

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**<sup>1</sup>. 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).
- 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.<sup>1,2</sup> 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.<sup>2</sup> Ondanks deze tekortkomingen blijft het effect van antipsychotica overeind in diverse sensitiviteitsanalyses (o.a. ambulante vs. residentiële, eerste vs. multipole episodes van schizofrenie, enz...)<sup>1</sup>. 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.
- Wat betreft de belangrijke beslissing over de keuze voor orale preparaten dan wel **langwerkende depotpreparaten**, verschillen de resultaten naargelang het type onderzoek. Observatoire 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.<sup>4,5</sup>

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.<sup>3,5,6</sup> 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).<sup>5</sup>

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 observationele studies<sup>7,8</sup> 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.

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 terapietrouw kunnen de resultaten vertekend hebben, maar daarover was geen informatie beschikbaar in de beschikbare studies.<sup>7</sup>

Wegens de mogelijk ernstige ongewenste effecten (zie verder) moet clozapine **voorbewaren 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.<sup>1,2</sup> 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.<sup>1</sup> Dit ongewenst effect verdwijnt gewoonlijk wanneer het antipsychoticum gestopt wordt of de dosis verminderd wordt.<sup>9,10</sup> 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.<sup>2</sup>
  - Een onderhoudsbehandeling met antipsychotica kan **extrapiramidale ongewenste effecten** veroorzaken (parkinsonisme, acathisie, akinesie, dystonie, tardieve dyskinesie).<sup>1</sup> Het risico is dosisafhankelijk.<sup>10</sup> 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.<sup>2</sup>
- 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.<sup>2</sup>

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).<sup>11</sup> 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.<sup>10</sup> 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.<sup>5,6</sup> Volgens gerandomiseerd onderzoek geven antipsychotica meer **gewichtstoename** dan placebo tijdens de onderhoudsbehandeling.<sup>1</sup> Gegevens uit vergelijkend onderzoek tussen antipsychotica onderling suggereren enkele verschillen, maar de evidentie is beperkt en niet eenduidig.<sup>2</sup> Er is onvoldoende bewijs voor verschillen tussen de depotpreparaten en hun oraal equivalent.<sup>2</sup>
- Antipsychotica zijn de meest voorkomende oorzaak van **geneesmiddel-geïnduceerde hyperprolactinemie**.<sup>9</sup> 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.<sup>2</sup> 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.<sup>12,13</sup> 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 verloopende 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.<sup>2</sup> 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].<sup>5</sup> 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.<sup>14-17</sup> Omdat informatie ontbreekt over leefstijlfactoren zoals roken en dieet, is residuele confounding in deze studies niet uit te sluiten.<sup>16</sup>
- Wanneer een patiënt geen belangrijke ongewenste effecten vertoonde tijdens de acute behandeling, lijkt het logisch om dit antipsychoticum verder te zetten tijdens de onderhoudsbehandeling.<sup>2</sup>
- 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.<sup>18</sup> 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.<sup>1</sup> Observationele studies vinden een lager totaal mortaliteitsrisico bij een onderhoudsbehandeling met antipsychotica dan bij geen onderhoudsbehandeling.<sup>16,18</sup> Residuele *confounding* kan niet uitgesloten worden.
- **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.<sup>7,8</sup> 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.

Ernstige constipatie met clozapine is dosisgebonden en zeldzaam, maar kan fatale gevolgen hebben indien niet tijdig behandeld.<sup>19,20</sup>

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.<sup>1</sup>
- 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.<sup>14,16</sup> 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.<sup>4,21</sup>

## 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. extrapiramidale symptomen, metabole effecten zoals gewichtstoename, seksuele stoornissen, sedatie), therapietrouw en kostprijs.<sup>5,6</sup>
- 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, Sifias 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://richtlijnen database.nl/richtlijn/schizofrenie/schizofrenie\\_-\\_startpagina.html](https://richtlijnen database.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 Yukselen 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.