

Schizofrenie/psychotische stoornis: levetiracetam

6758

LEV = levetiracetam

BPRS = brief psychiatric scale [schaal voor psychiatrische symptomen]

CGI = clinical global impression scale [algemene maat voor ernst psychiatrische aandoening]

PANSS = positive and negative syndrome scale [schaal voor ernst schizofrenie symptomen]

TD = tardieve dyskinesie

Datum literatuursearch: 17-3-2017

CONCLUSIE

Uit diverse onderzoeken naar levetiracetam voor de behandeling van tardieve dyskinesie is gebleken dat dit goed wordt verdragen bij patiënten met schizofrenie/psychotische stoornis.

Hoewel er onderzoeken zijn waarbij geen verhoogd risico op psychosen is aangetoond, zijn er diverse onderzoeken onder patiënten met epilepsie waar levetiracetam als bijwerking psychosen geeft. Ook onder levetiracetamgebruikers met een psychiatrische voorgeschiedenis lijkt het risico hoger te zijn dan bij patiënten zonder psychiatrische voorgeschiedenis. In het onderzoek van Weintraub zijn beide factoren onderzocht: levetiracetam geeft vaker psychiatrische bijwerkingen dan andere anti-epileptica ($p < 0.005$) én het risico is hoger bij patiënten die eerder een psychiatrische bijwerking ervaren hebben (23,7% bij patiënten met psychiatrische bijwerking in de voorgeschiedenis versus 15,9% bij patiënten zonder psychiatrische bijwerking in de voorgeschiedenis).

Een verklaring voor het niet verergeren van de ziektelast bij patiënten met schizofrenie/psychotische stoornis, kan zijn dat deze patiënten beschermd worden door het gebruik van antipsychotica. Een andere verklaring is dat er vooral andere psychiatrische bijwerkingen optreden dan psychose.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Case reports zijn niet meegenomen omdat dit weinig toevoegt aan de evidence die wel geïnccludeerd is.

PICO

P(atient)	Patiënten met schizofrenie/psychotische stoornis in de voorgeschiedenis
I(ntervention)	Levetiracetam
C(omparison / Control)	Patiënten met schizofrenie/psychotische stoornis (in de voorgeschiedenis) zonder levetiracetam
O(utcome)	Verergering schizofrenie/psychotische stoornis of optreden psychotische bijwerkingen

PUBMED

Zoekterm:

((("etiracetam" [Supplementary Concept])) AND (((("Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders"[Mesh]) OR "Psychotic Disorders"[Mesh]) OR "Schizophrenia"[Mesh])) AND (((("psychosis"[Title/Abstract]) OR "psychotic"[Title/Abstract]) OR "schizophren"[Title/Abstract]) OR "worsen"[Title/Abstract]) OR "delusion"[Title/Abstract]) OR "hallucinat"[Title/Abstract])

((("etiracetam" [Supplementary Concept]))AND (((("psychosis"[Title/Abstract]) OR "psychotic"[Title/Abstract]) OR "schizophren"[Title/Abstract]) OR "worsen"[Title/Abstract]) OR "delusion"[Title/Abstract]) OR "hallucinat"[Title/Abstract]))

((("etiracetam" [Supplementary Concept]) AND "tardive dyskinesia")

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmmerkingen
Ref. 1 Woods SW et al. Effects of levetiracetam on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2008;69:546-554.	Dubbelblinde RCT n = 50, waarvan 45 patiënten met schizofrenie of schizoaffectieve stoornis die LEV of placebo krijgen voor TD	Aanvullende informatie opzet onderzoek Inclusiecriteria: onder andere diagnose TD, psychiatrisch stabiel (geen dosiswijzigingen), therapietrouw Interventie: 500-3000 mg LEV of placebo gedurende 12 weken. Hierna konden alle patiënten optioneel nog 12 weken LEV open label krijgen. Uitkomstmaten: o.a. PANSS Resultaten <u>LEV arm na 12 weken</u> 9 patiënten gestopt, waarvan 1 patiënt met comorbide borderline persoonlijkheidsstoornis is uitgevallen door recidief suïcidaal gedrag. 1 patiënt is uitgevallen door relaps middelenmisbruik. 1 lost to follow up. <u>Placebo arm na 12 weken</u> 5 patiënten gestopt, waarvan 1 patiënt is uitgevallen door geagiteerd en psychotisch gedrag. 1 patiënt uitgevallen door suïcidaal gedrag. 1 patiënt uitgevallen door algemene klinische verslechtering. <u>Open label fase</u> Geen uitval door psychiatrische verslechtering <u>PANSS score</u> Significant verbeterd in LEV arm (p = 0.014). Significantie begon vanaf week 6, na 12 weken waren er 2 punten verbetering op de PANSS vanaf baseline, vs. -0,2 punten in de placebogroep vanaf baseline. Opmerkingen auteurs Dit is het eerste onderzoek waarin uitval door psychiatrische bijwerkingen in de LEV arm niet groter is dan bij de placebo arm. Dit onderzoek is echter te klein om zeldzame effecten op te merken, waardoor voorzichtigheid nog steeds nodig is bij toepassing van LEV bij psychiatrische patiënten.
ref. 2 Meco G et al. Levetiracetam in tardive dyskinesia. Clin Neuropharmacol 2006;29:265-268.	Open-label observationeel onderzoek N = 16 patiënten met chronische psychoses en TD Interventie: 250-2000 mg LEV per dag. Observatieduur 3 mnd.	Aanvullende informatie opzet onderzoek Startdosis 125 mg 2x per dag, elke week met 125 mg 2x per dag verhogen tot minimaal 500 mg 2x per dag, maximaal 1000 mg 2x per dag. Resultaten Uitval 1 patient door overmatige slaperigheid LEV had geen invloed op de psychotische symptomen. Opmerkingen auteurs LEV is effectief en veilig is chronisch psychotische patiënten met TD. Opmerkingen SHB Geen toename van psychotische symptomen gemeld, wel onduidelijk of dat is gemeten.

Ref. 3 Konitsiotis S et al. Levetiracetam in tardive dyskinesia: an open label study. Movement disorders 2006;21:1219-1221	Open label observationeel onderzoek N = 8 patiënten met psychotische stoornis en TD Interventie: 1000 mg LEV per dag gedurende 1 maand	Aanvullende informatie opzet onderzoek Inclusie: o.a. Patiënten 18-65 jaar, diagnose TD (gedurende minstens 6 maanden) door antipsychotica blootstelling Exclusie: o.a. acute ziekte, eerder bijwerkingen gehad op LEV Medicatie moest ten minste 1 maand stabiel zijn en mocht tijdens de studie niet wijzigen. Beoordelaar geblindeerd en kende de patiënten niet. Uitkomstmaten: o.a. CGI en BPRS. Resultaten Uitval 1 patiënt door slaperigheid en sedatie. CGI daalde van 4.5 naar 3.3 (p=0.031) BPRS veranderde niet significant.
Ref. 4 Bona JR et al. Treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia with levetiracetam. J of Clin Psychopharm 2006;26:215-217	Open label observationeel onderzoek N = 17 patiënten met TD waarvan 13 met schizofrenie en 3 met schizoaffectieve stoornis Interventie: 250 mg LEV 2x per dag met optitratie tot 4000 mg per dag.	Aanvullende informatie opzet onderzoek 7 intramuraal behandelde patiënten, 10 ambulant Resultaten Geen uitval door bijwerkingen. Wel waren 5 patiënten “lost to follow up”. Opmerkingen SHB Redelijk hoog aantal lost to follow up. Hierdoor kunnen er geen conclusies verbonden worden aan de veiligheid.
Ref 5. Cramer JA et al. A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. Epilepsy & behavior 2003;4:124-32	Systematische review van opgetreden neuropsychiatrische bijwerkingen bij LEV. N = 2871 patiënten die LEV kregen voor epilepsie, cognitieve problemen of angststoornissen	Aanvullende informatie opzet systematisch review Gegevens afkomstig van databank USB Pharma (fabrikant Keppra (LEV)) Resultaten Alle patiënten (placebo of LEV): 9 psychosen. Patiënten met <u>epilepsie</u>: 6 psychosen: 5 bij LEV (769 gebruikers totaal), 1 placebo (439 gebruikers totaal). Patiënten met <u>cognitieve problemen</u>: 394 ontvingen LEV, 344 ontvingen placebo. Er waren 0 psychosen. Patiënten met <u>angststoornissen</u>: 3 psychosen: 2 bij LEV (1084 gebruikers totaal), 1 bij placebo (525 gebruikers totaal). Geen significante verschillen. Opmerkingen SHB Niet duidelijk wat inclusie- en exclusiecriteria voor studies waren. Er wordt niet gesproken over patiënten met een psychose in de voorgeschiedenis.

Ref 6. Ben-Menachem et al. Efficacy and tolerability of levetiracetam during 1-year follow-up in patients with refractory epilepsy. Seizure 2003;12:131-135.	Open-label onderzoek N = 98 patiënten die 500-3000 mg LEV voor epilepsie kregen.	Aanvullende informatie Inclusie: patiënten die in een dagboek aantal convulsies bijhouden of laten houden gedurende 3 maanden voor aanvang studie én refractaire epilepsie hebben. Geen toevoeging nieuwe medicatie. Dosiswijzigingen in andere medicatie alleen op basis van bijwerkingen die al aanwezig waren vóór starten LEV. Resultaten 1 patiënt viel uit door psychose. Voor aanvang van het onderzoek had de patiënt al gedragsstoornissen met “vlagen van psychose”. Patiënt had ook al mentale retardatie. Opmerkingen auteurs Er zijn patiënten geselecteerd die niet in aanmerking komen voor de reguliere studies door mentale retardatie of psychiatrische stoornissen. 10 patiënten hadden ernstige psychiatrische stoornissen. Het is niet duidelijk of er een causaal verband is bij de patiënt die uitviel.
Ref 7. Mula M et al. Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy. Neurology 2003;61:704-706	Retrospectief onderzoek N = 517 patiënten die LEV gebruiken gedurende gemiddeld 8,3 maanden.	Aanvullende informatie opzet onderzoek Groep 1: patiënten met LEV die psychiatrische bijwerking ervaren Groep 2: patiënten met LEV die geen psychiatrische bijwerking ervaren Resultaten 10,1% van de patiënten ontwikkelde psychiatrische bijwerkingen (n=53). 1,2% ontwikkelde psychose (n=6). Risicofactoren voor het ontwikkelen van psychiatrische bijwerkingen zijn: - voorgeschiedenis febrile convulsies OR = 2.90 [95% BHI 1.48-5.84] - voorgeschiedenis status epilepticus OR = 2.56 [95% BHI 1.17-5.58] - psychiatrische voorgeschiedenis OR = 1.19 [95% BHI 1,070-1,328] Opmerkingen SHB Conclusie: Patiënten met epilepsie die LEV gebruiken en een psychiatrische voorgeschiedenis hebben, hebben iets vaker psychiatrische bijwerkingen dan patiënten zonder eerdere psychiatrische bijwerkingen. De vraag is echter of de observaties daadwerkelijk veroorzaakt worden door LEV of door een verhoogd risico op psychiatrische events door de psychiatrische voorgeschiedenis. Er kan geen uitspraak worden gedaan over psychosen alleen, omdat de cijfers hierover ontbreken.

Ref 8. Weintraub D et al. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. <i>Epilepsy & Behavior</i> 2007;10:105-110	Retrospectief onderzoek naar frequentie psychotrope bijwerkingen van anti-epileptica onder patiënten met epilepsie N = 1394 patiënten die anti-epileptica gebruiken, waarvan 521 LEV (gemiddelde dosis 2111 mg/dag), gemiddelde duur 16 maanden.	Resultaten • Patiënten die LEV gebruikten hadden significant vaker psychiatrische bijwerkingen dan patiënten die andere AED gebruikten ($p < 0.001$) • Van de 521 LEV gebruikers heeft 1,3% ($n=7$) een psychose gehad. • 15,9% van LEV gebruikers zonder psychiatrische voorgeschiedenis heeft psychiatrische bijwerking ervaren. Dit is significant meer dan andere AED ($p < 0.005$). • 23,7% van LEV gebruikers met psychiatrische voorgeschiedenis heeft psychiatrische bijwerking ervaren. Dit is significant meer dan andere AED ($p < 0.005$). Opmerkingen SHB Onduidelijk hoe is gedefinieerd dat het event een bijwerking van het geneesmiddel is. Definitie van psychiatrische bijwerking omvat meer dan psychotische stoornis.
Ref 9. Mula M et al. Are psychiatric adverse events of anti-epileptic drugs a unique entity? A study on topiramate and levetiracetam. <i>Epilepsia</i> 2007;48:2322-2326.	Retrospectief onderzoek naar risicofactoren voor psychiatrische bijwerkingen N = 108 patiënten die topiramaat (TPM) en LEV hebben gebruikt.	Aanvullende informatie opzet onderzoek Groep 1: patiënten met LEV en/of TPM die psychiatrische bijwerking ervaren Groep 2: patiënten met LEV en TPM die geen psychiatrische bijwerking ervaren Resultaten - 9 patiënten ontwikkelden psychiatrische bijwerkingen bij zowel TPM als LEV - 28 ontwikkelden psychiatrische bijwerkingen op één van beide (LEV = 5, TPM = 23) - 71 ontwikkelden geen psychiatrische bijwerkingen. Risicofactoren voor het ontwikkelen van psychiatrische bijwerkingen zijn (in groep psychose TPM+LEV versus geen psychose): - Voorgeschiedenis febriele convulsies [55% versus 15%, $p = 0.014$] - Psychiatrische voorgeschiedenis [66% versus 24%, $p = 0.015$] - Familiaire psychiatrische belasting [22% versus 0%, $p = 0.011$] Patiënten die convulsievrij waren hadden een grotere kans op het ontwikkelen van een psychose (27% versus 8%, $p = 0.008$) Opmerkingen auteurs - Aangezien er patiënten zijn die psychiatrische bijwerkingen ontwikkelen op zowel TPM als LEV, lijkt het erop dat dit voor alle AED gelden. Opmerkingen SHB - Conclusie: Patiënten met epilepsie die LEV/TPM gebruiken en een psychiatrische voorgeschiedenis hebben, hebben iets vaker psychiatrische bijwerkingen dan patiënten die LEV/TPM gebruiken zonder eerdere psychiatrische bijwerkingen. De vraag is echter of de observaties daadwerkelijk veroorzaakt worden door LEV/TPM of door een verhoogd risico op psychiatrische events door de psychiatrische voorgeschiedenis. (vergelijkbaar met ref. 7)
Ref 10. Piedad J et al. Beneficial and adverse psychotropic effects of antiepileptic drugs in patients with epilepsy. <i>CNS drugs</i> 2012;26:319-335.	Systematische review naar psychotrope bijwerkingen van anti-epileptica. Alleen RCT's en meta-analyses hierover geïnccludeerd.	Resultaten Er zijn 3 RCT's gevonden waarin psychose als bijwerking wordt genoemd bij LEV (ref 6, ref 7 en ref 8.). In 9 andere RCT's wordt geen psychose gemeld. Opmerkingen auteurs Relatie tussen anti-epileptica, epilepsie en psychose is complex en wordt nog niet goed begrepen.

EMBASE

Zoekterm:

('levetiracetam'/mj OR 'elepsia' OR 'elepsia xr' OR 'keppra' OR 'keppra xr' OR 'kopodex' OR 'levetiracetam' OR 'levetiracetam in sodium chloride' OR 'lo 59' OR 'lo59' OR 'matever' OR 'spritam' OR 'ucb l 059' OR 'ucb l059') AND ('psychosis'/mj/exp OR 'atypical psychosis'/exp OR 'atypical psychosis' OR 'cycloid psychosis'/exp OR 'cycloid psychosis' OR 'encephalopschychosis'/exp OR 'encephalopschychosis' OR 'first episode psychosis'/exp OR 'first episode psychosis' OR 'oneiroid psychosis'/exp OR 'oneiroid psychosis' OR 'presenile psychosis'/exp OR 'presenile psychosis' OR 'psychoses, substance-induced'/exp OR 'psychoses, substance-induced' OR 'psychosis'/exp OR 'psychosis' OR 'psychosis, cycloid'/exp OR 'psychosis, cycloid' OR 'psychosis, toxic'/exp OR 'psychosis, toxic' OR 'psychosis, unipolar'/exp OR 'psychosis, unipolar' OR 'psychotic'/exp OR 'psychotic' OR 'psychotic disorder'/exp OR 'psychotic disorder' OR 'psychotic disorders'/exp OR 'psychotic disorders' OR 'psychotic patient'/exp OR 'psychotic patient' OR 'psychotic reaction'/exp OR 'psychotic reaction' OR 'psychotic states'/exp OR 'psychotic states' OR 'psychoticism'/exp OR 'psychoticism' OR 'reaction psychosis'/exp OR 'reaction psychosis' OR 'schizophrenia and disorders with psychotic features'/exp OR 'schizophrenia and disorders with psychotic features' OR 'schizophrenia spectrum and other psychotic disorders'/exp OR 'schizophrenia spectrum and other psychotic disorders' OR 'symbiotic psychosis'/exp OR 'symbiotic psychosis' OR 'toxic psychosis'/exp OR 'toxic psychosis' OR 'unipolar psychosis'/exp OR 'unipolar psychosis' OR 'schizophrenia spectrum disorder'/mj/exp OR 'schizophrenia spectrum disorder'/exp OR 'schizophrenia spectrum disorder' OR 'delusion'/mj/exp OR 'delusion'/exp OR 'delusion' OR 'delusions'/exp OR 'delusions' OR 'hallucination'/mj/exp OR 'hallucination'/exp OR 'hallucination' OR 'hallucinations'/exp OR 'hallucinations' OR 'schizophrenia'/mj/exp OR 'schizophrenia' OR 'childhood schizophrenia'/exp OR 'childhood schizophrenia' OR 'chronic schizophrenia'/exp OR 'chronic schizophrenia' OR 'dementia praecox'/exp OR 'dementia praecox' OR 'dementia precox'/exp OR 'dementia precox' OR 'schizophrenia'/exp OR 'schizophrenia' OR 'schizophrenia, childhood'/exp OR 'schizophrenia, childhood' OR 'schizophrenic'/exp OR 'schizophrenic' OR 'schizophrenic language'/exp OR 'schizophrenic language' OR 'schizophrenic syndrome'/exp OR 'schizophrenic syndrome')

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmerkingen
Ref 11. Zaccara G et al. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies. Seizure 2008;17:405-421.	Meta-analyse N = 719, in 5 dubbelblinde RCT's waarbij LEV werd vergeleken met placebo, duur van 12 – 24 weken, dagdosering 1000 – 4000 mg	Resultaten Er zijn geen psychosen geconstateerd. Opmerkingen auteurs Patiënten behandeld met 4 g per dag (geen aanbevolen dosering) zijn ge-excludeerd voor de risicoverschilberekening. Opmerkingen SHB - Er is gezocht op termen: psychose, dissociatie, hallucinatie. Wellicht wat te nauw genomen (bijv. wanen ontbreken). - Er is niet vermeld wat de inclusiecriteria waren, mogelijk geen patiënten met een psychiatrische voorgeschiedenis.

OVERIGE

Bron	Effect
ref. 12 SPC Keppra 14-2-2017	<u>CI</u> : - <u>Waarschuwing</u> : - <u>Bw</u> : Psychische stoornissen: [...] soms: [...] psychotische stoornis, abnormaal gedrag, hallucinatie, verwardheidstoestand [...]

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Ja	Ja	15 november 2017