel vastgesteld met betrekking tot het in behandeling houden van patiënten: RR 1,04 met 95% BI van 0,97 tot 1,11; $I^2=10%$.

De subgroepanalyse kon geen voordeel aantonen per geneesmiddel, ADHD-status of comorbide verslavingen.

Bij subgroepanalyse volgens drugtype (cocaïne versus amfetamine), was het effect op abstinentie in de studies die cocaïneafhankelijke patiënten groepeerden niet alleen statistisch significant (RR van 1,70 met 95% BI van 1,26 tot 2,31; $I^2=24%$; NNT=12 met 95% BI van 7 tot 32), maar waarschijnlijk ook klinisch significant. Anderzijds werd er geen voordeel aangetoond voor de studies met amfetamineafhankelijke patiënten (RR van 0,89 met 95% BI van 0,62 tot 1,27, $I^2=0%$).

De studies met lage doses psychostimulantia lieten geen voordeel zien op het eindpunt 'volgehouden abstinentie' (RR van 1,25 met 95% BI van 0,71 tot 2,21; $I^2=0%$). De studies met hoge doses psychostimulantia toonden daarentegen een statistisch significant voordeel: RR van 1,50 met 95% BI van 1,10 tot 2,06; NNT=14 met 95% BI van 7 tot 67. Het klinische voordeel is echter verwaarloosbaar omdat de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval niet als klinisch significant wordt beschouwd en er sprake is van matige heterogeniteit ($I^2=44%$).

Van amfetamines op voorschrift is aangetoond dat ze bijzonder doeltreffend zijn om langdurige abstinentie te bevorderen bij patiënten met cocaïnegebruik (RR 2,44 met 95% BI van 1,66 tot 3,58). Vooral hogere doses psychostimulantia blijken bijzonder doeltreffend te zijn voor de behandeling van cocaïnegebruik: RR=1,95 met 95% BI van 1,38 tot 2,77 (bewijs van matige kwaliteit). De behandeling met amfetamines op voorschrift gaf eveneens een

hoger percentage negatieve urinetests op cocaïne: MD=8,37% met 95% BI van 3,75 tot 12,98. Het gebruik van psychostimulantia had geen enkel effect op het behoud van patiënten in behandeling.

Tot slot voerden de auteurs een bijkomende analyse uit van studies die abstinentie in de laatste 3 weken rapporteerden; deze uitkomstmaat kwam aan bod in recente studies. Vier studies kwamen hiervoor in aanmerking. Er werd een significant effect op abstinentie van psychostimulantiamisbruik gevonden, met een zeer hoog relatief risico (RR van 3,01 met 95% BI van 1,58 tot 5,75); $I^2=0\%$).

Deze studie werd globaal genomen methodologisch goed uitgevoerd. De verschillende stappen zijn correct beschreven en de resultaten zijn gebaseerd op 38 studies en 2 889 patiënten. De subgroepanalyses zijn relevant en bieden goede therapeutische perspectieven voor de toekomst. De auteurs merken terecht op dat het globale effect hoofdzakelijk beïnvloed wordt door studies die amfetamines op voorschrift gebruikten, voornamelijk dextroamfetamine, voor de behandeling van mensen met cocaïnegebruik. Deze analyse levert voorlopig bewijs dat geneesmiddelen met een ‘krachtiger’ agonistisch effect (d.w.z. dextroamfetamine) doeltreffender zijn dan minder ‘krachtige’ geneesmiddelen (d.w.z. modafinil) en dat patiënten behandeld met hogere doses agonisten, hier meer baat bij hebben dan patiënten behandeld met lagere doses. Dat ondersteunt de hypothese dat vooral het ‘agonistische effect’ verantwoordelijk is voor het klinische voordeel.

Het maximale aantal dagen van volledige abstinentie gedurende de behandeling is een uitkomstmaat die de langetermijnparameters van het cocaïnegebruik of van het gebruik van psychostimulantia en van het globale functioneren voorspelt. De klinische relevantie van 3 weken abstinentie kan echter in twijfel getrokken worden. De auteurs erkennen deze beperking, maar geven aan dat zeer weinig studies deze uitkomst onder de loep hebben genomen. Het ligt voor de hand dat er nood is aan het uitvoeren van meer langdurige studies die niet alleen gericht zijn op de duur van de abstinentie, maar vooral op de medische (bijvoorbeeld cardiovasculaire risico's en mentale gezondheid) en de sociale effecten ervan (tijdelijke werkonbekwaamheid, functioneren in de samenleving en het gezin, kwaliteit van leven, enzovoort).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

We vonden op Ebracticienet geen klinische praktijkrichtlijn specifiek over de ontwenning van een cocaïne- of psychostimulantia-afhankelijkheid. Volgens UpToDate is aangetoond dat alleen psychosociale interventies consistent doeltreffend zijn om het gebruik van stimulantia te verminderen bij patiënten met stoornissen gerelateerd aan middelenmisbruik (4). Geen enkel medicijn bleek uit gerandomiseerde studies consistent doeltreffend voor stoornissen gerelateerd aan het gebruik van psychoactieve middelen.

Besluit

Deze methodologisch goed verrichte systematische review met meta-analyse is gebaseerd op studies met enkele methodologische tekortkomingen. Desondanks opent ze perspectieven voor de behandeling van cocaïneontwenning met amfetamines op voorschrift (voornamelijk dextroamfetamine), maar geeft ze geen informatie over hun werkzaamheid op lange termijn

Referenties

1. Chevalier P. Nut van buprenorfine versus andere middelen bij de ontwenning van opioïden. *Minerva* 2018;17(1):3-7.
2. Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD002025.pub5
3. Tardelli VS, Bisaga A, Arcadepani FB, et al . Prescription psychostimulants for the treatment of stimulant use disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology* 2020 ;237:2233-55. DOI: 10.1007/s00213-020-05563-3
4. Kampman K. Approach to treatment of stimulant use disorder in adults. UpToDate. Available at <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-treatment-of-stimulant-use-disorder-in-adults>