

Borstkanker: klassieke antipsychotica

7814

Afkortingen

PEAP: prolactin-elevating anti-psychotics (prolactine-verhogende antipsychotica)

FGAs/SGAs: first/second generation antipsychotics

DDD: defined daily dose

Datum literatuursearch: 25-07-2023

CONCLUSIE

Niet bewaken. In de literatuur is geen bewijs gevonden dat klassieke antipsychotica borstkanker verergeren of het risico op een recidief verhogen. In patiënten zonder borstkanker in de voorgeschiedenis is er tegenstrijdig bewijs voor het eventuele verhoogde risico op borstkanker bij het gebruik van amisulpride of breder klassieke antipsychotica/prolactine-verhogende geneesmiddelen. Zo werd in een meta-analyse van 4 cohort studies een verhoogd risico op het ontstaan van borstkanker gezien bij blootstelling aan antipsychotica (niet verder gestratificeerd) in vergelijking met geen AP-gebruik, maar werd in een meta-analyse van 3 case control studies geen verhoogd risico op het ontstaan van borstkanker gezien bij blootstelling aan antipsychotica (niet verder gestratificeerd) in vergelijking met geen AP-gebruik. Overige studies lieten vergelijkbare conflicterende resultaten zien, waardoor er dus onduidelijkheid is over een causaal verband tussen PEAPs en borstkanker. Bovendien was in studies waar een effect werd gezien het risico met slechts een factor 1,5 verhoogd. Daarnaast is het mogelijke causale verband ook gecompliceerd vast te stellen aan de hand van de huidige literatuur, vanwege ten eerste het meespelen van vele andere risicofactoren (o.a. de indicatie, pariteit, obesitas, diabetes, leefstijl) voor het ontwikkelen van hyperprolactinemie en kanker die vaak niet worden meegenomen in de studies en ten tweede de discussie over de mate van prolactineverhoging door verschillende antipsychotica (zie aanvullende opmerkingen). Tenslotte is de ernst van de aandoening waarbij antipsychotica worden toegepast vaak dusdanig, dat de totale mortaliteit bij gebruik van antipsychotica alsnog lager is dan zonder toepassing van het geneesmiddel (het risico op borstkanker moet worden afgewogen tegen de effectiviteit van antipsychotica).

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Antipsychotica blokkeren de D2-receptor, waardoor dopamine niet meer via de D2-receptor zijn inhiberende effect op de synthese en afgifte van prolactine kan uitoefenen. Hierdoor neemt de prolactine synthese en afgifte toe en hyperprolactinemie speelt mogelijk een rol bij het ontstaan van borstkanker.

Verschillende studies delen de antipsychotica op verschillende manieren in, waarbij soms gebruik wordt gemaakt van een onderscheid in prolactinesparende en prolactineverhogende eigenschappen en waarbij de mate van prolactineverhoging soms ook wordt benoemd. Deze indeling is mogelijk niet correct omdat het effect op prolactine tijdelijk kan zijn en er een circadiane variatie in prolactineconcentratie is. De gemeten prolactinespiegel is dus afhankelijk van het meetmoment en de indeling is niet gestandaardiseerd. (Hope 2023).

Verschillende klassieke antipsychotica worden middels repurposing onderzocht voor de toepassing bij kanker (tot op heden nog niet in klinische trials). Deze studies zijn niet meegenomen in dit rapport.

PICO

P(atient)	Patiënt met (doorgemaakt) mammacarcinoom
I(ntervention)	Klassieke antipsychotica
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder aandoening)
O(utcome)	Recidief mammacarcinoom/slechtere prognose

Zoektermen:

PUBMED:

(Amisulpride OR Benperidol OR Bromperidol OR Chlorprotixene OR Droperidol OR Flupentixol OR Fluspirilene OR Haloperidol OR Penfluridol OR Perfenazine OR Pimozide OR Pipamperone OR Prothipendyl OR Sulpiride OR Tiapride OR Zuclopenthixol) AND breast cancer
Filter Human, Dutch, English

EMBASE:

('amisulpride'/mj OR 'benperidol'/mj OR 'bromperidol'/mj OR 'chlorprotixene'/mj OR 'droperidol'/mj OR 'flupentixol'/mj OR 'fluspirilene'/mj OR 'haloperidol'/mj OR 'penfluridol'/mj OR 'perfenazine'/mj OR 'pimozide'/mj OR 'pipamperone'/mj OR 'prothipendyl'/mj OR 'sulpiride'/mj OR 'tiapride'/mj OR 'zuclopenthixol'/mj) AND 'breast cancer'/mj AND [embase]/lim

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van klassieke antipsychotica op het ontstaan van borstkanker.

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Leung JCN, Ng DWY, Chu RYK, Chan EWW, Huang L, Lum DH, Chan EWY, Smith DJ, Wong ICK, Lai FTT. Association of antipsychotic use with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies with over 2 million individuals. Epidemiol Psychiatr Sci. 2022 Sep 5;31:e61.	Resultaten - Meta-analyse van 4 cohort studies (n=826.036) vond een verhoogd risico op het ontstaan van borstkanker bij blootstelling aan antipsychotica (niet verder gestratificeerd) in vergelijking met geen AP-gebruik (HR 1.39, 95% BI 1.11-1.73, I²=75%). - Meta-analyse van 3 case control studies (n=730.977) vond geen verhoogd risico op het ontstaan van borstkanker bij blootstelling aan antipsychotica (niet verder gestratificeerd) in vergelijking met geen AP-gebruik (OR 1.37, 95% BI 0.90-2.09, I²= 93%) Opmerkingen auteurs - Het risico op het ontwikkelen van metabool syndroom (centrale obesitas en hyperlipidemie) is toegenomen bij het gebruik van antipsychotica, waaronder amisulpride. Obesitas en hyperlipidemie zijn beide geassocieerd met een mogelijk toegenomen risico op borstkanker. - Patiënten behandeld met antipsychotica, waaronder haloperidol en perfenazine, hebben een toegenomen kans op het ontwikkelen van diabetes en diabetes is ook weer geassocieerd met het borstkankerrisico. - Er is waarschijnlijk sprake van confounding by indication, selectiebias en de controle groepen zijn voor sommige studies mogelijk niet gepast, waardoor causale gevolgtrekkingen met grote voorzichtigheid moeten worden gemaakt. - De variatie in borstkankerrisico tussen etnische populaties kunnen van invloed zijn in de individuele studies. Opmerkingen SHB - Er zijn te veel variabelen die mogelijk invloed hebben om een gedegen conclusie te trekken over causaliteit.	
Meta-analyse		

Pottegård A, Lash TL, Cronin-Fenton D, Ahern TP, Damkier P. Use of antipsychotics and risk of breast cancer: a Danish nationwide case-control study. Br J Clin Pharmacol. 2018 Sep;84(9):2152-2161. Case-control studie	Resultaten • Vrouwen met borstkanker (n=60.360), waarvan 4951 (8.1%) antipsychotica gebruiken werden vergeleken met leeftijd-gematchte controles. Onder de antipsychotica vielen: eerste en tweede generatie, prolactine-sparende en –verhogende. • Er werd geen verhoogd risico op borstkanker gezien bij patiënten die ooit eerste* dan wel tweede** generatie prolactine-verhogende antipsychotica hadden gebruikt t.o.v. controles (respectievelijk adj OR 1.01, 95% BI 0.97-1.05 en adj OR 0.98, 95% BI 0.90-1.07). • Er was wel een verhoogd risico op borstkanker bij langdurige blootstelling aan eerste generatie PEAPs (adj OR 1.17, 95% BI 1.04-1.32), maar geen verhoogd risico op borstkanker bij langdurige blootstelling aan tweede generatie PEAPs (adj OR 1.11, 95% BI 0.92-1.35). Langdurige blootstelling werd gedefinieerd als een cumulatieve blootstelling aan ≥ 10 gram olanzapine-equivalent. *Eerste generatie PEAP: o.a. perfenazine, haloperidol, broomperidol, droperidol, flupentixol, chloorprotixeen, pimozide, penfluridol. **Tweede generatie PEAP: o.a. sulpiride, amisulpride. Opmerkingen auteurs • Meerdere risicofactoren voor borstkanker zijn niet meegenomen (obesitas, roken, alcoholgebruik en pariteit), maar er is wel een probabilistic bias adjustment gedaan dat weinig invloed liet zien op het risico op borstkanker bij langdurige blootstelling aan PEAPs. • Of de diagnose schizofrenie zelf nog een verhoogd risico op borstkanker met zich meebrengt is onduidelijk. Opmerkingen SHB • Andere risicofactoren, waaronder erfelijke aanleg/familiegeschiedenis, vroege menarche, late menopauze vallen niet onder de exclusiecriteria van deze studie, waardoor er geen zuivere vergelijking kan worden gemaakt op basis van antipsychotica gebruik. • Zit ook in de meta-analyse van Leung 2022.
Taipale H, Solmi M, Lähtenvuo M, Tanskanen A, Correll CU, Tiihonen J. Antipsychotic use and risk of breast cancer in women with schizophrenia: a nationwide nested case-control study in Finland. Lancet Psychiatry. 2021 Oct;8(10):883-891. Case-control studie	Resultaten • Vrouwelijke antipsychotica gebruikers met schizofrenie (n=30.785), waarvan 1069 borstkanker ontwikkelde werden vergeleken met leeftijd-gematchte controles (n=5339) zonder borstkanker. • Er is een verhoogd risico op borstkanker als de blootstelling aan PEAPs (o.a. perfenazine, chloorprotixeen en haloperidol) langer dan 5 jaar is t.o.v. gebruik korter dan 1 jaar (adj OR 1.56, 95% BI 1.27-1.92). • Er is geen verhoogd risico op borstkanker bij een cumulatieve dosering van PEAPs tussen 500-999 DDDs, maar er is wel een verhoogd risico op borstkanker bij een cumulatieve dosering van PEAPs van 1000-1999 DDDs (adj OR 1.39, 95% BI 1.13-1.71), 2000-4999 DDDs (adj OR 1.33, 95% BI 1.10-1.61) en ≥ 5000 DDDs (adj OR 1.36, 95% BI 1.09-1.70) in vergelijking met een cumulatieve dosering van PEAPs <500 DDDs. Opmerkingen auteurs • Sommige risicofactoren zoals pariteit, diabetes en comedatie met risico op borstkanker zijn wel meegenomen, maar bijv. obesitas, roken, oestrogeenreceptorstatus, erfelijke

	aanleg/familiegeschiedenis, gebruik van orale anticonceptiva en leefstijl niet. Opmerkingen SHB - Eerdere diagnose van kanker was een exclusie criterium. - Het gaat in dit geval om allemaal vrouwen met schizofrenie, terwijl bekend is dat de prevalentie van bekende risicofactoren voor het ontwikkelen van borstkanker (ongezonde leefstijl, obesitas, diabetes, lagere pariteit) in deze populatie hoger is dan in de algemene vrouwelijke populatie. Hierdoor is het uitgangsrisico bij deze patiënten hoger.
Rahman T, Sahrman JM, Olsen MA, Nickel KB, Miller JP, Ma C, Grucza RA. Risk of Breast Cancer With Prolactin Elevating Antipsychotic Drugs: An Observational Study of US Women (Ages 18-64 Years). J Clin Psychopharmacol. 2022 Jan-Feb 01;42(1):7-16. Observationele cohortstudie	Resultaten - Vrouwen die antipsychotica gebruiken (n=540.737), waarvan 914 borstkanker ontwikkelden werden vergeleken met gebruikers van anti-convulsieve medicatie en lithium, welke ook worden ingezet bij patiënten met psychiatrische stoornissen. - Bij PEAPs categorie 1 (sterk prolactine verhogend; o.a. haloperidol, perfenazine, pimozide) werd het hoogste toegenomen risico op borstkanker gezien (adj HR 1.62, 95% BI, 1.30-2.03). Opmerkingen auteurs - Confounding op basis van pariteit, menopauzale status, familiegeschiedenis, alcoholgebruik, sedentaire leefstijl, dieet, obesitas en ras kon niet worden uitgesloten. - Mogelijk dat de follow-up duur te kort was om borstkanker vast te stellen (4 jaar).
Wang PS, Walker AM, Tsuang MT, Orav EJ, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Dopamine antagonists and the development of breast cancer. Arch Gen Psychiatry. 2002 Dec;59(12):1147-54. Retrospectieve cohort studie	Resultaten - Retrospectieve cohort studie onder borstkanker-vrije vrouwen die een dopamine antagonist gebruikten (n=52819) of die geen dopamine antagonist gebruikten (n=55289). - Het gebruik van antipsychotische dopamine-antagonisten verhoogde het risico op het krijgen van borstkanker (adj HR 1.16, 95% BI 1.07-1.26, gecorrigeerd voor o.a. leeftijd, ras en sociaaleconomische status). Dit geldt niet voor chloorprotixeen (adj HR 1.14, 95% BI 0.94-1.40) en haloperidol (adj HR 1.05, 95% BI 0.92-1.21). - Er was sprake van een dosis-'response' relatie, waarbij een cumulatieve dosering vanaf 11,7 g chloorpromazine-equivalent leidde tot een hoger risico op borstkanker. - Het is minder waarschijnlijk dat borstkanker wordt vastgesteld bij gebruikers van antipsychotische dopamine-antagonisten, omdat zij minder frequent mammografie ondergingen (adj OR 0.88, 95% BI 0.82-0.95) en minder frequent doktersbezoeken hadden (adj OR 0.71, 95% BI 0.69-0.73) vergeleken met niet-gebruikers. Opmerkingen auteurs - Ondanks dat hyperprolactinemie vaak voorkomt bij antipsychotica en mogelijk een risico geeft op borstkanker, is er geen indicatie voor het veranderen van de behandeling (naast het extra monitoren van risicopatiënten), omdat het risico klein is en er mogelijk sprake is van confounding. - Het is onduidelijk of het waargenomen effect toe te schrijven is aan een biologische verklaring, of dat er sprake is van methodologische tekortkomingen.

	• De resultaten van deze studie lijken een tumor-bevorderend effect te onderschrijven en geen tumor-initiatie. Indien de gebruikers van dopamine antagonisten in deze studie echter ook prolactine-verhogende middelen in het verre verleden gebruikten, dan passen de resultaten wel bij tumor-initiërende effecten. • Bij psychiatrische patiënten kan intensievere monitoring voor o.a. kanker nodig zijn. Opmerkingen SHB • Er is in deze studie rekening gehouden met confounding by indication, door als positieve controle-groep patiënten met prolactineverhogende anti-emetica te gebruiken, waarbij verondersteld wordt dat deze patiënten een ander risicoprofiel hebben voor het ontwikkelen van borstkanker. • Verder is er geen data beschikbaar over het risico op borstkanker recidieven, omdat patiënten met een diagnose van borstkanker in het verleden geëxcludeerd zijn.
Wu Chou AI, Wang YC, Lin CL, Kao CH. Female schizophrenia patients and risk of breast cancer: A population-based cohort study. Schizophr Res. 2017 Oct;188:165-171. Cohort studie	Resultaten • Cohort studie waarbij vrouwen met schizofrenie behandeld met antipsychotica (n=10727) worden vergeleken met vrouwen zonder mentale ziekte en zonder gebruik van antipsychotica (n=10727). • Patiënten met schizofrenie die alleen FGAs gebruikten (18.733 persoonsjaren) hadden geen hoger risico op borstkanker vergeleken met patiënten zonder schizofrenie en zonder gebruik van FGAs (aHR 1.74, 95% BI 0.92-0.30*). *BI waarschijnlijk onjuist, p>0.05. • Patiënten met schizofrenie die risperidon, paliperidon of amisulpride* gebruikten (58.833 persoonsjaren) hadden een hoger risico op borstkanker vergeleken met patiënten zonder schizofrenie en zonder gebruik van risperidon, paliperidon of amisulpride (aHR 1.96, BI 1.36-2.82). *Risperidon en paliperidon vallen niet onder de klassieke antipsychotica, amisulpride als enige wel. • Bij patiënten met schizofrenie die alleen FGAs gebruiken is er zowel bij een blootstelling <306 g/jaar als bij een blootstelling van 306-2575 g/jaar en ≥2575 g/jaar een hoger risico op borstkanker vergeleken met deelnemers zonder FGAs en zonder schizofrenie (adj HR 2.22/1.82/1.97, 95% BI 1.50-3.30/1.21-2.75/1.32-2.93). Er is geen hoger risico bij SGAs ≥245 g/jaar, maar wel bij <28 g/jaar en 28-245 g/jaar (adj HR 1.05/2.49/1.99, 95% BI 0.58-1.97/1.69-3.66/1.29-3.07). • Het toegenomen risico op borstkanker was alleen statistisch significant bij het vergelijken van de patiënten met/zonder schizofrenie <i>zonder</i> comorbiditeiten. Opmerkingen auteurs • Een exclusie criterium voor de studie is de diagnose borstkanker voor of tot 1 jaar na de diagnose schizofrenie. • Confounding kan niet worden uitgesloten, omdat veel data ontbreekt en mogelijk speelt bias een rol vanwege het retrospectieve studie design. • De prevalentie van risicofactoren voor het ontwikkelen van borstkanker (bijv. obesitas, diabetes) is hoger bij vrouwen met schizofrenie. • Een erg hoog percentage van de deelnemers (96.2/95.9%) gebruikt als comedicatie 'anxiolytics and hypnotics', dit zou ook invloed

	kunnen hebben op de resultaten, omdat dit gebruik een marker kan zijn voor een ernstige vorm van schizofrenie dat gepaard kan gaan met middelenmisbruik die het risico op borstkanker verhogen. • Indien antipsychotica een rol spelen in de ontwikkeling van kanker, is het effect waarschijnlijk gering in vergelijking met andere risicofactoren en wegen deze andere risicofactoren zwaarder mee. • Volledige cohort bestond uit Aziatische vrouwen; Aziatische vrouwen met schizofrenie hebben een hoger risico op borstkanker in vergelijking met andere etniciteiten. Opmerkingen SHB • Patiënten met schizofrenie en amisulpride worden vergeleken met patiënten zonder schizofrenie en zonder amisulpride. Doordat je het effect (borstkanker) van twee factoren tegelijk bekijkt (aandoening en geneesmiddel) weet je niet welk aandeel van het effect van de aandoening afkomstig is en welk aandeel van het effect van het geneesmiddel afkomstig is. • Comorbiditeiten (o.a. hyperlipidemie en diabetes) zijn geen exclusiecriteria voor de studie, terwijl deze comorbiditeiten ook geassocieerd zijn met borstkanker (zie eerder). • Er is geen statistisch significant verschil bij hogere doses second generation antipsychotics (SGAs), maar wel bij lagere doses (zie tabel 3; aHR 1.05 vs. 2.49).
--	---

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia - a short version for primary care. Int J Psychiatry Clin Pract. 2017 Jun;21(2):82-90.	• Borstkanker wordt niet genoemd als een contra-indicatie. • Borstkanker wordt wel genoemd als een frequente comorbiditeit bij patiënten met schizofrenie. • Verder wordt benoemd dat er nauwlettend gecontroleerd moet worden op bijwerkingen, waaronder hyperprolactinemie.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Aktiprol (amisulpride) 16-07-21*	4.3 Contra-indicaties - prolactine-afhankelijke tumoren bv. hypofyseprolactinomen of borstkanker (zie rubrieken 4.4 en 4.8). 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik <u>Borstkanker</u> Amisulpride kan de prolactinespiegel verhogen. Daarom is voorzichtigheid geboden en moeten patiënten met een voorgeschiedenis of een familiale geschiedenis van borstkanker nauwlettend gemonitord worden tijdens de behandeling met amisulpride. 4.8 Bijwerkingen Endocriene aandoeningen – Vaak – Hyperprolactinemie

SPC Orap (pimozide) 30-10-19**	Geen vermelding
--------------------------------	-----------------

* De SPC's van de volgende middelen geven eenzelfde vermelding: haloperidol, prothipendyl (Belgisch product), sulpiride, tiapride (Belgisch product)

** De SPC's van de volgende middelen geven eenzelfde vermelding: broomperidol, chloorprotixeen, droperidol, flupentixol, fluspirileen, pipamperon, zuclopenthixol

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	27 oktober 2023