

LANGETERMIJNBEHANDELING MET ANTIPSYCHOTICA BIJ PATIËNTEN MET SCHIZOFRENIE

Antipsychotica zijn doeltreffend in de acute fase van schizofrenie en verminderen, wanneer de behandeling wordt voortgezet, de kans op herval. Dit gunstig effect op de hervalfrequentie wordt bevestigd door een recente analyse van de *Cochrane Collaboration*. Deze analyse en andere recente gegevens confronteren ons echter opnieuw met de beperkingen van de studies en tonen hoe weinig conclusies kunnen getrokken worden in verband met de keuze van het antipsychoticum of de behandelingsduur. Ook blijven er vragen over het effect van antipsychotica op de negatieve symptomen, op het sociale functioneren of op de cognitieve gedragswijzigingen, en is bijkomend onderzoek nodig naar de antipsychotica-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit op lange termijn. Bij de keuze van het antipsychoticum zal men zich vooral laten leiden door het individueel antwoord, de ongewenste effecten (met aandacht voor o.a. de extrapyramidale symptomen, de metabole effecten zoals gewichtstoename, de seksuele stoornissen, sedatie), de therapietrouw en de kostprijs. Een depotpreparaat kan overwogen worden bij duidelijke problemen van therapietrouw met de dagelijkse orale preparaten.

Antipsychotica zijn doeltreffend in de acute fase van schizofrenie, en voortzetten van de behandeling vermindert de kans op herval. Over de langetermijnbehandeling blijven een aantal vragen echter onbeantwoord. De conclusie in eerdere Folia [februari 2006 en juni 2009] was dat de antipsychotica, zowel de klassieke antipsychotica als de “atypische” antipsychotica, geen homogene groep zijn qua doeltreffendheid (effect op de positieve, negatieve of depressieve symptomen) of qua risicoprofiel (extrapyramidale effecten, gewichtstoename, sedatie), en er werd vermeld dat volgens sommigen de opdeling in “klassieke” en “atypische” antipsychotica zou moeten verlaten worden. In een recent systematisch overzicht door de *Cochrane Collaboration* van gerandomiseerde placebogecontroleerde studies bij patiënten met schizofrenie werd opnieuw het effect van antipsychotica bekeken op de kans op

herval, maar ook op een aantal andere relevante eindpunten (nood voor opname, levenskwaliteit...). De studies opgenomen in de Cochrane-analyse betroffen volgende antipsychotica (de middelen die in België niet beschikbaar zijn, worden met een sterretje aangeduid): chloorpromazine*, chloorprotixeen*, flufenazine*, flufenazine depot*, flupentixol depot, haloperidol, haloperidol depot, olanzapine, paliperidon, paliperidon depot, pimozide, propericiazine*, quetiapine, risperidon, trifluoperazine*, ziprasidon*, zuclopenthixol.

Doeltreffendheid

- Volgens de Cochrane-analyse verminderen antipsychotica de kans op herval met meer dan de helft: het aantal recidieven na behandeling gedurende 7 maanden à 1 jaar (primair eindpunt) bedroeg 27% met antipsychotica versus 64% met pla-

cebo; dit is een *Number Needed to Treat* (NNT) van 3 (95%-betrouwbaarheidsinterval 2 tot 3), d.w.z. dat in de studies 3 patiënten gedurende 1 jaar dienden te worden behandeld met een antipsychoticum in plaats van placebo om bij één patiënt minder een recidief te zien. Dit gunstig effect betrof zowel patiënten na een eerste episode, als patiënten die reeds meerdere episoden hadden doorgemaakt.

- Antipsychotica verminderden de kans op (her)opname: 10% versus 26%; NNT 5 (95%-BI 4 tot 9).
- Er was een gunstig effect van antipsychotica op agressief gedrag: NNT van 11 (95%-BI 6 tot 100).
- Er was een gunstig effect van antipsychotica op levenskwaliteit, maar de kwaliteit van de gegevens daaromtrent was zwak.
- Er waren te weinig gegevens om een gegronde uitspraak te doen over het effect op mortaliteit (preventie van zelfmoord versus toename van de mortaliteit door ongewenste effecten van antipsychotica) of op sociaal functioneren (bv. tewerkstelling).
- In verband met de doeltreffendheid van antipsychotica blijven een aantal vragen bestaan. Dit heeft te maken met de beperkingen van de studies (kleinschalig, korte duur, uiteenlopende eindpunten, hoog uitvalpercentage...). Onderzoek is meestal gericht op het effect op de positieve symptomen van schizofrenie (o.a. wanen, hallucinaties, verwardheid), maar te weinig op het effect op de negatieve symptomen (o.a. verlies van energie, weinig belangstelling voor sociale contacten), op het sociale functioneren of op de cognitieve gedragswijzigingen (bv. denkstoornissen).

Ongewenste effecten

In de Cochrane-analyse waren gewichtstoename, bewegingsstoornissen en sedatie frequenter met de antipsychotica dan met placebo; de ongewenste effecten werden niet voor de verschillende antipsychotica apart geanalyseerd.

Verschillen tussen de antipsychotica onderling

- De Cochrane-analyse toonde geen verschil in doeltreffendheid in termen van hervалpreventie tussen de klassieke antipsychotica en de “atypische” antipsychotica, maar het gaat om een indirecte vergelijking tussen placebogecontroleerde studies. Ook waren geen studies met clozapine ingesloten.
- In *Annals of Internal Medicine* verscheen onlangs een systematisch overzicht over de vergelijkende studies tussen de klassieke antipsychotica chloorpromazine (niet beschikbaar in België), flufenazine (niet beschikbaar in België), haloperidol en perfenazine (niet beschikbaar in België) en de “atypische” antipsychotica aripiprazol, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidon en ziprasidon (niet beschikbaar in België). Het valt op hoe weinig conclusies kunnen getrokken worden uit deze analyse; voor vele studies was er een hoog risico van bias (bv. geen blinding, inadequate rapportering van de eindpunten). De meeste verschillen in doeltreffendheid tussen klassieke en “atypische” antipsychotica waren volgens de auteurs klinisch niet of weinig relevant. De studieduur was meestal te kort om belangrijke ongewenste effecten zoals tardieve dyskinesie, diabetes, of de langetermijneffecten van gewichtstoename en hyperlipidemie te bestuderen.

- Alle antipsychotica kunnen extrapiramidale ongewenste effecten (parkinsonisme, acathasie, acute dystonie, tardieve dyskinesie) veroorzaken, en dit risico is dosisafhankelijk. Het risico is laag voor clozapine, terwijl haloperidol naar voor komt als een antipsychoticum met een hoog risico. Ook de andere antipsychotica verschillen onderling in de mate waarin ze extrapiramidale ongewenste effecten induceren.
- De meeste antipsychotica hebben een ongunstig effect op metabole parameters zoals gewicht, bloeddruk, lipiden- en glucosespiegel. Clozapine en olanzapine geven waarschijnlijk meer gewichtstoename, hyperglykemie en hyperlipidemie dan andere antipsychotica, maar of dit leidt tot een hogere incidentie van diabetes is niet duidelijk. Regelmatige monitoring van de metabole parameters wordt aanbevolen tijdens behandeling met eender welk antipsychoticum; volgens de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie over schizofrenie (2012) is monitoring aangewezen vóór de start van de behandeling, 6 weken en 3 maanden na de start, en nadien jaarlijks, en dit ongeacht de leeftijd van de patiënt. Bijzondere aandacht dient te gaan naar patiënten die voor het eerst behandeld worden met een antipsychoticum, naar kinderen en adolescenten, en naar patiënten met uitgesproken gewichtstoename door het antipsychoticum.
- Er zijn dus nog steeds te weinig harde gegevens om gefundeerd een keuze te maken tussen de verschillende antipsychotica. De “atypische” antipsychotica vormen geen homogene klasse aangezien ze onderling op belangrijke kenmerken van elkaar verschillen (farmacologische eigenschappen, klini-

sche doeltreffendheid, ongewenste effecten), net zoals de klassieke antipsychotica. De indeling in “klassieke” en “atypische” antipsychotica, die nog frequent gehanteerd wordt in de literatuur, is dus weinig gegrond. In de richtlijn van NICE over schizofrenie (2009) en in de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie over schizofrenie (2012) wordt geen specifiek antipsychoticum als eerste keuze naar voren geschoven; ongewenste effecten (extrapiramidale effecten, gewichtstoename, sederend effect, seksuele functiestoornissen...) zullen de keuze in belangrijke mate mee bepalen (voor meer details over de ongewenste effecten verwijzen we naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium). Clozapine heeft een bewezen meerwaarde bij therapieresistente patiënten, maar dient omwille van de hematologische toxiciteit te worden voorbehouden voor patiënten met therapieresistente schizofrenie of met ernstige, niet te behandelen neurologische ongewenste effecten door andere antipsychotica.

Behandelingsduur

Er zijn volgens de Cochrane-analyse te weinig studies om een gefundeerde uitspraak te doen over de doeltreffendheid bij behandeling langer dan 1 jaar; geen enkele studie duurde langer dan 3 jaar. Zoals in de Folia van februari 2006 vermeld, moet de duur van de behandeling individueel bepaald worden, in functie enerzijds van het antwoord en anderzijds van het risico van tardieve dyskinesie; enkel voor clozapine blijkt dat het risico van tardieve dyskinesie veel lager is dan voor de klassieke antipsychotica. Volgens de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie over schizofrenie (2012) kan vooral

bij eerste episode-patiënten die relatief snel in remissie zijn (< 1 jaar na de start van de behandeling), een poging tot afbouw verantwoord zijn, maar dit onder welbepaalde voorwaarden (bv. blijvende monitoring met aandacht voor symptomen van herval), en de hogere kans op herval ten opzichte van voortgezette behandeling moet overwogen worden. Bij patiënten die reeds meerdere episoden hebben doorgemaakt, dient, volgens dezelfde richtlijn, de voorkeur steeds uit te gaan naar onderhoudsbehandeling.

Therapietrouw

- Therapietrouw is een probleem met orale antipsychotica, en parenteraal toe te dienen depotpreparaten kunnen hier voordeel bieden. Of depotpreparaten ook leiden tot betere klinische uitkomsten, bijvoorbeeld wat hervalpreventie betreft, is uit de beschikbare gegevens niet uit te maken. De Cochrane-review kan hierover evenmin uitsluitsel geven, gezien het gaat om een indirecte vergelijking tussen placebogecontroleerde studies.

- De laatste jaren zijn ook depotpreparaten van de “atypische” antipsychotica beschikbaar gekomen: olanzapinepamoaat (Zyp-Adhera®), paliperidonpalmitaat (Xeplion®) en risperidon (Risperdal consta®). De studies met de depotpreparaten met “atypische” antipsychotica betreffen vooral kortetermijnstudies met als doel de *non-inferiority* ten opzichte van het orale preparaat met dezelfde molecule aan te tonen. Er zijn geen vergelijkende studies tussen depotpreparaten onderling. De kostprijs van een behandeling met depotpreparaten met “atypische” antipsychotica is veel hoger dan deze met depotpreparaten met klassieke antipsychotica.

- Volgens de NICE-richtlijn over schizofrenie zijn depotpreparaten te overwegen wanneer de patiënt hiervoor een voorkeur heeft, of wanneer er duidelijke problemen van therapietrouw zijn met de dagelijkse orale preparaten. NICE geeft geen voorkeur voor een of ander depotpreparaat. Volgens de auteurs van een artikel in *Drug and Therapeutics Bulletin* blijven depotpreparaten met klassieke antipsychotica een goede keuze.

Enkele referenties

- Anoniem. Second generation long-acting injectable antipsychotic agents: an overview. *Drug Ther Bull* 2012;50:102-5 (doi:10.1136/dtb.2012.08.0127)
- De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012;8:114-26 (doi:10.1038/nrendo.2011.156)
- Farmacotherapeutisch Kompas, via www.fk.cvz.nl
- Hartling L., Abou-Setta A.M., Dursun S. et al. Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second generation medications. A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, online op website <http://annals.org/journal.aspx> op 14/08/12 (doi:10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00525)
- Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD008016. doi:10.1002/14651858.CD008016.pub2. Een publicatie verscheen ook in *The Lancet* 2012;379:2063-71 (doi:10.1016/S0140-6736(12)60239-6), met commentaar 2030-1 (doi:10.1016/s0140-6736(12)60406-1)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care; NICE clinical guidelines CG82 (maart 2009), via <http://www.nice.org.uk/CG82fullguideline>
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie, 2012. Via www.ggzrichtlijnen.nl/uploaded/docs/Multidisciplinaire%20richtlijn%20Schizofrenie%202012.pdf