

Folia Pharmacotherapeutica december 2022

Langetermijnbehandeling met antipsychotica bij patiënten met schizofrenie

Gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek toont aan dat een onderhoudsbehandeling met antipsychotica bij patiënten met schizofrenie de kans op herval aanzienlijk vermindert, zo lang de behandeling loopt. De beschikbare studies hebben echter een aantal beperkingen.

Er is geen overtuigend bewijs van verschillen tussen antipsychotica onderling of tussen de verschillende toedieningsvormen tijdens de onderhoudsbehandeling.

Er is nood aan bijkomend onderzoek naar het effect van antipsychotica op de morbiditeit (o.a. cardiovasculaire en metabole risico's) en mortaliteit op lange termijn bij patiënten met schizofrenie.

Richtlijnen bevelen aan om bij de keuze van het antipsychoticum zich vooral te laten leiden door individuele patiëntkenmerken en -voorkeuren, ongewenste effecten (met aandacht voor o.a. extrapiramidale symptomen, metabole effecten zoals gewichtstoename, seksuele stoornissen, sedatie), therapietrouw en kostprijs.

Dit is een update van het artikel verschenen in de Folia van maart 2013. De tekst is aangepast op basis van recente gegevens, maar de kernboodschappen zijn niet gewijzigd.

Komen niet aan bod in dit artikel: behandeling van acute schizofrenie, behandeling bij kinderen en adolescenten, niet-medicamenteuze therapie.

Werkzaamheid

- Een onderhoudsbehandeling met antipsychotica kan het **risico van herval met meer dan de helft verminderen**¹. Drie patiënten dienen gedurende 1 jaar te worden behandeld met een antipsychoticum, om bij één patiënt minder een recidief te zien vergeleken met placebo. Antipsychotica reduceren bovendien het risico van hospitalisatie en geven een kleine verbetering van het sociaal functioneren. Ze vergroten de kans op symptomatische remissie en hebben waarschijnlijk een bescheiden effect op de levenskwaliteit. Het risico op suïcidepogingen of overlijdens door suïcide is niet statistisch significant verschillend van placebo, maar dit is mogelijk te verklaren door een gebrek aan power (wegens weinig suïcidepogingen in de gerandomiseerde klinische studies).



- In een *Cochrane review*¹ zijn de volgende in België beschikbare antipsychotica opgenomen in de meta-analyse voor het primaire eindpunt herval (naast andere, niet in België beschikbare antipsychotica): aripiprazol oraal, aripiprazol depot, cariprazine oraal, haloperidol depot, olanzapine oraal, paliperidon oraal, paliperidon depot, quetiapine oraal.

Resultaten na 1 jaar:

- **Herval** (volgens de definitie van de originele studies, of een achteruitgang in de mentale toestand die verdere behandeling vereiste, primair eindpunt): 24% vs. 61% met placebo (30 RCT's, n= 4 249, NNT 3, 95% BI 2 tot 3, *high-certainty evidence*);
- **Hospitalisatie**: 7% vs. 18% met placebo (21 RCT's, n= 3 558, NNT 8, 95% BI 6 tot 14, *high-certainty evidence*);
- **Sociaal functioneren**: gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD)[zie Minerva 2014 0,43 (15 RCT's, n= 3 588, 95% BI 0,34 tot 0,53, *moderate-certainty evidence*);
- **Levenskwaliteit**: SMD 0,32 (7 RCT's, n= 1 573, 95% BI 0,07 tot 0,57, *low-certainty evidence*);
- **Symptomatische remissie**: 52% vs. 31% met placebo (5 RCT's, n=807, NNT 5; 95% BI 3 tot 14, *certainty of evidence* niet vermeld);
- **Blijvende remissie**: 27% vs. 16% met placebo (6 RCT's, n= 1 443, NNT 7, 95% BI 5 tot 12, *certainty of evidence* niet vermeld).
- **Dood door suicide**: 0% vs. 0,2% met placebo (12 RCT's, n= 2 852, RR 0,35, 95% BI 0,06 tot 2,21, *low certainty evidence*);
- **Suïcidepogingen**: 0,2% vs. 0,5% met placebo (9 RCT's, n= 2 347, RR 0,48, 95% BI 0,13 tot 1,69), *certainty of evidence* niet vermeld);
- In een meta-analyse verschenen in *The Lancet*² wordt een lager risico gevonden van herval (primair eindpunt, volgens de definitie van de originele studies; verslechtering van de symptomen van schizofrenie was steeds een vereiste) met alle onderzochte antipsychotica versus placebo.

- Gerandomiseerd onderzoek over onderhoudsbehandeling met antipsychotica voor schizofrenie vertoont vaak **methodologische tekortkomingen**: kleine patiëntaantallen, onduidelijkheid over de randomisatie en over (behoud van) blinding tijdens de behandeling, een relatief korte opvolgingsduur, veel heterogeniteit en grote uitval. Publicatiebias is bovendien niet uit te sluiten.^{1,2} Vooral over klassieke antipsychotica (van de oudere generatie) zijn er minder (grote) studies en ontbreekt vaak informatie over uitkomsten die relevant zijn voor de patiënt, zoals levenskwaliteit en sociaal functioneren.² Ondanks deze tekortkomingen blijft het effect van antipsychotica overeind in diverse sensitiviteitsanalyses (o.a. ambulante vs. residentiële, eerste vs. meerdere episodes van schizofrenie, enz...).¹ De selectie van gemotiveerde patiënten en de strikte inclusiecriteria bemoeilijken de vertaling van bevindingen van klinische studies naar de dagelijkse praktijk. Er is geen overtuigende evidentie uit gerandomiseerd onderzoek voor **verschillen in werkzaamheid** tussen antipsychotica onderling bij de onderhoudsbehandeling van schizofrenie, noch tussen de orale en depot preparaten. Er zijn echter weinig studies beschikbaar per vergelijking.



- Een *Cochrane review*⁴ kan geen verschil aantonen in het verminderen van herval, noch tussen de klassieke antipsychotica (van de oudere generatie) en de "atypische" antipsychotica, noch tussen de orale en depot preparaten. Het betreft echter indirecte vergelijkingen tussen antipsychotica op basis van placebogecontroleerde studies.
- Een meta-analyse verschenen in *The Lancet*² vindt geen verschil in hervalrisico tussen antipsychotica onderling in de rechtstreeks vergelijkende studies. Uitzonderingen zijn een lager risico van herval met haloperidol oraal dan met quetiapine oraal (OR 0,17; 95% BI 0,08 tot 0,35, n= 301, hoog risico van bias), en een hoger risico van herval met quetiapine oraal dan met risperidon depot (OR= 2,44; 95% BI 1,73 tot 3,43, n= 685, matig risico van bias), maar deze resultaten zijn telkens gebaseerd op slechts 1 studie. Er zijn geen analyses gebeurd voor de vergelijking 'klassieke vs. atypische' of 'orale vs. depot' antipsychotica.
- In een opvolgingsrapport (2017)³ van de NICE richtlijn "*Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management*" wordt eveneens opgemerkt dat nieuwe studies vaak tegenstrijdige resultaten geven voor dezelfde behandelingen, zodat geen uitspraak mogelijk is over eventuele verschillen in werkzaamheid tussen antipsychotica.

- Wat betreft de belangrijke beslissing over de keuze voor orale preparaten dan wel **langwerkende depotpreparaten**, verschillen de resultaten naargelang het type onderzoek. Observationale studies vinden minder herval met depotpreparaten dan met orale preparaten; gerandomiseerde studies kunnen echter geen verschil vaststellen. Mogelijk is dit verschil in bevindingen te verklaren door een betere therapietrouw aan orale preparaten in klinische studies dan in de dagelijkse praktijk, en het excluderen van patiënten met een complexer ziektebeeld in studies. Bij gerandomiseerd onderzoek over depotpreparaten betreft het vooral kortetermijnstudies, met als doel hun *non-inferioriteit* ten opzichte van het orale preparaat met dezelfde molecule aan te tonen.^{4,5}

Depotpreparaten zijn volgens richtlijnen over schizofrenie te overwegen wanneer de patiënt hiervoor een voorkeur heeft, of wanneer er duidelijke problemen zijn van **therapietrouw** met orale preparaten.^{3,5,6} Depotpreparaten geven echter minder mogelijkheden tot aanpassing van de dosering en preparaten met zeer lange toedieningsintervallen (6 maanden) stimuleren geen regelmatige opvolging van de klinische toestand.

De **keuze voor een specifiek depotpreparaat** kan onvoldoende onderbouwd worden door vergelijkend onderzoek. Volgens de Multidisciplinaire Richtlijn over Schizofrenie wordt de keuze bepaald door verschillende factoren, zoals eerdere reacties op een oraal antipsychoticum, het verdragen van de medicatie, de toedieningsfrequentie of bijzondere farmacologische eigenschappen (bv. het sporadisch optreden van postinjectiesyndroom met olanzapine, zie Folia november 2018).⁵

Van volgende antipsychotica zijn er langwerkende **depotpreparaten op de markt in België**: aripiprazol, flupentixol, haloperidol, olanzapine, paliperidon, risperidon, zuclopenthixol. De **kostprijs** van depotpreparaten met "atypische" antipsychotica is veel hoger dan deze van depotpreparaten met klassieke antipsychotica (van de oudere generatie).

- Gerandomiseerd onderzoek over onderhoudsbehandeling met **clozapine** werd niet gevonden in onze bronnen. Volgens een meta-analyse van observationale studies^{7,8} gaat zo'n behandeling gepaard met minder kans op hospitalisatie en stopzetten van de behandeling (primaire eindpunten) in vergelijking met andere atypische antipsychotica. In de weinige studies die corrigeren voor de invloed van andere patiëntkenmerken (*confounders*), is het verschil echter niet statistisch significant. Patiënten met clozapine worden volgens diezelfde meta-analyse gemiddeld genomen wat vaker gehospitaliseerd (secundair eindpunt) in vergelijking met andere atypische antipsychotica, maar de gegevens voor dit eindpunt zijn beperkter.



Een meta-analyse van 63 (prospectieve en retrospectieve) cohortstudies⁷ vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van **clozapine versus andere atypische antipsychotica** na een opvolgingsduur van gemiddeld 19 maanden (max. 36 maanden in de prospectieve studies en 13 jaar in de retrospectieve studies). Ongeveer een op vijf studies was uitgevoerd bij patiënten met therapieresistentie of suboptimale respons op eerdere behandeling.

- Primaire eindpunten:
 - Hospitalisatie: RR 0,82 (95% BI 0,73 tot 0,92, 19 studies, n= 49 453), NNT 18 (95% BI 12 tot 40); *adjusted* OR 0,84 (95% BI 0,62 tot 1,14, 3 studies);
 - Stopzetten behandeling: RR 0,73 (95% BI 0,64 tot 0,84, 16 studies), NNT 8 (95% BI 6 tot 12); *adjusted* OR 0,82 (95% BI 0,17 tot 3,99, 2 studies).
- Secundaire eindpunten:
 - Hospitalisatieduur: gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD)[zie Minerva 2014] 0,46 (95% BI -0,08 tot 1,01, 3 studies, n=2 587);
 - Hospitalisatiefrequentie: *rate ratio* 1,18 (95% BI 1,03 tot 1,35, 5 studies, n= 17 747);
 - Suïcidepoging of zelfverwonding: RR 0,67 (95% BI 0,43 tot 1,05, 4 studies, n= 19 700).

Patiënten die op clozapine staan, moeten nauwgezet opgevolgd worden vanwege de nauwe therapeutisch-toxische marge van dit antipsychoticum (zie verder). Dit kan meegespeeld hebben bij de gunstigere resultaten ten aanzien van andere atypische antipsychotica. Ook verschillen in therapietrouw kunnen de resultaten vertekend hebben, maar daarover was geen informatie beschikbaar in de beschikbare studies.⁷

Wegens de mogelijk ernstige ongewenste effecten (zie verder) moet clozapine **voorbehouden worden** voor patiënten met therapieresistente schizofrenie en voor patiënten met schizofrenie die ernstige, onbehandelbare neurologische bijwerkingen vertonen op andere antipsychotica (SKP).

Ongewenste effecten

- Gerandomiseerde studies over onderhoudsbehandeling met antipsychotica vertonen vaak een **hoog risico van bias** op het vlak van veiligheid, door het niet systematisch rapporteren van ongewenste effecten.^{1,2} De bevindingen moeten met het nodige voorbehoud geïnterpreteerd worden, vooral wat betreft zeldzame of laattijdig optredende ongewenste effecten. Voor meer informatie over de ongewenste effecten van antipsychotica zie Repertorium 10.2.
- Een onderhoudsbehandeling met antipsychotica geeft meer kans op **sedatie** in vergelijking met placebo.¹ Dit ongewenst effect verdwijnt gewoonlijk wanneer het antipsychoticum gestopt wordt of de dosis verminderd wordt.^{9,10} Er is geen overtuigend bewijs van verschillen tussen antipsychotica onderling en depotpreparaten lijken niet meer of minder sederend dan hun oraal equivalent. De betreffende studies vertonen een matig tot hoog risico van bias.²



- Antipsychotica vs. placebo¹, resultaten na 1 jaar, *certainty of evidence* niet vermeld: 11% vs. 7% van de patiënten (RR 1,78, 95% BI 1,25 tot 2,53, 9 studies, n= 1 844)
- Antipsychotica onderling (rechtstreeks vergelijkende studies)²:
 - Meer sedatie met haloperidol oraal versus risperidon oraal; geen verschil tussen haloperidol en andere antipsychotica (matig tot hoog risico van bias).
 - Minder sedatie met aripiprazol oraal dan met olanzapine oraal en meer sedatie met quetiapine oraal dan met risperidon depot (hoog risico van bias); geen verschil voor de andere onderzochte vergelijkingen tussen atypische antipsychotica onderling.
- Depotpreparaat versus oraal preparaat²: geen verschil voor haloperidol, flupentixol, olanzapine; geen gegevens voor de andere moleculen.

- Een onderhoudsbehandeling met antipsychotica kan **extrapiramidale ongewenste effecten** veroorzaken (parkinsonisme, acathisie, akinesie, dystonie, tardieve dyskinesie).¹ Het risico is dosisafhankelijk.¹⁰ Volgens vergelijkend gerandomiseerd onderzoek ligt het risico van extrapiramidale ongewenste effecten over het algemeen hoger bij een onderhoudsbehandeling met haloperidol dan met atypische antipsychotica, maar de studies vertonen een hoog risico van bias. Er is geen overtuigend bewijs voor verschillen tussen atypische antipsychotica onderling en

depotpreparaten lijken niet te verschillen van hun oraal equivalent.²



- Antipsychotica vs. placebo¹, resultaten na 1 jaar, *certainty of evidence* niet vermeld:
 - Meer kans op (minstens eenmalig) gebruik van antiparkinsonmiddelen: 23% vs. 17% (RR 1,37, 95% BI 1,06 tot 1,78; 9 studies, n= 1 733);
 - Meer kans op minstens één bewegingsstoornis: 12% vs. 6% (RR 1,55; 95% BI 1,17 tot 2,05; 16 studies, n= 3 126);
 - Geen verschil in optreden van dyskinesie: 2% vs. 2% (RR= 0,69, 95% BI 0,37 tot 1,27; 13 studies, n= 2 399).
- Antipsychotica onderling (rechtstreeks vergelijkende studies)²:
 - Meer kans op (minstens eenmalig) gebruik van antiparkinsonmiddelen met haloperidol dan met olanzapine, quetiapine, risperidon en sertindol (hoog risico van bias); geen gegevens versus de andere atypische antipsychotica.
 - Meer kans op (minstens eenmalig) gebruik van antiparkinsonmiddelen met olanzapine dan met risperidon volgens één zeer kleine studie (n=42, matig risico van bias); geen verschil voor de andere onderzochte vergelijkingen van atypische antipsychotica onderling.
- Depot preparaat vs. oraal preparaat²: geen verschil in (minstens eenmalig) gebruik van antiparkinsonmiddelen voor aripiprazol, haloperidol, olanzapine en risperidon (matig risico van bias); geen gegevens voor de andere moleculen.

De mogelijkheid van **tardieve dyskinesie** is beschreven met alle antipsychotica. Volgens Martindale ADR checker komt het vaak voor ("common") met haloperidol, minder vaak ("uncommon") met de andere antipsychotica en zeer zelden met clozapine ("very rare"). In gerandomiseerd onderzoek over onderhoudsbehandeling trad dit ongewenst effect te weinig op om het risico goed te kunnen inschatten; daarvoor zijn (observationale) studies met een langere opvolgingsduur nodig.²

Voor meer informatie over bewegingsstoornissen door antipsychotica, zie de Folia van april 2021.

- Antipsychotica hebben een ongunstig effect op **metabole parameters** (gewicht, bloeddruk, lipiden- en glucosespiegel.¹¹ Olanzapine (en ook clozapine, zie verder) geeft waarschijnlijk meer gewichtstoename, hyperglykemie en hyperlipidemie dan andere antipsychotica, maar of dit leidt tot een hogere incidentie van diabetes is niet duidelijk.¹⁰ Richtlijnen bevelen regelmatige monitoring aan van de metabole parameters tijdens de behandeling met eender welk antipsychoticum, ongeacht de leeftijd van de patiënt. Een goede informatie-uitwisseling tussen huisarts en psychiater is hierbij noodzakelijk.^{5,6}



Volgens de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie over schizofrenie (2012)⁵ 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. De parameters zijn gewicht, lengte en buikomtrek, nuchter glucose, cholesterol, HDL en LDL, triglyceriden, en bloeddruk en pols. 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.

Volgens gerandomiseerd onderzoek geven antipsychotica meer **gewichtstoename** dan placebo tijdens de onderhoudsbehandeling.¹ Gegevens uit vergelijkend onderzoek tussen antipsychotica onderling suggereren enkele verschillen, maar de evidentie is beperkt en niet eenduidig.² Er is onvoldoende bewijs voor verschillen tussen de depotpreparaten en hun oraal equivalent.²



- Antipsychotica vs. placebo¹, resultaten na 1 jaar, *certainty of evidence* niet vermeld: meer kans op gewichtstoename: 10% vs. 7% (RR 1,80; 95% BI 1,17 tot 2,77; 14 studies, n= 3 394).
- Antipsychotica onderling (rechtstreeks vergelijkende studies)²:
 - Minder gewichtstoename met haloperidol oraal versus quetiapine oraal (- 2,93 kg, hoog risico van bias) en met haloperidol depot versus paliperidon depot (- 3,93 kg, matig risico van bias); geen verschil of geen gegevens voor haloperidol versus andere atypische antipsychotica.
 - Meer gewichtstoename met olanzapine oraal versus risperidon oraal (2,16 kg, matig risico van bias); minder gewichtstoename met aripiprazol oraal versus olanzapine oraal (- 4,59 kg, matig risico van bias); minder gewichtstoename met quetiapine oraal versus risperidon depot (- 1,25 kg, matig risico van bias); geen verschil of geen gegevens voor de andere onderzochte atypische antipsychotica onderling.
- Depot preparaat versus oraal preparaat²: statistisch significant meer gewichtstoename met aripiprazol oraal versus depot, maar het verschil is klein (gem. 0,78 kg, matig risico van bias); geen verschil voor olanzapine en risperidon; geen gegevens voor de andere moleculen.

- Antipsychotica zijn de meest voorkomende oorzaak van **geneesmiddel-geïnduceerde hyperprolactinemie**.⁹ Hyperprolactinemie kan aanleiding geven tot hinderlijke ongewenste effecten zoals galactorree, gynaecomastie en impotentie. Placebogecontroleerd onderzoek geeft echter weinig informatie over het effect van antipsychotica op de prolactinemie.² In de beschikbare studies werd een toename van de prolactineconcentratie aangetoond voor paliperidon, maar niet voor aripiprazol, olanzapine, haloperidol en cariprazine (geen gegevens voor de andere in België beschikbare antipsychotica). Depotpreparaten met aripiprazol en risperidon leken wat minder prolactinetoename te geven dan hun oraal equivalent, maar de klinische relevantie van deze verschillen is onduidelijk. Geen van de studies gaf informatie over het optreden van ongewenste effecten als gevolg van de verhoogde prolactineconcentratie.

Enkele grootschalige observationele studies vonden een positieve associatie tussen gebruik van antipsychotica en borstkanker bij vrouwen.^{12,13} Of er sprake is van een oorzakelijk verband en wat de rol van prolactine is hierbij, dient verder onderzocht te worden.

- **QT-verlenging** is beschreven voor meerdere antipsychotica en kan in verband gebracht worden met mogelijk fataal verlopende ventrikeltachicardieën [zie Repertorium Inl. 6.2.2.] In de gerandomiseerde studies wordt dit eindpunt te weinig gerapporteerd om conclusies te trekken over het risico ervan bij een onderhoudsbehandeling met antipsychotica voor schizofrenie.² Voor meer informatie over het risico van QT-verlenging met antipsychotica en de individuele risicofactoren, zie Repertorium Inl. 6.2.2..

Er is geen informatie over het risico van **cardiovasculaire mortaliteit** in de hoger vermelde meta-analyses van RCT's. Volgens een grootschalige retrospectieve studie gepubliceerd in 2009, komt plotse cardiale dood twee keer zo vaak voor bij gebruikers van antipsychotica dan bij niet-gebruikers, en neemt het risico toe bij hogere doses [Zie Folia juni 2009].⁵ De resultaten van recentere observationele studies bij patiënten met schizofrenie zijn wel geruststellend: patiënten die op een lage tot gemiddelde onderhoudsdosis van antipsychotica staan, hebben minder kans op cardiovasculair overlijden dan patiënten zonder onderhoudsdosis.¹⁴⁻¹⁷ Omdat informatie ontbreekt over leefstijlfactoren zoals roken en dieet, is residuele confounding in deze studies niet uit te sluiten.¹⁶



- Cardiovasculaire mortaliteit in een cohortstudie met een opvolgingsduur van 5 jaar^{14,15} bij een lage dosis antipsychotica vs. geen gebruik *adjusted hazard ratio* 0,61 (95% BI 0,43 tot 0,87); middelmatige dosis *adjusted hazard ratio* 0,73 (95% BI 0,53 tot 0,99); hoge dosis *adjusted hazard ratio* 1,00 (95% BI 0,73 tot 1,38).
- Cardiovasculaire mortaliteit in een cohortstudie met een opvolgingsduur van 20 jaar^{16,17} bij gebruik van antipsychotica vs. geen gebruik: *adjusted hazard ratio* 0,62 (95% BI 0,57 tot 0,67).

- Wanneer een patiënt geen belangrijke ongewenste effecten vertoonde tijdens de acute behandeling, lijkt het logisch om dit antipsychoticum verder te zetten tijdens de onderhoudsbehandeling.²
- Schizofrenie wordt gekenmerkt door een hogere **totale mortaliteit** in vergelijking met andere

psychiatrische aandoeningen. In hoeverre het gebruik van antipsychotica hierin een rol speelt, blijft onderwerp van discussie.¹⁸ Volgens een *Cochrane review* geeft een jaar onderhoudsbehandeling bij patiënten met schizofrenie niet méér kans op overlijden dan placebo. De meerderheid van de gerandomiseerde studies rapporteert echter geen mortaliteitsgegevens, zodat bias niet uit te sluiten is.¹ Observationale studies vinden een lager totaal mortaliteitsrisico bij een onderhoudsbehandeling met antipsychotica dan bij geen onderhoudsbehandeling.^{16,18} Residuele *confounding* kan niet uitgesloten worden.



- *Cochrane review* van RCT's⁴: totale mortaliteit na 7 à 12 maanden behandeling met antipsychotica: RR 0,35; 95% BI 0,11 tot 1,12 (15 studies, n= 3 273, *certainty of evidence* niet vermeld).
- Geen informatie over totale mortaliteit in de meta-analyse van Schneider-Thoma.²
- Systematische review van 20 studies (RCT's, cohort- en case-control studies) met een follow-up langer dan één jaar.¹⁸
 - Doodsoorzaak (vermeld in 13 studies): 15,7% van de overlijdens tijdens de onderhoudsbehandeling met antipsychotica is door een cardiovasculaire oorzaak; 6,7% door suïcide.
 - Vanwege de grote heterogeniteit kunnen slechts 4 studies (allemaal cohortstudies, follow-up duur 5 à 11 jaar) opgenomen worden in de meta-analyse voor het eindpunt mortaliteit. Het risico is lager bij een behandeling met antipsychotica in vergelijking met geen behandeling (RR 0,57; 95% BI 0,46 tot 0,76).
 - Er zijn onvoldoende gegevens over de duur en dosis van blootstelling voor een analyse van de correlatie met mortaliteit.
- Totale mortaliteit over 20 jaar in een Finse retrospectieve cohortstudie¹⁶: 27,5% met antipsychotica versus 46,2% zonder antipsychotica, *adjusted hazard ratio* 0,48 (95% BI 0,46 tot 0,51).

- **Clozapine** is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge en de behandeling vraagt nauwgezette opvolging van de patiënt [zie Repertorium 10.2.4]. Clozapine kan agranulocytose veroorzaken (SKP). Volgens een meta-analyse van observationele studies geeft clozapine minder kans op extrapiramidale symptomen, maar meer kans op metabole ongewenste effecten zoals gewichtstoename en type 2 diabetes, en een hogere bloeddruk.^{7,8} Er zijn geen aanwijzingen dat de mortaliteit verschilt ten opzichte van andere atypische antipsychotica. Er kunnen echter weinig studies opgenomen worden in de meta-analyse per eindpunt, zodat bias niet uit te sluiten is. Bovendien is *confounding* niet uit te sluiten.



Een meta-analyse van 63 prospectieve en retrospectieve cohortstudies⁷ vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van **clozapine versus andere atypische antipsychotica** na een opvolgingsduur van gemiddeld 19 maanden. Ongeveer een op vijf studies was uitgevoerd bij patiënten met therapieresistentie of suboptimale respons op eerdere behandeling.

Secundaire eindpunten veiligheid:

- Extrapiramidale symptomen of gebruik van anticholinergica (7 studies, n= 9 734): RR 0,64 (95% BI 0,41 tot 0,996);
- Lichaamsgewicht (9 studies, n= 725): gem. verschil 1,70 kg (95% BI 0,31 tot 3,08 kg);
- Triglyceriden (7 studies, n= 725): gem. verschil 11,66 mm/dL (95% BI 2,93 tot 20,38);
- Type 2 diabetes (5 studies, n= 5 539): RR 1,78 (95% BI 1,23 tot 2,57), NNH 27 (95% BI 13 tot 90);
- Bloeddruk (3 studies, n= 437): systolische bloeddruk gem. verschil 2,22 mmHg (95% BI 0,15 tot 4,28); diastolische bloeddruk gem. verschil 1,92 mmHg (95% BI 0,03 tot 3,81);
- Overlijden (5 studies, n= 45 272): RR 0,92 (95% BI 0,71 tot 1,19).

Ernstige constipatie met clozapine is dosisgebonden en zeldzaam, maar kan fatale gevolgen hebben indien niet tijdig behandeld.^{19,20}

Wanneer clozapine om een of andere reden langer dan 2 dagen gestopt werd en heropgestart moet worden, dient dit progressief te gebeuren om ernstige cardiale ongewenste effecten te vermijden [Zie

Folia september 2022].

Zie Repertorium 10.2.4. voor meer informatie over de ongewenste effecten van clozapine.

Behandelingsduur

- In gerandomiseerd onderzoek met een **behandelingsduur langer dan één jaar en maximaal 3 jaar** wordt een gunstig effect vastgesteld van onderhoudsbehandeling met antipsychotica op herval, maar de evidentie is beperkter dan voor een kortere behandelingsduur.¹
- Over de werkzaamheid na een **termijn langer dan drie jaar** zijn er uitsluitend gegevens uit niet-gerandomiseerd onderzoek. Tekortkomingen van deze studies zijn het ontbreken van informatie over therapietrouw en het risico van “*confounding by indication*” (ernstig zieke patiënten hebben meer kans op langdurige behandeling met antipsychotica). Volgens grootschalige Finse registratiestudies met een follow-up duur tussen 5 en 20 jaar hebben patiënten met schizofrenie die geen antipsychotica voorgeschreven krijgen méér kans op hospitalisatie en overlijden door suicide, in vergelijking met patiënten die op antipsychotica staan.^{14,16} Zeker in dergelijke grootschalige registratiestudies is *confounding* niet uit te sluiten.
- Of sommige patiënten gebaat zijn met het **stopzetten van de medicatie** is voorwerp van onderzoek. Er zijn aanwijzingen dat een kleine minderheid van de patiënten die in remissie zijn na een eerste episode van schizofrenie, mogelijk gebaat is bij een voorzichtige poging tot afbouw. Herval kan echter ernstige gevolgen hebben en met de huidige kennis is niet te voorspellen bij welke patiënten afbouw kans op slagen heeft.^{4,21}

Conclusie

- Gerandomiseerd onderzoek toont aan dat een onderhoudsbehandeling met antipsychotica op korte termijn herval kan voorkomen bij stabiele patiënten met schizofrenie. De effecten van antipsychotica op de levenskwaliteit van de patiënt zijn in deze studies minder onderzocht; de beschikbare resultaten wijzen op een bescheiden voordeel van onderhoudsbehandeling.
- Er is geen overtuigende evidentie gevonden in gerandomiseerd onderzoek voor klinisch relevante verschillen in werkzaamheid en veiligheid tussen antipsychotica onderling, of tussen depotpreparaten en hun oraal equivalent. Richtlijnen bevelen aan om bij de keuze van het antipsychoticum zich vooral te laten leiden door het individuele patiëntkenmerken en -voorkeuren, ongewenste effecten (met bijzondere aandacht voor o.a. extrapyramidale symptomen, metabole effecten zoals gewichtstoename, seksuele stoornissen, sedatie), therapietrouw en kostprijs.^{5,6}
- Bij problemen van therapietrouw met een oraal preparaat kan volgens de richtlijnen een depotpreparaat overwogen worden. Een nadeel van depotpreparaten met zeer lange toedieningsintervallen is dat ze geen regelmatig contact van de arts met de patiënt stimuleren.
- Er is nood aan bijkomend onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van antipsychotica op lange termijn bij patiënten met schizofrenie. De mortaliteitsgegevens uit observationeel onderzoek zijn geruststellend maar dienen bevestigd te worden. Grootschalig, prospectief cohortonderzoek met een voldoende lange opvolgingsduur kan meer inzicht geven in de langetermijneffecten van antipsychotica bij schizofrenie. Zo'n onderzoek dient voldoende rekening te houden met leefstijlfactoren die eveneens gelinkt zijn aan de morbiditeit en mortaliteit op lange termijn, zoals roken, dieet en beweging.
- Ook over de behandelingsduur en bij welke patiënten stoppen met antipsychotica kan overwogen worden, is er nood aan bijkomend onderzoek.

Bronnen

1 Ceraso A, LIN JJ, Schneider-Thoma J, Sifakis S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 8. Art. No.: CD008016. DOI: 10.1002/14651858.CD008016.pub3.

2 Schneider-Thoma, Chalkou K, Dörries C, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2022;399:824-36.

- 3 NICE Surveillance report, 9 November 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/surveillance-report-2017-psychois-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-2014-nice-guideline-cg178-4661271325/chapter/Surveillance-decision>
- 4 Goff DC. The pharmacologic treatment of schizophrenia – 2021. JAMA 2021;325:175-6
- 5 Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie, 2012. Via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/schizofrenie/schizofrenie_-_startpagina.html
- 6 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. NICE Clinical guideline CG178, 12 February 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>
- 7 Masuda T, Misawa F, Takse M et al. Association with hospitalization and all-cause discontinuation among patients with schizophrenia on clozapine vs other oral second-generation Antipsychotics. A systematic review and meta-analysis of cohort studies. JAMA Psychiatry doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1702 Published online July 31, 2019.
- 8 Dubovsky S. Clozapine for schizophrenia in real-world patients. NEJM Journal Watch Psychiatry. 2019, August 16.
- 9 Martindale ADR checker. Martindale, the complete drug reference. Via Medicines Complete (betalend).
- 10 Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions, Sixteenth Edition 2016.
- 11 Jauhar S, Johnstone M, McKenna P. Schizophrenia. Lancet 2022;399:473-86.
- 12 Rédaction Prescrire. Neuroleptiques: cancers du sein. La Revue Prescrire 2022;42:270.
- 13 Worst Pills, Best Pills. Some antipsychotics elevate breast cancer risk, a large study confirms. Worst Pills, Best Pills Newsletter, July 2022.
- 14 Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? World Psychiatry 2018;178:149-60. DOI:10.1002/wps.20516
- 15 Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M, et al. Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines in patients with schizophrenia: an observational follow-up study. American Journal of Psychiatry 2016;173: 600-6. ; doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15050618
- 16 Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J et al. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). World Psychiatry 2020;19:61-8. doi:10.1002/wps.20699
- 17 Yager 2020. Long-term safety of antipsychotics in people with schizophrenia. NEJM Journal Watch Psychiatry 2020, January 17.
- 18 Vermeulen J, van Rooijen G, Doedens P et al. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. Psychol Med 2017;47:2217-28.
- 19 Yuksel T, Seal J, Varma S, Wickham H. Role of primary care in supporting patients who are taking clozapine. Drug and Therapeutics Bulletin 2019;57:42-7.
- 20 Winckel K, Siskind D. Clozapine in primary care. Australian Prescriber 2017;40:231–6 <https://doi.org/10.18773/austprescr.2017.067>
- 21 UPTODATE 2022 <https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-maintenance-therapy-and-side-effect-management>

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.