

Epilepsie: Fenothiazinederivaten

1392

Afkorting:

AP = Antipsychotica, BI = Betrouwbaarheidsinterval

Datum literatuursearch: 23-08-2022

CONCLUSIE

Dit is GEEN contra-indicatie.

Uit de literatuur blijkt niet dat patiënten met epilepsie een hoger risico op hebben op aanvallen dan patiënten zonder epilepsie. Er zijn aanwijzingen dat antipsychotica veilig toegepast kunnen worden bij epilepsiepatiënten die worden behandeld met anti-epileptica (Okazaki, 2014). Over het gebruik van dopamine-antagonisten voor andere toepassingen dan als antipsychoticum zijn geen data bekend.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Dopamine-antagonisten hebben mogelijk pro-convulsieve effecten via de Dopamine 1 en 2 receptoren (1). Van verschillende antipsychotica is daarnaast aangetoond dat deze veranderingen in het elektro-encefalogram (EEG) veroorzaken (2). In de literatuur is daarnaast beschreven dat eerstegeneratie-antihistaminica ook affiniteit hebben voor histaminereceptoren in de hersenen. Dit zou kunnen leiden tot een epileptische aanval (3,4).

Tijdens het gebruik van fenothiazinederivaten zijn epileptische aanvallen gemeld. Dat werd vooral gezien in een studie uit de jaren '60 met een slechte studie-opzet. In een recentere studie bleek het risico mogelijk alleen verhoogd bij toepassing van chloorpromazine bij dementie. Echter, bij het ziektebeeld dementie bestaat mogelijk een verhoogd risico op epileptische aanvallen (Bloechliger 2015).

1. Górska N et al. Antipsychotic drugs in epilepsy. Neurologia I Neurochirurgia Polska 2019;53:DOI10.5603
2. Alldredge BK. Seizure risk associated with psychotropic drugs: clinical and pharmacokinetic considerations. Neurology 1999; 53: 68-75.
3. Bhowmik M, Khanam R, Vohora, D. Histamine H3 receptor antagonists in relation to epilepsy and neurodegeneration: a systemic consideration of recent progress and perspectives. Br J Pharmacol 2012; 167: 1398-1414.
4. Miyata I, Saegusa H, Sakurai M. Seizure-modifying potential of histamine H1 antagonists: a clinical observation. Pediatr Int 2011; 53: 706-708.

PICO

P(atient)	Patiënt met epilepsie
I(ntervention)	Alimemazine, chloorpromazine, levomepromazine, oxomemazine, promethazine
C(omparison / Control)	Placebo of patiënten zonder epilepsie
O(utcome)	Verergering van epilepsie of toename van aantal insulsten

Zoektermen:

PUBMED: (epilepsy OR seizure) AND (alimemazine OR oxomemazine OR promethazine OR chlorpromazine OR levomepromazine)

EMBASE: ('seizure, epilepsy and convulsion'/exp OR 'seizure, epilepsy and convulsion') AND ('alimemazine'/mj OR 'oxomemazine'/mj OR 'promethazine'/mj OR 'chlorpromazine'/mj OR 'levomepromazine'/mj)

Dit is een herziening van een rapport uit 2005. Er is daarom gezocht vanaf 2005. De literatuur in het rapport uit 2005 is al niet relevant beschouwd.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen die het optreden van epileptische aanvallen tijdens het gebruik van antipsychotica onderzochten.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Huf G, Alexander J, Gandhi P, Allen MH. Haloperidol plus promethazine for psychosis-induced aggression. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 25;11(11) Systematische review	Resultaten - In deze systematische review zijn 6 RCT's opgenomen met data van 1367 patiënten. Haloperidol + promethazine voor psychose-geïnduceerde agressie is onderzocht. Resultaten in de studies focussen met name op effectiviteit van de combinatie t.o.v. andere antipsychotica. Ook ernstige bijwerkingen en complicaties worden besproken. - De combinatie haloperidol + promethazine gaf een risico van 9 per 1000 (1 op de 150) op epileptische aanvallen. Het gebruik van andere onderzochte antipsychotica gaf een risico van 10 per 1000 op epileptische aanvallen. Het relatieve risico op epileptische aanvallen bij gebruik van haloperidol + promethazine is 0.95 (95% BI: 0.06-15.01). De kwaliteit van het bewijs was laag. - Eén patiënt die behandeld werd met de combinatie haloperidol + promethazine kreeg een groot epileptisch insult, dat snel gecoupeerd kon worden. Conclusie auteurs - Toedienen van haloperidol bij acute agressie bij een psychose geeft een risico op een epileptische aanval (van ongeveer 1 op 100-150). De toevoeging van promethazine is zeer effectief in het verlagen van de risico's van andere uitlokkende factoren en werkt kalmerend, waardoor het risico op een epileptische aanval kan afnemen t.o.v. enkel gebruik van haloperidol. Opmerkingen KNMP - De agressie op zich lijkt (ook) een uitlokkende factor voor een epileptische aanval. De auteurs van deze review insinueren dat de kalmerende werking van promethazine het risico dat haloperidol geeft op een epileptische aanval doet verkleinen.
Ahmed U, Jones H, Adams CE. Chlorpromazine for psychosis induced aggression or agitation. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Apr 14;(4) Systematische review	Resultaten - Systematische review naar de effecten van chloorpromazine bij psychose-geïnduceerde agitatie of agressie. Slechts 1 gedateerde studie (n=30) voldeed aan de inclusiecriteria. 1 patiënt ontwikkelde een status epilepticus, relatief risico: 3.00 (95% BI: 0.13-68.26). Kwaliteit van het bewijs is zeer laag. Opmerkingen KNMP - Het 95% BI heeft een enorme spreiding en deze data zijn daarmee weinig betrouwbaar.
Ravanic DB, Dejanovic SM, Janjic V, Jovic SD, Milovanovic DR, Jakovljevic V, Pantovic V,	Resultaten In deze klinische prospectieve vergelijkende studie zijn 325 patiënten met schizofrenie met negatieve en positieve symptomen tot 5 jaar gevolgd.

Ravanic B, Pantovic M, Pantovic MM. Effectiveness of clozapine, haloperidol and chlorpromazine in schizophrenia during a five-year period. Arq Neuropsiquiatr. 2009 Jun;67(2A):195-202. Vergelijkende klinische prospectieve studie	• Patiënten kregen o.b.v. het eerdere aantal terugvallen in hun ziekte en de eerdere behandeling een medicament toegewezen. Bij <5 terugvallen en nooit eerder behandeld met haloperidol werd behandeling met haloperidol (2-15 mg/dag) ingezet. Bij <5 terugvallen en nooit eerder chloorpromazine, werd behandeling met chloorpromazine (100-400mg/dag) ingezet. Patiënten met >5 terugvallen in voorgaande ziekteverloop en nooit eerder clozapine werden beschouwd als therapieresistent en kregen behandeling met clozapine (75-600 mg/dag). Dosering werd ingesteld o.b.v. klinische respons. • Studie uitkomsten waren effectiviteit op positieve en negatieve symptomen van schizofrenie en veiligheidsprofiel van de studiemedicatie. • Epileptische aanvallen kwamen voor bij 3 haloperidolgebruikers (1.4%), bij 3 chloorpromazinegebruikers (0.9%) en bij 1 patiënt in de clozapinegroep (1.0%). Opmerkingen KNMP • Comedicatie – anders dan antipsychotica - mocht naast de studiemedicatie gebruikt worden. Door een behoorlijk aantal deelnemers van de studie werden benzodiazepines gebruikt, vooral in de groep die behandeld werd met chloorpromazine. Volgens de auteurs was dit voor de behandeling van extrapyramidale reacties en als anticonvulsivum. Welke benzodiazepines het betrof en hoe vaak deze werden voorgeschreven bij convulsies is niet bekend. De aantallen patiënten die een benzodiazepine kregen waren als volgt: -31 patiënten in de haloperidol groep (29,5%) -38 patiënten in de chloorpromazine groep (36.2%) -7 patiënten in de clozapine groep (6.7%)
Okazaki M et al. Do antipsychotic drugs increase seizure frequency in epilepsy patients? European Neuropsychopharmacology 2014;24:1738-1744. Case-controlstudie	Resultaten • In deze Japanse studie werden 150 epilepsiepatiënten met antipsychotica (AP) gematcht op leeftijd, leeftijd ten tijde van diagnose epilepsie, duur van epilepsie en type epilepsie met 309 epilepsiepatiënten zonder AP. Alle patiënten werden behandeld met anti-epileptica. De aanvalsfrequentie werd vergeleken tussen de twee groepen vlak voor de start van AP en 1, 3, 6 en 12 maanden na start. De aanvalsfrequentie werd geclassificeerd als verhoogd, onveranderd of verlaagd t.o.v. baseline. • Van de patiënten met AP gebruikte er 72 één AP en 78 een combinatie van AP. • De aanvalsfrequentie was op ieder meetmoment gunstiger in de groep met AP dan in de controlegroep. • Er werd geen verschil gezien tussen klassieke en atypische AP, maar een statistische toets was niet mogelijk vanwege te kleine aantallen. • Alleen voor partiële epilepsie werd een verschil gezien tussen AP en controle. Bij gegeneraliseerde epilepsie was er geen verschil in aanvalsfrequentie tussen AP en controle. Opmerkingen auteurs • Er is in de studie niet gekeken naar interacties tussen anti-epileptica en AP en dus een mogelijke verhoging van de spiegel van het anti-epilepticum. Opmerkingen KNMP • Er waren 32 chloorpromazinegebruikers in deze studie, dus ongeveer 1/5e van de patiënten gebruikte deze dopamine-antagonist.
Bloechliger M, Rüegg S, Jick SS, Meier CR,	Resultaten

Bodmer M. Antipsychotic drug use and the risk of seizures: follow-up study with a nested case-control analysis. CNS Drugs. 2015 Jul;29(7):591-603. Nested case-control studie	- Retrospectief cohortonderzoek in een huisartsendatabase in het Verenigd Koninkrijk. Patiënten (n = 60.121) werden geïncludeerd bij gebruik van een AP voor schizofrenie, dementie of een affectieve stoornis. Exclusiecriteria waren o.a. epilepsie, een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen of een verhoogd risico op epileptische aanvallen. Indeling in 4 groepen gebeurde o.b.v. het potentieel van het antipsychoticum om een epileptische aanval te induceren. Ook was er een groep zonder antipsychoticum in gebruik. Chloorpromazine en promazine werden ingedeeld in categorie 3 (1^e generatie antipsychotica met laag tot medium potentieel). Haloperidol werd bijvoorbeeld opgenomen in de categorie 4 (1^e generatie antipsychotica met medium tot hoog potentieel). De overige categorieën bevatten andere antipsychotica die buiten dit rapport vallen en zijn opgenomen in de bewaking van de antipsychotica. - De incidentieratio van epileptische aanvallen per 10.000 persoonsjaren in de groep patiënten in categorie 3 was 49.4 (95% BI: 27.7-71.0). Ter vergelijking: in de groep patiënten die geen antipsychoticum gebruikten was de incidentieratio 11.7 (95% BI: 10.0-13.4). In de groep patiënten die olanzapine of quetiapine gebruikten, was de incidentieratio 32.6 (95% BI: 22.6-42.6). - Verder is er onderscheid gemaakt in ziektebeeld waarvoor het antipsychoticum werd ingezet. Bij patiënten met een affectieve stoornis bleken alleen antipsychotica uit categorie 4 (1^e generatie antipsychotica met medium tot hoog potentieel) het risico op epileptische aanvallen 2,5x te verhogen in vergelijking tot geen gebruik van antipsychotica. Buiten zojuist genoemde groep antipsychotica bleek geen enkele andere categorie antipsychotica het risico op epileptische aanvallen te verhogen. Bij patiënten met dementie bleek huidig gebruik en gebruik in het verleden van vrijwel alle subklassen antipsychotica het risico op epileptische aanvallen te verhogen. Opmerkingen auteurs - De resultaten van deze nested case-control analyse staan haaks op de eerdere bevindingen uit de jaren 1960-1965 waarin een hoge incidentie van aanvallen werd gemeld onder patiënten die fenothiazines (vooral chloorpromazine) gebruikten in vergelijking tot <i>non-users</i>. Deze groep <i>non-users</i> in de studie bestond uit patiënten die andere 1^e generatie antipsychotica gebruikten en mensen die geen enkel antipsychoticum gebruikten. Een verschil in aanvalsrisico tussen verschillende 1^e generatie antipsychotica was daarmee niet te maken. Ook waren in de studies in de jaren 60 patiënten met duidelijk aanwezige risicofactoren niet geëxcludeerd van deelname. In deze analyse werd gebruik van medium-tot hoog potentieel 1^e generatie antipsychotica in verband gebracht met een verhoogd risico op epileptische aanvallen in vergelijking tot <i>non-use</i> van antipsychotica bij patiënten met affectieve stoornissen. Voor de laag-tot medium potente 1^e generatie antipsychotica kon, na correctie voor confounders, dit verband niet worden gelegd. - Dementie an sich is mogelijk een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van epileptische aanvallen, onafhankelijk van het antipsychoticum dat wordt gebruikt.
--	---

Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie (2012)	Er zijn aanwijzingen dat clozapine een relatief hoog risico heeft voor het induceren van een epileptische aanval. Betrouwbare gegevens over de relatieve epileptogene eigenschappen van de verschillende antipsychotica zijn schaars. Ook chloorpromazine zou een relatief hoog risico geven, dit is gebaseerd op Pisani et al 2002.
Richtlijn Misselijkheid en braken in de palliatieve fase, Richtlijnwerkgroep Misselijkheid en braken (16-06-2014)	Levomepromazine staat opgenomen in het stappenplan van behandeling. Geen vermelding van epilepsie als contra-indicatie.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Nozinan (levomepromazine) 22-04-2021	Rubriek 4.4 Levomepromazine kan de epileptische prikkel drempel verlagen (zie rubriek 4.8) en moet daarom met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met epilepsie en anderszins verhoogd risico op epileptisch insulten. Het risico op epileptische insulten neemt toe met hogere doses, met name doses die de geadviseerde doses overschrijden. Rubriek 4.8 Soms: convulsies
SPC Toplexil (oxomemazine) 27-10-2021*	Rubriek 4.4 Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie (focale laesies van de cerebrale cortex). Rubriek 4.8 Niet bekend: convulsies. Door paradoxale stimulatie van het centraal zenuwstelsel, hetgeen met name bij kinderen en ouderen kan voorkomen.

* Vergelijkbare informatie in SPC Promethazine CF 06-08-2021. Geen SPC's voor alimemazine en chloorpromazine

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	20 oktober 2022