

UPORABA ANTIPSIHOTIKOV IZVEN INDIKACIJ

OFF- LABEL USE OF ANTIPSYCHOTICS

AVTOR / AUTHOR:

dr. Virginija Novak Grubič, dr. med., spec.

*Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48,
1260 Ljubljana Polje*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: Virginija.novak@psih-klinika.si

Tel.: 00386 1 5872 100

1 UVOD

Antipsihotiki (AP) so v uporabi več kot 50 let (1). Ko se je v petdesetih letih prejšnjega stoletja začel klinično uporabljati klorpromazin, je to pomenilo revolucijo v zdravljenju hudih duševnih motenj, predvsem različnih oblik shizofrenije. Prvo navdušenje je sicer kasneje nekoliko popustilo, ker se je izkazalo, da antipsihotiki ne pomagajo vsem bolnikom. Prav tako so se ob široki uporabi pojavljali tudi neželeni učinki, kar še danes vpliva na predpisovanje.

Moderna psihofarmakoterapija danes temelji na znanstvenih podatkih o učinkovitosti in prenosljivosti, pridobljenih s kontroliranimi, randomiziranimi raziskavami na populacijah bolnikov in strokovnem konsenzu, kar je tudi osnova različnih smernic zdravljenja (1).

Danes so v uporabi različni antipsihotiki, ki se ločijo po farmakološkem profilu, predvsem po tipu delovanja na različne re-

POVZETEK

Antipsihotiki, predvsem atipični, se pogosto predpisujejo izven uradnih indikacij ali dovoljenja. Predpisovanje vključuje različne starostne skupine kot so otroci, mladostniki in starostniki ter bolnike z različnimi duševnimi motnjami, kot so obsesivno-kompulzivna motnja, anksiozne motnje, postravmatska stresna motnja, osebnostne motnje, bolezni odvisnosti in druge. Antipsihotike se najpogosteje predpiše za obvladovanje različnih psihopatoloških simptomov ali vedenjskih odklonov. Takšno predpisovanje ni prepovedano, mora pa biti v interesu zdravljenja bolnika, ob upoštevanju strokovnih priporočil in varnosti. Članek na kratko povzema področje predpisovanja antipsihotikov izven uradnih indikacij pri različnih skupinah bolnikov glede na starost, diagnozo in simptome.

KLJUČNE BESEDE:

antipsihotiki, diagnoze, indikacije

POVZETEK

Off-label and off-license use of antipsychotics, especially atypicals is common. They are prescribed to children, adolescents or geriatric patients, as well as for diagnoses like obsessive – compulsive disorder, general anxiety disorder, posttraumatic stress disorder, personality disorders, in patients with psychoactive drug use and others. Antipsychotics are used to reduce psychopathological symptoms and behavioral disturbances. Off-label prescribing is not prohibited, however, it should comply with the benefits and safety considerations. A short overview of off-label and off-license prescribing of antipsychotics is presented.

KEY WORDS:

antipsychotics, diagnose, indications

ceptorje v osrednjem živčnem sistemu. Razvrščamo jih v tipične (klasične) antipsihotike (TAP), za katere je značilna močna vezava na dopaminske receptorje in na nove, atipične antipsihotike (AAP), ki se vežejo na različne receptorje, predvsem serotoninске. Mnoga zdravila iz te skupine delujejo tudi na druge receptorske sisteme in se ločijo po jakosti vezave, kar vpliva na profil neželenih učinkov. Močni antidopaminergiki tako povzročajo znake parkinsonizma, AAP pa so bolj seda-



tivni in vplivajo na porast telesne teže. Ravno delovanje na različne AAP receptorje je pripomoglo k široki uporabi teh zdravil izven osnovnih indikacij.

Večina antipsihotikov je registrirana za zdravljenje shizofrenije. Dodatno so atipični antipsihotiki registrirani za bipolarno motnjo. Registracija se nanaša na zdravljenje akutne psihoze ali manije in na dolgotrajno uporabo v preventivi ponovnega poslabšanja shizofrenije ali bipolarnе motnje razpoloženja (BMR). Ameriška Food and Drug Administration (FDA) je razširila indikacije za nekatere AAP še na motnje avtističnega spektra (aripiprazol, risperidon) in za zdravljenje hude depresivne epizode (aripiprazol, asenapin, paliperidon, kvetiapin, klopazapin, z ali brez antidepressiva) (2).

Podatki kažejo, da se do 65% AP predpiše izven uradne indikacije (3). V ZDA je najpogostejše predpisan kvetiapin, sledi mu risperidon in nato skupina TAP (4). V Veliki Britaniji je bil najpogostejše predpisan antipsihotik olanzapin (5), ki je tudi najpogostejše predpisan izven indikacije za bolnike s postravmatsko stresno motnjo (PTSM), obsesivno kompulzivno motnjo (OKM), mejno osebnostno motnjo in demenco (6).

V Sloveniji so registrani sledeči AAP: aripiprazol, kvetiapin, klopazapin, olanzapin, risperidon, paliperidon, ziprazidon, asenapin, amisulpirid, sulpirid, od TAP pa flufenazin, zuklopentiksol, flupentiksol, promazin, levomepromazin in haloperidol. Večina je registrirana le za zdravljenje shizofrenije oz. shizoafektivne motnje, nekateri AAP pa dodatno za BMR (aripiprazol, kvetiapin, risperidon, olanzapin), medtem ko je asenapin registriran le za manično epizodo pri BMR, ne pa za shizofrenijo.

2 UPORABA ANTIPSIHOTIKOV IZVEN INDIKACIJ

V klinični praksi pogosto nastane potreba po uporabi antipsihotikov izven uradne indikacije (angl. off-label) oz. izven dovoljenja (angl. off-license). Gre za bolnike pri katerih so prisotni psihopatološki simptomi, značilni za psihoze oz. shizofrenijo vendar se zdravijo zaradi drugih diagnoz ali pa spadajo v druge starostne skupine (otroci, mladostniki, starejši od 65 let), pri katerih ni podatkov iz kontroliranih raziskav (7). Simptomi psihoze, kot so motnje zaznavanja (halucinacije), motnje mišljenja (blodnje), motnje vedenja (agitacija, nasilnost, samopoškodovanje) so zelo pogosti v okviru drugih duševnih motenj ali telesnih bolezni. AP v teh primerih zmanjšajo ali

odpravijo simptome. Ker gre za populacije bolnikov, ki niso bili vključeni v klinične študije za registracijo določenega AP, gre za uporabo izven indikacije oz. dovoljenja.

Agencija za zdravstvene raziskave in kakovost (Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ) je v poročilu iz l. 2011 povzela izsledke raziskav in drugih kliničnih podatkov o uporabi AAP pri različnih indikacijah kot so motnje pomanjkljive pozornosti s hiperaktivnostjo (angl. ADHD), motnje hranjenja, huda agitacija pri demenci, depresija, osebnostne motnje, PTSM, avtizem, nespečnost, odvisnost in Tourettov sindrom (8). V analizi so ugotovili nekaj manjših ugodnih učinkov AAP. Tako je bil kvetiapin učinkovitejši od placeba pri generalizirani anksiozni motnji (GAM); risperidon pri OKM, olanzapin, risperidon in aripiprazol pa pri demenci. Vse raziskave so izpostavile pogostost neželenih učinkov, tudi nevarnih. Pri starostnikih se je povečalo tveganje za možgansko kap, motnje mikcije, nevrološke simptome, pri mlajših pa je prišlo do porasta telesne teže, utrujenosti, akatizije in nevroloških simptomov. Pri motnjah hranjenja in osebnostnih motnjah niso dokazali terapevtskih učinkov. V ZDA je izven indikacij najpogostejše predpisan risperidon, sledijo kvetiapin in olanzapin. Uporaba AP pri starostnikih se je po letu 2005 zmanjšala zaradi opozoril FDA (t.i. »Black box warning«). Le ta se nanašajo na podatke o povečani smrtnosti ob uporabi AP pri starejših.

2.1 AP PRI DRUGIH OBLIKAH PSIHOZ IN BOLEZNIH ODVISNOSTI

Poleg zdravljenja shizofrenije, ki ima po Mednarodni Klasifikaciji bolezni, 10. revizija (MKB-10) 10 kliničnih oblik, in bipolarnе motnje razpoloženja, se AP uporabljajo za simptomatsko zdravljenje pri večini psihiatričnih diagnoz in jih vključujejo tudi različne klinične smernice (9, 10). Najpogostejša in tudi povsem upravičena je uporaba pri drugih oblikah neorganskih psihoz. Sem sodijo blodnjave motnje, akutne in prehodne psihotične motnje in vse diagnoze, zajete pod šifro F21 - 29 v MKB.

Druga skupina so organske psihoze s prisotnimi psihotičnimi, vedenjskimi ali afektivnimi simptomi. Le-te se pojavljajo v okviru različnih organskih bolezni, ki prizadenejo možgane (vnetne, degenerativne, sistemske, poškodbe). Kažejo se najpogostejše z motnjami vedenja, kvalitativnimi motnjami zavesti (predvsem kot delirij) in tudi s psihotičnimi ali afektivnimi simptomi. V primeru predpisovanja AP je potrebna previdnost, nižje odmerjanje in kratkotrajna uporaba, le do umiritve simptomov. Ti bolniki so namreč zaradi organske osnove motnje bolj občutljivi za neželene učinke, predvsem nevrološke.

Tretja skupina so bolezni odvisnosti. Tu se AP uporabljajo predvsem pri zapletih, kot so: abstinenčna kriza z delirijem, s substanco povzročena psihoza, izjemoma za umirjanje akutne agitacije. AP tako priporoča večina smernic, je pa priporočena le kratkotrajna uporaba (11)

2. 2 NEVROTSKE, S STRESOM POVEZANE IN SOMATOFORMNE MOTNJE TER MOTNJE SPANJA

To je področje, kjer je uporaba AP morda še najbolj sporna. Bolniki namreč nimajo znakov psihoze, so pa lahko zelo tesnobni, vznemirjeni, s hudimi motnjami spanja in slabo obvladanim vedenjem. Ta stanja se najpogosteje zdravi z antidepresivi in kratkotrajno uporabo anksiolitikov ali uspaval, poudarek pa naj bo na psihoterapevtski obravnavi. Danes se tem bolnikom, predvsem z bolj izraženimi simptomi, pogosto predpisuje nizke odmerke AAP, kar naj bi ugodno vplivalo na tesnobo in nespečnost, in ima osnovo v njihovem farmakološkem profilu (1). Obstaja nekaj kliničnih raziskav in poročil kliničnih primerov o ugodnih učinkih TAP in AAP pri OKM, PTSM in GAM (12). Drugi razlog je preprečevanje razvoja odvisnosti od benzodiazepinov. Zato se pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za razvoj odvisnosti tudi v primeru motenj spanja, v klinični praksi predpisuje nizke odmerke nekaterih AAP. V eni večjih raziskav v ZDA pri bolnikih s psihozami so ugotovili, da je za nespečnost tretjina teh bolnikov uporabljala AAP, najpogosteje kvetiapin (13). Vendar pa študije kažejo, da AP nimajo dovolj pričakovanega uspavalnega učinka, in je uporaba v tej indikaciji vprašljiva, predvsem tudi iz stališča varnosti.

2. 3 OSEBNOSTNE MOTNJE

Predpisovanje AP pri osebnostnih motnjah ni redko, in predstavlja »sivo cono«. Po MKB obstaja 10 vrst specifičnih osebnostnih motenj. Gre za poudarjene določene značilnosti, ki prizadetim osebam povzročajo različne psihološke težave, občasno tako hude, da je potrebno psihiatrično zdravljenje. V porastu je t.i. mejna osebnostna motnja (angl. »borderline«), za katero je značilno slabo obvladovanje impulzov in emocij. Ker pride lahko do kratkotrajnih psihotičnih dekompenzacij, ali vedenjskih simptomov, je uporaba AP pri teh osebah pogosta. Druga skupina so osebe z disocialno osebnostno motnjo, kjer se AP uporabljajo za obvladovanje impulzivnosti in agresivnosti. Pogosto te osebe AP tudi zlorabljajo v kombinacijah z drugimi psihoaktivnimi substancami. Obstaja nekaj podatkov iz večinoma manjših kliničnih raziskav, ki kažejo na učinkovitost AAP pri zdravljenju nekaterih simptomov, kot so impulzivnost, agresivnost, jezavost in psihotičnost pri tej populaciji (14).

2. 4 OSEBE Z MOTNJO V DUŠEVNEM RAZVOJU

Tudi pri osebah, ki imajo od rojstva moten duševni razvoj se občasno, tudi že v otroštvu lahko pojavijo hudi vedenjski odkloni ali pa znaki podobni psihozi. AP se tako uporabljajo za obvladovanje motenega vedenja oz. psihotičnih simptomov. Na voljo je nekaj kliničnih podatkov in študij, kjer so bili AP učinkoviti pri obvladovanju avto in heteroagresivnega vedenja (tioridazin, risperidon, flufenazin, haloperidol, klozapin) (15). V praksi se pogosto izkaže večja občutljivost za neželene, predvsem nevrolške, učinke, zato je potrebno pazljivo odmerjanje in pravilna izbira AP.

2. 5 AP PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

Na splošno se veliko zdravil uporablja pri otrocih in mladostnikih izven dovoljenja (licence), ker ni opravljenih kliničnih raziskav za to populacijo. V Sloveniji so nekateri AAP registrirani za uporabo pri mlajših od 18 let. Uporaba je sicer dovoljena oz. ni prepovedana, ostaja pa odprto vprašanje varnosti (16). V literaturi je namreč malo poročil o varnosti za AAP pri tej populaciji. Pregledna raziskava podatkov primerjave koristi in škodljivosti AP ni doprinesla jasnih rezultatov, čeprav so bili AP v primerjavi s placebom bolj učinkoviti pri otrocih s shizofrenijo, vedenjskimi motnjami in tiki (17). Med neželenimi učinki je bilo najpogostejše zvišanje telesne teže po olanzapinu in zvišanje prolaktina po risperidonu.

TAP so tako dovoljeni za psihozo, hude vedenjske motnje, shizofrenijo in Tourettov sindrom večinoma od 12. leta starost, klorpromazin pa celo od 6 meseca (18). Med AAP je aripiprazol indiciran za shizofrenijo in akutno manijo od 10. oz. 12. leta; risperidon pa še dodatno za iritabilnost pri avtizmu že od 5 leta naprej. V ZDA se pogosto za psihoze, bipolarni motnje, tike, avtizem in vedenjsko odklone uporabljajo klozapin, olanzapin, kvetiapin in ziprazidon, a vse izven dovoljenja (19). Pri nas v klinični praksi uporabljamo tudi haloperidol, a večinoma le kratkotrajno.

2. 6 AP PRI STAROSTNIKI

Večina AP nima indikacije za uporabo pri bolnikih z demenco. Ker pa se pri skoraj polovici bolnikov z Alzheimerjevo demenco (AD) občasno pojavijo vedenjski simptomi kot agitacija, psihoza, depresija, se antipsihotiki občasno predpisujejo pri 25-50% teh bolnikov (20).

Risperidon se je v kontroliranih raziskavah pokazal učinkovit za obvladovanje agresije, agitacije in psihoze (21) in je registri-

ran za zdravljenje agresivnega vedenja pri bolnikih z AD z omejitvijo uporabe do 6 tednov. Ob tem se opozarja na neželenе učinke, predvsem nevrološke in hudo reakcijo pri demenci z Levyjevimi telesci, kakor tudi na povečano tveganje vaskularnih dogodkov po AAP in TAP (22). V raziskavah se je pokazalo, da ukinitve AP tudi po dolgotrajnem jemanju ni vodila v poslabšanje stanja, in da so za vedenjske odklone pomembnejši okoljski dejavniki (23). Sodobna priporočila tako priporočajo čim krajšo in racionalno uporabo AP in le v primeru, ko so ostale psihosocialne možnosti izčrpane (20). S pravnega vidika se zato predlaga boljšo regulacijo predpisovanja AP izven indikacije starostnikom (24).

3 SKLEP

Predvsem široka uporaba AAP, ki so se izkazali za relativno varna zdravila, je pripomogla k danes zelo pogosti uporabi teh zdravil izven registriranih indikacij. Večinoma je uporaba upravičena in koristna, ponekod tudi podprta s strokovnim soglasjem v smernicah zdravljenja in rezultati manjših kliničnih raziskav. Še vedno pa so podatki o učinkovitosti v primerjavi s tveganji pomanjkljivi, saj ni na voljo večjih kontroliranih kliničnih raziskav, za kar je verjetno kriva raznolikost bolnikov in zapleten izbor vzorca ter pomanjkanje interesa s strani farmacevtske industrije. Uporabo opravičujejo farmakološke značilnosti posameznega AP. Na splošno se priporoča čim krajše zdravljenje in v nižjih odmerkih kot v uradnih indikacijah. Potrebno je soglasje bolnika in pravilna informacija o zdravilu in pričakovanem učinku oz. nevarnosti neželenih učinkov. Zdravnik, ki predpiše zdravilo izven uradnih indikacij, se mora zavedati svoje poklicne odgovornosti in tudi ustrezno zabeležiti razloge za uvedbo zdravila v medicinsko dokumentacijo.

4 LITERATURA

1. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology of Antipsychotics and Mood Stabilizers*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2002.
2. Maher AR, Theodore G. Summary of comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics. *J Manag Care Pharm* 2012; 18 (suppl 5): 1 -20.
3. Sugerman P, Mitchel A, Frogley C, Dickens GL, Picchioni M. Off-license prescribing and regulation in psychiatry: current challenges require a new model of governance. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013; 314: 233-243.
4. Leslie DL, Mohamed S, Rosenheck RA. Off-label use of antipsychotic medications in the department of Veterans Affairs health care system. *Psychiatr Serv* 2009; 60: 1175-1181.
5. Hodgson R & Belgamwar R. The use of atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia in North Staffordshire. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20: 141-147.
6. Maglione M, Maher AR, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG, Roth B, Hilton L, Suttrop MJ. Off-label use of atypical antipsychotics: an update (internet). Rockville agency for Healthcare Research and Quality, USA, 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22132426>.
7. Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric drug labeling. *JAMA* 2003; 290: 905-911.
8. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. AHRQ pub., 2011. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/offlabelantipsych.cfm>.
9. Mednarodna klasifikacija bolezni, 10. revizija. Inštitut za varovanje zdravja, Ljubljana, 1995.
10. National Collaborating Centre for Mental Health (NICE) Guidelines. <http://www.nice.org.uk>.
11. Petit JR. *Handbook of Emergency Psychiatry*. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, USA, 2004.
12. Nutt D & Ballenger J eds. *Anxiety Disorders*. Blackwell publ., 2005.
13. Hermes EDA, Sernyak M, Rosenheck R. Use of second generation antipsychotic agents for sleep and sedation: a provider survey. *Sleep* 2013; 36: 597-600.
14. Rosenbluth M, Sinyor M. Off-label use of atypical antipsychotics in personality disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1575-1585.
15. Borthwick-Duffy SA. Epidemiology and prevalence of psychopathology in people with mental retardation. *J Consult Clin Psychol* 1994; 62: 17-27.
16. Zito JM, Derivan AT, Kratochvil CJ, Safer DJ, Fegert JM, Greenhill LL. Off-label psychopharmacologic prescribing for children: history supports close clinical monitoring. *Child Adolesc Psych Ment Health*, 2008; 2: 24 – 35.
17. Seida JC, Schouten JR, Newton AS, Mousavi SS, Beath A, Vandermeer B, Dryden DM, Carrey N. Antipsychotics for children and young adults: a comparative effectiveness review. *Pediatrics* 2012; 129: 771-784.
18. Physician Desk Reference, 66th edition. 2011.
19. Green WH. *Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology* 4th edition. Lippincott Williams&Wilkins, New York, 2007.
20. O'Brien JT. Antipsychotics for people with dementia. *BMJ* 2008; 337: 64-65.
21. Katz I, Deyn PP, Mintzer J, Greenspan A, Zhu Y, Brodath H. The efficacy and safety of risperidone in the treatment of psychosis in Alzheimer's disease and mixed dementia: a meta-analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 475-484.
22. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodath H, Fratiglioni L, Ganguli M. et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112-2117.
23. Fossey J, Ballard C, Juszcak E, James I, Adler N, Jacoby R et al. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomized trial. *BMJ* 2006; 332: 756-761.
24. Harding R, Peel E. He was like a zombie: off-label prescription of antipsychotic drugs in dementia. *Med Law Rev* 2013; 31: 243-277.