

## KLASSIEKE VERSUS ATYPISCHE ANTIPSYCHOTICA IN DE BEHANDELING VAN SCHIZOFRENIE

Bij patiënten met schizofrenie worden antipsychotica gebruikt ter behandeling van de acute episode, en deze middelen worden nadien vaak gedurende lange termijn verder gegeven ter preventie van recidieven. In dit artikel wordt de doeltreffendheid van de klassieke en van de atypische antipsychotica besproken, alsook hun ongewenste effecten. Uit de bespreking blijkt dat het onderscheid tussen “klassieke” en “atypische” antipsychotica, niet absoluut is, en dat de vooropgestelde voordelen van de atypische middelen niet altijd bewezen zijn. Bij de uiteindelijke keuze van het antipsychoticum zullen vaak vooral de ongewenste effecten en de kostprijs een rol spelen.

Schizofrenie is een syndroom gekenmerkt door een waaier van cognitieve problemen, emotionele problemen en gedragsproblemen. De symptomen kunnen in drie groepen worden ingedeeld: positieve symptomen, negatieve symptomen en cognitieve stoornissen. Positieve symptomen zijn o.a. hallucinaties (vooral auditief), waanideeën, onsamenvhangende spraak; negatieve symptomen zijn o.a. apathie, vervlakking van het gevoelsleven, gedachten- of spraakarmoede; cognitieve stoornissen zijn o.a. concentratie- en geheugenstoornissen. Geneesmiddelen vormen slechts een deel van de zorg voor de schizofrene patiënt. In dit artikel wordt de plaats van de antipsychotica besproken.

In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (hoofdstuk 6.2.) worden volgende klassen van antipsychotica onderscheiden (voor de specialiteitsnamen, zie aldaar).

- (1) de fenothiazinen (levomepromazine, prothipendyl) en thioxanthenen (flupentixol, zuclopenthixol);
- (2) de butyrofenonen (bromperidol, benperidol, droperidol, haloperidol, melperon, pipamperon) en difenylpiperidinen (fluspirileen, penfluridol, pimozide);
- (3) de benzamides (amisulpiride, levosulpiride, sulpiride, veralipride);
- (4) de atypische antipsychotica (aripiprazol, clozapine, olanzapine, quetiapine en risperidon);
- (5) clotiapine.

De eerste drie klassen worden dikwijls aangeduid als de “klassieke” antipsychotica; sommigen rekenen ook sulpiride en aanverwanten bij de atypische antipsychotica.

Het onderscheid tussen “klassieke” antipsychotica en “atypische” antipsychotica wordt gemaakt op basis van (1) het risico van extrapiramidale ongewenste effecten en hyperprolactinemie, (2) het effect op de negatieve symptomen van schizofrenie en/of (3) de doeltreffendheid bij zogenaamde

“therapie-resistente” schizofrenie. Het is echter duidelijk dat dit onderscheid, zeker voor sommige middelen, niet absoluut is.

De plaats van antipsychotica bij schizofrenie is onderzocht in placebo-gecontroleerd onderzoek en in vergelijkend onderzoek (klassieke antipsychotica onderling, klassieke versus atypische antipsychotica, atypische antipsychotica onderling). Deze studies zijn dikwijls kleinschalig en van korte duur, gebruiken uiteenlopende eindpunten en meetschalen, en kennen een hoog uitvalpercentage, o.a. doordat de therapietrouw bij schizofreniepatiënten gering is. Ook zijn de negatieve symptomen moeilijker te behandelen dan de positieve. Daarenboven werd in de studies waarbij atypische en klassieke antipsychotica werden vergeleken, vaak haloperidol in vrij hoge dosis gebruikt (bv. meer dan 12 mg per dag) vergeleken met de dosis van het atypisch antipsychoticum, waardoor bv. met haloperidol de incidentie van ongewenste effecten (in het bijzonder extrapiramidale ongewenste effecten), hoog was.

## **Doeltreffendheid**

Op basis van de studies, en van de talrijke systematische overzichten en meta-analysen (o.a. door de Cochrane Collaboration), en rekening houdende met de tekortkomingen van de studies, kan het volgende gesteld worden.

- Alle antipsychotica, klassieke en atypische, hebben een gunstig effect op de positieve symptomen van schizofrenie. Ze zijn doeltreffend in de acute fase en verminderen, wanneer de behandeling wordt verder gezet, de kans op herval.
- Sommige studies tonen een grotere doeltreffendheid op de negatieve symptomen voor de atypische antipsychotica dan voor de klassieke antipsychotica, maar met uitzondering van clozapine is er uit degelijke studies (met bv. toediening van de geneesmiddelen in hun gebruikelijke dosering) onvoldoende evidentie van een gunstig effect op de negatieve symptomen.
- Alleen voor clozapine is afdoende bewezen dat het doeltreffend is bij “therapie-resistente” schizofrenie (d.w.z. onvoldoende klinische verbetering ondanks sequentieel gebruik van minstens twee antipsychotica - waarvan minstens één atypisch antipsychoticum ander dan clozapine - in de aanbevolen dosis gedurende 6 tot 8 weken).
- Er is geen evidentie dat de klassieke antipsychotica onderling verschillen in doeltreffendheid.
- Er is geen evidentie dat de atypische antipsychotica, andere dan clozapine, onderling verschillen in doeltreffendheid.

## **Ongewenste effecten**

Antipsychotica hebben uiteenlopende ongewenste effecten, vooral acute, vroegtijdige extrapiramidale symptomen, tardieve dyskinesieën, verlagen van de drempel voor epileptische crises, hyperprolactinemie, sedatie, verlenging van het QT-interval (met mogelijk risico van “torsades de pointes”) [zie ook Folia

november 2003], maligne neurolepticasyndroom. [Zie het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium voor meer details.]

Er is discussie of de antipsychotica onderling verschillen in frequentie van de ongewenste effecten; zeker met het recent beschikbaar gekomen aripiprazol zijn de gegevens over ongewenste effecten nog beperkt.

- In verband met de *acute extrapyramidale ongewenste effecten* is gesuggered dat het risico lager is voor de atypische dan voor de klassieke antipsychotica. Dit komt in bepaalde studies naar voren, maar, behalve voor clozapine, is niet duidelijk aangetoond dat deze verschillen klinisch relevant zijn. Daarenboven is het risico dosis-afhankelijk, en werd in de vergelijkende studies vaak gebruik gemaakt van haloperidol in vrij hoge dosis (bv. 12 mg per dag of meer) vergeleken met de dosis van het atypisch antipsychoticum.

- Het risico van *tardieve dyskinesie* is het laagst voor clozapine. Er is onvoldoende evidentie om uit te maken of er in dit verband een verschil is tussen de andere atypische antipsychotica en de klassieke antipsychotica.

- *Hyperprolactinemie* kan optreden met de klassieke antipsychotica, en wordt, wat de atypische antipsychotica betreft, vooral gezien met risperidon.

- *Metabole ongewenste effecten*

- *Gewichtstoename* (vooral in de eerste maanden van behandeling) treedt frequenter op met de atypische antipsychotica (vooral clozapine en olanzapine) dan met de klassieke antipsychotica.

- Patiënten met schizofrenie hebben een verhoogd risico van *diabetes*, en antipsychotica kunnen het risico van type 2-diabetes verder verhogen. Het risico van diabetes is waarschijnlijk hoger met de atypische antipsychotica (vooral clozapine en olanzapine) dan met de klassieke antipsychotica [zie ook Folia februari 2002].

- Vooral clozapine en olanzapine worden in verband gebracht met *hypercholesterolemie* en *hyperlipidemie*.

- Olanzapine en risperidon zijn in verband gebracht met een verhoogd risico van *cerebrovasculaire accidenten* bij bejaarde patiënten met dementie-gerelateerde psychotische symptomen en gedragsstoornissen [zie Folia april 2004]. Het is niet duidelijk of dit risico alleen bestaat voor deze twee antipsychotica en voor deze patiëntenpopulatie. De resultaten van een recente meta-analyse wijzen daarenboven op een *verhoogde mortaliteit* bij dergelijke patiënten voor eender welk atypisch antipsychoticum [*JAMA* 2005;294:1934-43, met editoriaal 1963-5]. Er zijn ook recente suggesties uit een observationele studie dat klassieke antipsychotica het risico van mortaliteit bij bejaarden evenveel zouden verhogen als atypische antipsychotica [*New Engl J Med* 2005;353:1335-41, met editoriaal 2319-21].

- Voor clozapine bestaat een belangrijk risico van *agranulocytose* (incidentie van 1 à 2%), waardoor regelmatige hematologische controle vereist is.

- Met clozapine is *myocarditis* en *cardiomyopathie* beschreven.

## De keuze van het antipsychoticum

De geconsulteerde bronnen verschillen in hun aanbevelingen over de keuze van het antipsychoticum.

- In sommige bronnen (*Geneesmiddelenbulletin, Farmacotherapeutisch Kompas*) wordt nog steeds een klassiek antipsychoticum (bv. haloperidol in niet te hoge dosis, 4 à 10 mg per dag) aangeraden als eerste keuze, en wordt aanbevolen over te schakelen op een atypisch antipsychoticum (bij voorkeur risperidon of olanzapine gezien de meeste ervaring bestaat met deze middelen) wanneer de doeltreffendheid onvoldoende is of wanneer er bij de laagst werkzame dosis teveel extrapiramidale symptomen optreden.
- In andere bronnen (bv. *N Engl J Med, National Institute for Health and Clinical Excellence*) wordt een atypisch neurolepticum (maar niet clozapine) aanbevolen bij een eerste acute episode van schizofrenie; als redenen worden daarbij vooral het geringer risico van extrapiramidale effecten en de grotere doeltreffendheid bij negatieve symptomen gegeven, maar, zoals hierboven vermeld, ontbreken hiervoor - met uitzondering van clozapine - harde bewijzen.

In de uiteindelijke klinische afweging voor de keuze van het antipsychoticum zullen de ongewenste effecten een belangrijke rol spelen; gezien vele ongewenste effecten dosis-afhankelijk zijn, is het belangrijk de minimale effectieve dosis te kiezen. Ook de kostprijs is een belangrijke factor: atypische antipsychotica zijn veel duurder dan de klassieke antipsychotica.

Clozapine moet, gezien zijn ongewenste effecten (vooral agranulocytose), voorbehouden worden voor de behandeling van “therapie-resistente” schizofrenie of wanneer andere antipsychotica niet verdragen worden.

Bij twijfels over therapietrouw kan voor de onderhoudsbehandeling een depotpreparaat gekozen worden. De verwachting is dat depotpreparaten de therapietrouw verhogen en zo de kans op recidieven verminderen, maar dit is niet bewezen in klinische studies.

## De duur van de behandeling

Gezien het risico van herval, wordt aanbevolen om, na de behandeling van de acute episode (gedurende minstens 6 weken), de behandeling verder te zetten; volgens de NICE-aanbevelingen is dit gedurende 1 tot 2 jaar. In het Farmacotherapeutisch Kompas wordt na een eerste psychotische episode een behandelingsduur van 2 jaar voorgesteld, na een tweede psychotische episode een behandelingsduur van 5 jaar, en na meer dan 2 episoden minstens 10 jaar onderhoudsbehandeling. In de Folia van april 1999 werd benadrukt dat het belangrijk is de duur van de behandeling met antipsychotica na een eerste acute episode van schizofrenie individueel te bepalen, in functie van het risico van recidief (rekening houdende met bv. aantal voorafgaande acute episoden, aanwezigheid van residuele symptomen) en van het risico van tardieve dyskinesie (als risicofactoren worden aanzien: aanwezigheid van acute extrapira-

midale ongewenste effecten, gevorderde leeftijd, vrouwelijk geslacht, dosis van het antipsychoticum).

Wanneer men de behandeling wenst te stoppen, moet dit geleidelijk gebeuren: men heeft inderdaad gezien dat de kans op herval groter is wanneer plots wordt gestopt. Details daaromtrent vonden we niet.

## Nota

In de recent gepubliceerde CATIE-studie werd getracht de doeltreffendheid van de atypische antipsychotica olanzapine, quetiapine, risperidon en ziprasidon (niet beschikbaar in België), en van het klassieke antipsychoticum perfenazine (niet beschikbaar in België) te meten in “real-life”-omstandigheden (“effectiveness”). Als eindpunt werd gekozen: het stopzetten van de behandeling om eender welke reden (bv. gebrek aan doeltreffendheid of optreden van ongewenste effecten). De resultaten van deze gerandomiseerde studie waren ontgoochelend: meer dan 70% van de patiënten stopten hun behandeling voordat de vooropgezette behandelingsduur van 18 maanden was bereikt. Voor olanzapine was de frequentie van stopzetten van de behandeling het laagst, maar waren metabole ongewenste effecten zoals gewichtstoename en stijging in geglycosyleerd hemoglobine, totaal cholesterol en triglyceriden, frequenter dan met de andere middelen. [*New Engl J Med* 2005;353:1209-23 en 1286-8]

## Belangrijke referenties

Anoniem. Antipsychotica bij de behandeling van psychoses, in het bijzonder schizofrenie. I. Klinisch beeld, farmacologie en werkzaamheid. *Geneesmiddelenbulletin* 2003;37:93-100

Anoniem. Antipsychotica. II. Bijwerkingen, interacties en plaatsbepaling. *Geneesmiddelenbulletin* 2003;37:105-9

Anoniem. Which atypical antipsychotics for schizophrenia? *Drug and Therapeutics Bulletin* 2004;42:57-60

Clinical Evidence. Schizophrenia, issue 13 (juni 2005): 1338-65

Farmacotherapeutisch Kompas, via <http://www.cvzkompassen.nl/fk/>

Freedman R. Schizophrenia. *New Engl J Med* 2003;349:1738-49

Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet* 2004;363:2063-72

Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie 2005. Richtlijn voor de diagnostiek, zelforganisatie en behandeling van volwassen cliënten met schizofrenie. Onder auspiciën van de Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ; ondersteuning en begeleiding: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en het Trimbos-instituut. Te consulteren via [http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/rl\\_schizo\\_2005.pdf/view](http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/rl_schizo_2005.pdf/view)

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): via <http://www.nice.org.uk>

Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. Technology Appraisal Guidance n° 43, juni 2002

Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. Clinical Guideline 1, december 2002

The Cochrane Library, Issue 2, 2005. Cochrane Schizophrenia Group. Abstracts via <http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/SCHIZAbstractIndex.htm>