



Schizofrenie/psychotische stoornis: mefloquine 6541

Datum literatuursearch: 16 maart 2017

CONCLUSIE

Mefloquine wordt bewaakt bij patiënten met schizofrenie of psychose en bij patiënten met schizofrenie of psychose in de voorgeschiedenis. Wanneer gebruik onvermijdelijk is, wordt geadviseerd om de risico's en baten te laten afwegen door de voorschrijver in overleg met de psychiater.

Twee case-control studies tonen een verhoogde incidentie van psychotische bijwerkingen bij patiënten met schizofrenie/psychotische aandoening in het verleden of in de familiegeschiedenis. De kanttekening die hierbij gemaakt moet worden is dat deze groep met patiënten erg klein was en dat het op basis van deze gegevens moeilijk te concluderen is dat er een klinisch relevant verschil is in de incidentie van psychotische bijwerkingen.

Een recentere case-control studie uit 2015 gaf andere uitkomsten; er werd geconcludeerd dat er geen verhoogde incidentie van psychotische symptomen is personen met een psychiatrische stoornis in de familiale of persoonlijke voorgeschiedenis.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Werkgroep, 11 mei 2017: Het bewijs voor de contra-indicatie is mager bij mefloquine, maar vanwege de beschikbare alternatieven is bewaking geïndiceerd.
- Er zijn geen relevante richtlijnen gevonden die het gebruik van mefloquine noemen.

PICO

P(atient)	Patiënten met schizofrenie of psychotische stoornis (in de voorgeschiedenis)
I(ntervention)	Mefloquine
C(omparison / Control)	Patiënten met schizofrenie of psychotische stoornis (in de voorgeschiedenis) zonder mefloquine
O(utcome)	Verergering schizofreniesymptomen of optreden psychose

PUBMED

Zoekterm:

((mefloquine) AND (("psychotic disorders" [MeSH Terms]) OR ("schizophrenia spectrum and other psychotic disorders"[MeSH Terms]) OR "schizophrenia")

("mefloquine" [Substance content]) AND ("psychotic disorder" [MeSH Terms])

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmmerkingen
ref. 1 Van Riemsdijk M, et al. Mefloquine increases the risk of serious psychiatric events during travel abroad: a nationwide case-control study in the	Case-control studie uitgevoerd tussen 1997 - 2000 n = 111 cases met psychiatrisch event	Resultaten • Van de cases hadden 22 patiënten mefloquine gebruikt (20,6%), van de controles 41 patiënten (9,2%). Mefloquine gebruik verhoogde het risico op psychiatrische events (OR = 2,5 [95% CI 1,4-8,7]). • Mefloquine verhoogde het risico op het optreden van psychiatrische events bij personen met (OR=8,0

Netherlands. J Clin Psychiatry 2005;66:199-204	tijdens reis en 453 controles 14 patiënten met psychiatrische voorgeschiedenis die mefloquine gebruikten versus 99 patiënten met psychiatrische voorgeschiedenis die geen mefloquine gebruikten.	[95% CI = 1,8-35,8]) en zonder (OR = 3,8 [95% CI = 1,4-10,1]) een psychiatrische aandoening in de voorgeschiedenis. • 81% van de cases met psychiatrische events zouden mogelijk kunnen worden verklaard doordat mefloquine is gebruikt door personen met een psychiatrische aandoening in de voorgeschiedenis. • Vrouwelijk geslacht is geassocieerd met optreden psychiatrisch event (OR = 2.1 [95% BHI 2,1-3,4]) Opmerkingen auteurs Misclassificatie van het type psychiatrisch syndroom kan niet worden geëxcludeerd, omdat de meeste patiënten geen psychiater hebben bezocht tijdens hun reis en daarom geen echte diagnose is gesteld. • Mogelijk kunnen de psychologische stress en fysiologische stress van het reizen ook bijdragen aan het uitlokken van een psychiatrisch syndroom. Om dit te corrigeren zijn de patiënten en controles met dezelfde bestemmingen gekoppeld. • Mefloquine remt acetylcholinesterase, wat bijwerkingen van het centraal zenuwstelsel kan veroorzaken. Opmerkingen Health Base • Er wordt alleen genoemd dat de patiënten een geschiedenis hebben met een psychiatrische ziekte, maar niet hoe deze is gedefinieerd. Er is niet gedefinieerd welke psychiatrische bijwerkingen optraden bij personen met een psychiatrische aandoening in de voorgeschiedenis. • In de resultaten van de gehele studie wordt wel onderscheid gemaakt tussen de psychiatrische bijwerkingen. Hierbij worden ook psychoses en hallucinaties benoemd als bijwerking.
Ref 2 Ringqvist A, Bech P, et al. Acute and long-term psychiatric side effects of mefloquine: A follow-up on Danish adverse event reports. Travel Medicine and Infectious Disease. 2015; 13: 80-8	Retrospectieve case control studie uitgevoerd tussen 1996 - 2000 n = 73, waarvan 10 personen psychiatrische problemen in de familiegeschiedenis hadden en 6 personen psychiatrische problemen in hun persoonlijke verleden. In deze studie werden alleen patiënten geïnccludeerd die een melding had gemaakt over een bijwerking tijdens het gebruik van mefloquine.	Resultaten: Alle 73 patiënten ervoeren bijwerkingen van mefloquine, waarvan 17 perceptuele stoornissen en/of wanen. Er werd op basis van de SF-36 resultaten geen statistisch significant verschil op langetermijneffecten gevonden tussen de patiëntengroep zonder psychiatrische stoornissen, de groep met psychiatrische stoornissen in de familiegeschiedenis en de groep met zelf een psychiatrische voorgeschiedenis. Van de laatste groep waren 3 personen opgenomen geweest op de psychiatrische afdeling voor het voordoen van de bijwerkingen van mefloquine.

Ref 3 Croft AM. A lesson learnt: the rise and fall of Lariam and Halfan. J R Soc Med. 2007; 100: 170–4.	Review	Resultaten: In de review werd het volgende benoemd: Er is nooit een fase 3 onderzoek gedaan. De CI is in de SPC toegevoegd door Roche in 1999. De eerste versie uit 1994 bevatte de CI nog niet. Het geneesmiddel is ontwikkeld door de WRAIR en overgenomen door Roche. Er waren toen alleen nog fase I en fase II onderzoeken uitgevoerd. Het kon op de markt worden gebracht zonder gerandomiseerd fase III tolerantie onderzoeken bij de normale studie populatie en is dus vooral getest op gevangenen of militairen.
--	--------	---

EMBASE

Zoekterm:

'psychosis'/exp OR psychosis AND ('mefloquine'/exp OR mefloquine) en

'psychosis'/exp OR psychosis AND ('mefloquine'/exp OR mefloquine) AND 'human'/de

'psychosis'/exp OR psychosis AND ('mefloquine'/exp OR mefloquine)AND 'case report'/ de

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmerkingen
ref. 4 Chen LH, Wilson ME, et al. Controversies and misconceptions in malaria chemoprophylaxis for travelers. Journal of the American Medical Association 2007; 297: 2251-63	Systematische review van alle systematische reviews, RCT's en database analyses. Artikelen over mefloquine en psychiatrische bijwerkingen.	Resultaten: Personen met een geschiedenis van convulsies of een manisch-depressieve aandoening lijken een groot risico te hebben op ernstige psychiatrische bijwerkingen en convulsies. Alle richtlijnen raden nu aan dat mefloquine gecontra-indiceerd is bij personen met een persoonlijke of familiegeschiedenis waarin zulke aandoeningen voorkomen. Ook personen met depressie vallen onder de contra-indicatie. Er worden echter geen specifieke uitspraken gedaan over psychose.
ref. 5 WHO. Review of central nervous system adverse events related to antimalarial drug, mefloquine (1985-1990)	Retrospectieve case-control studie n = 640 patiënten, waarvan 245 neurologische en psychiatrische bijwerkingen ervoeren. In deze studie werden alleen patiënten geïnccludeerd die een melding had gemaakt over een bijwerking tijdens het gebruik van mefloquine.	Resultaten - Het grootste gedeelte van de patiënten met bijwerkingen gebruikte het middel als profylaxe - Profylaxe groep: 23 patiënten melden een ervaren van een major psychiatric event. Hiervan hadden 6 patiënten (26%) een neurologische/psychiatrische voorgeschiedenis. - Therapiegroep: 6 patiënten waren bekend met een neurologische of psychiatrische voorgeschiedenis, waarvan 3 patiënten een adverse event meemaakte tijdens het gebruik van mefloquine. Er worden geen uitspraken gedaan over welke major psychiatric events er optraden. Opmerkingen auteur: Er is geen samenhangend patroon te vinden bij major psychiatrische stoornissen en de klinische presentatie of associatie met een bepaalde risico factor. Sommige patiënten in de profylaxe groep hadden een psychiatrische episode in de geschiedenis. Echter, de analyse van de psychiatrische stoornissen was grotendeels niet goed te beoordelen door de beperkte klinische details en het missen van een uniforme terminologie. Opmerkingen Health Base: Eens met de auteur. De getallen zijn erg klein en de diagnose van een psychiatrische aandoening was niet universeel.

Ref 6 McEvoy et al. Depersonalization/ derealization disorder after exposure to mefloquine. Psychosomatics 2015;56:98-102. Ref 7 Oueriagli Nabih F et al. Manic episode after malaria prophylaxis with mefloquine : Case report. International Journal of Neuropsychopharmacology 2012 15 SUPPL. 1 (244-)	Case report	Resultaten: 31-jarige man met een geïsoleerde paniekaanval (1 jaar voor het event) ontving 250 mg mefloquine wekelijks en kreeg psychotische symptomen na 1 maand. Bij een tweede gebruik van mefloquine 3 maanden later kreeg de man psychotische symptomen zoals depersonalisatie symptomen en angstaanvallen, na 3 weken 250 mg/week te hebben gebruikt. Alcoholverslaving en zelfmoordgedachten en depressie kwamen voor in de familiegeschiedenis.
Ref 8 Croft et al. Adverse effects of the antimalaria drug, mefloquine: due to primary liver damage with secondary thyroid involvement? BMC Public Health 2002;2:6.	Review farmacologisch mechanisme optreden bijwerkingen door mefloquine	Resultaten Bijwerkingen mefloquine treden op bij patiënten met hepatocellulaire schade (zowel eerder opgelopen als door mefloquine). OF Bijwerkingen mefloquine treden op bij schildklierfunctiestoornis, onafhankelijk of secundair door hepatocellulaire schade.
Ref 9 Aarnoudse et al. MDR1 gene polymorphisms are associated with neuropsychiatric adverse effects of mefloquine. Clin Pharmacol Ther 2006; 80:367-74.	Review farmacologisch mechanisme optreden bijwerkingen door mefloquine	Resultaten Bijwerkingen ontstaan door MDR1 gen polymorfismen.

OVERIGE

Bron	Effect
Ref. 10 SPC Lariam tabletten 12-04-2016	<u>CI</u> : Chemoprophylaxe bij patiënten met een depressie, voorgeschiedenis van depressie, algemene angststoornis, psychose, zelfmoordpogingen, suïcidale gedachten en gedrag waarbij men zichzelf in gevaar brengt, schizofrenie of andere psychiatrische aandoeningen, of met een voorgeschiedenis van convulsies (ongeacht de herkomst)
Ref. 11 SPC Lariam 1999 Roche	Mefloquine may cause psychiatric symptoms in a number of patients, ranging from anxiety, paranoia and depression to hallucinations and psychotic behavior. On occasions, these symptoms have been reported to continue long after mefloquine has been stopped. Rare cases of suicidal ideation and suicide have been reported though no relationship to drug administration has been confirmed. To minimize the chances of these adverse events, mefloquine should not be taken for prophylaxis in patients with active depression or with a recent history of depression, generalized anxiety disorder, psychosis, or schizophrenia or other major psychiatric disorders.

RISICOFACTOREN

Risicofactoren	Vrouwelijk geslacht
----------------	---------------------

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Ja	Ja	11 mei 2017