

Welk antipsychoticum als eerste keus bij schizofrenie?

Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie 2005 versus Farmacotherapeutisch Kompas 2005

H. H. HARMS^{†,1}

SAMENVATTING De farmacotherapeutische aanbevelingen van de Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie 2005 worden vergeleken met die van het Farmacotherapeutisch Kompas 2005 en met die van internationale richtlijnen. Het Farmacotherapeutisch Kompas 2005 adviseert te starten met haloperidol; de internationale richtlijnen adviseren een atypische middel te kiezen. De Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie 2005 adviseert voor- en nadelen samen met de patiënt te wegen en de keus daarop te baseren. Als een dergelijke weging problematisch blijkt wordt geadviseerd om aan een atypisch middel de voorkeur te geven.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)1, 45-51]

TREFWOORDEN antipsychoticum, eerste keus, richtlijn, schizofrenie

Onlangs is de Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie 2005 (MDRS 2005) in druk gepresenteerd. Op het internet was deze al enige tijd beschikbaar (www.ggzrichtlijnen.nl). De MDRS 2005 is door het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO en het Trimbos-instituut vervaardigd in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) (Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ 2005).

De richtlijn bevat aanbevelingen ter ondersteuning van de praktijkvoering van alle professionals die betrokken zijn bij de zorgverlening aan mensen met schizofrenie, berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek, ervaringskennis en aansluitende meningsvorming en is gericht op het beschrijven van goed ('optimaal') medisch handelen. De MDRS 2005 is opgesteld door vertegenwoordigers van de belangrijkste beroepsverenigingen en patiëntenverenigingen, aangestuurd

door de Landelijke Stuurgroep Stoornisgerichte Richtlijnen in de GGZ, gebruikmakend van verwerking van kritische opmerkingen uit het veld na voorpublicatie van een eerste concept op het internet (voorjaar 2004) en goedgekeurd door alle betrokken verenigingen.

In de MDRS 2005 worden de diagnostiek en de behandeling van schizofrenie behandeld. Bij de behandeling van schizofrenie worden zowel medicamenteuze als niet-medicamenteuze behandelvormen besproken.

In dit artikel worden de aanbevelingen van de MDRS 2005 vergeleken met de aanbevelingen van een andere voor veel medici invloedrijke publicatie, het Farmacotherapeutisch Kompas 2005 (FTK 2005; College voor Zorgverzekeringen 2004), van het College voor Zorgverzekeringen, een zelfstandige overheidsorganisatie.

Het is boeiend, voor sommigen wellicht pi-

kant, dat op grond van dezelfde wetenschappelijke basisliteratuur, twee breed samengestelde groepen deskundigen tot adviezen komen die op een belangrijk punt niet overeenstemmen, in dit geval het maken van een (eerste) keus uit de vele antipsychotische middelen (zie tabel 1) die in Nederland beschikbaar zijn.

In dit artikel worden de MDRS 2005 en het FTK 2005 vergeleken tegen de achtergrond van een aantal gepubliceerde buitenlandse richtlijnen en algoritmen, in casu: de *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia* van de American Psychiatric Association (2004); de *Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care* van het Britse National Institute for Clinical Excellence (NICE; 2002); de antipsychoticarijchtlijn van het Texas Medication Algorithm Project (Miller e.a. 2003); de *Expert Consensus Guideline Series: Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders* (Kane e.a. 2003); de *Summary Australian and New Zealand Clinical Practice Guideline for the Treatment of Schizophrenia* (Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists 2003); de *Canadian Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Schizophrenia* (Canadian

Psychiatric Association 1998; en de *Singapore Schizophrenia Guideline* (Ministry of Health 2003).

WAAROVER ZIJN HET FTK 2005 EN DE MDRS 2005 HET WÉL MET ELKAAR EENS?

In grote lijnen komt in beide documenten naar voren dat er – behalve bij clozapine – géén belangrijke verschillen bestaan tussen de oudere en nieuwere middelen wat betreft hun antipsychotische effectiviteit.

Tevens is men het erover eens dat de vermeende gunstige effecten van de nieuwere middelen op de negatieve symptomen van schizofrenie, vergeleken met oudere middelen, met name haloperidol, wellicht in belangrijke mate terug te voeren zijn op het toepassen van te hoge doses van de klassieke middelen in de aangevoerde onderzoeken. Tot de negatieve symptomen worden hier gerekend: associatiezwakte in het formele denken, vertraging in denken en handelen, spraakarmoede, verarming van de psychomotoriek en het gevoelsleven, innerlijke leegte en initiatiefverlies, snelle mentale uitputting, sociale terugtrekking en inactiviteit.

TABEL 1 Antipsychotische middelen die in Nederland beschikbaar zijn

Oudere/klassieke antipsychotica	Nieuwere/atypische antipsychotica
alimemazine	aripiprazol
benperidol	clozapine
broomperidol	olanzapine
chloorpromazine	quetiapine
chloorprotixeen	risperidon
flufenazine	sertindol
flupentixol	sulpiride*
fluspirileen	
haloperidol	
penfluridol	
perfenazine	
periciazine	
pipamperon	
thioridazine	
tiapride	
zuclopentixol	
sulpiride*	

* Omstreden status: in het *Farmacotherapeutisch Kompas* 2005 wordt sulpiride tot de atypische middelen gerekend; in de *Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie* 2005 wordt sulpiride op grond van een Cochrane review bij de klassieke middelen ingedeeld.

Belangrijk is op dit punt te vermelden dat niet duidelijk is hoe de vergelijking tussen de klassieke en de atypische middelen zou uitvallen als wél passend lage doses haloperidol zouden zijn onderzocht: in een grote Cochrane-meta-analyse (Waraich e.a. 2002) wordt geconcludeerd dat doses haloperidol van ≤ 3 mg/dag volstrekt onvoldoende onderzocht zijn om betrouwbare uitspraken te doen over de balans tussen voor- en nadelen bij dergelijke lage doses, terwijl ook het doseringsbereik 3-7,5 mg haloperidol per dag bij te kleine onderzoeksgroepen onderzocht is om betekenisvolle verschillen betrouwbaar te kunnen aantonen of uitsluiten.

Ten slotte is er ook overeenstemming over dat de belangrijkste verschilpunten tussen de beschikbare antipsychotica, klassieke zowel als atypische, gelegen zijn in hun bijwerkingsprofielen.

WAAROVER VERSCHILLEN HET FTK 2005 EN DE MDRS 2005 VAN OPVATTING: HET ANTIPSYCHOTICUM VAN EERSTE KEUZE

FTK 2005: haloperidol is het middel van eerste keuze In het FTK 2005 wordt gesteld: 'Van atypische antipsychotica wordt aangenomen dat ze minder extrapiramidale bijwerkingen en mogelijk een grotere werking op negatieve symptomen hebben dan veelal iets te hoog gedoseerde klassieke antipsychotica (meestal haloperidol). Een groter effect op negatieve symptomen is nog onvoldoende aangetoond. Hoe de werkzaamheid en bijwerkingen van atypische antipsychotica zich verhouden ten opzichte van een lagere dosering klassiek antipsychoticum is nog onduidelijk. Daarom heeft een klassiek antipsychoticum zoals haloperidol zowel oraal in een lage dosering (4-10 mg/dag) als parenteraal, op basis van effectiviteit en ervaring de voorkeur bij de behandeling van (acute) psychosen.' Het FTK 2005 geeft hier een doseringsadvies dat wellicht aan de hoge kant is, maar de evidentie op dit punt is zich nog aan het ontwikkelen (zie ook Schooler e.a. 2005).

MDRS 2005: er is geen evidence-based standpunt De MDRS 2005 stelt dat 'voor- en nadelen van klassieke versus atypische middelen per patiënt afgewogen dienen te worden. Als géén goede afweging kan plaatsvinden – omdat de patiënt onvoldoende in staat en/of bereid is tot een rationele afweging – kieve men in eerste instantie voor een atypisch middel, totdat, in tweede instantie, een goede afweging wél te maken is.'

Dat de voordelen van de atypische middelen vergeleken met de klassieke middelen op het gebied van extrapiramidale bijwerkingen wellicht kleiner zijn dan vaak geclaimd wordt, wil niet zeggen dat deze verschillen er, ook bij lage doses, niet zijn: dat is, helaas, gewoonweg niet goed onderzocht. Recent - tijdens de beoordelingsfase van dit artikel - is hier echter wel over gepubliceerd (Schooler e.a. 2005). In dit tijdschrift hebben De Haan e.a. in 2001 de waarde van de klassieke antipsychotica bepleit (De Haan e.a. 2001); inmiddels is hun standpunt rijp voor nuancering.

De MDRS 2005 stelt zich al met al op het standpunt dat een keuze vóór of tegen atypische dan wel klassieke antipsychotica niet als voldoende 'evidence-based' kan worden gekarakteriseerd.

In veel richtlijnen, het FTK 2005 is daarop géén uitzondering, komt bovendien onvoldoende naar voren dat het relatieve gewicht dat verschillende individuele patiënten toekennen aan de grote verscheidenheid van relevante factoren zeer sterk kan verschillen: hoe kunnen er überhaupt algemene voorkeursrichtlijnen worden gegeven waarin aan het relatieve belang van, bijvoorbeeld, seksuele functiestoornissen, gewichtstoename en een zekere houderigheid van de motoriek een vaste waarde wordt toegekend, onafhankelijk van patiëntvariabelen?

De aanbeveling in MDRS 2005 luidt daarom – op grond van klinische ervaring en niet op grond van gerandomiseerd onderzoek, zoals helder in het document aangegeven – dat het vermijden van de frequent voorkomende, subjectief belangrijke, onplezierige klassieke-antipsychoticum-sensaties (Hellewell 2002; Van Putten & May 1978) in het be-

gin van de behandelrelatie een vaak doorslaggevend argument zou moeten zijn om therapietrouw op lange termijn te bevorderen.

Dat is de reden waarom de MDRS 2005 de aanbeveling doet om, in onoverzichtelijke situaties waarin zorgvuldige afweging mét de patiënt samen niet lukt, te starten met een atypisch middel. In een later stadium kunnen dan de ongelijksoortige risico's van de diverse middelen rustig worden afgewogen: effecten op gewicht, glucose en lipiden ten gevolge van een aantal atypische middelen enerzijds en de kans op extrapiramidale bijwerkingen, waaronder ook tardieve dyskinesie, bij de klassieke middelen anderzijds.

Aripiprazol was ten tijde van het afsluiten van de redactie van MDRS 2005 nog niet in de handel en is daarom niet beoordeeld.

DE STANDPUNTEN VAN DIVERSE INTERNATIONALE RICHTLIJNEN

In tabel 2 worden de voorkeuren van de verschillende richtlijnen kort samengevat. In 2002 hebben Milner & Valenstein een aantal op dat moment beschikbare richtlijnen samengevat en vergeleken (Milner & Valenstein 2002). Zij concludeerden dat een in alle opzichten bevredigende richtlijn op dat moment (nog) niet beschikbaar was, maar dat zelfs ideale richtlijnen nog belangrijke aanvullende implementatieondersteuning vergen.

De op dit moment beschikbare richtlijnen lopen in omvang en diepte van hun analyse sterk uiteen en voldoen in sterk wisselende mate aan strenge criteria voor het compileren van wetenschappelijk bewijs, zoals bijvoorbeeld vastgelegd in de AGREE-criteria (*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*; www.agreecollaboration).

TABEL 2	
Voorkeuren voor antipsychotica van eerste keuze bij schizofrenie volgens de diverse richtlijnen	
Richtlijn	Antipsychotica van eerste keuze
Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia (American Psychiatric Association 2004)	Duidelijke voorkeur voor de atypische middelen op grond van het grote belang dat wordt toegekend aan extrapiramidale bijwerkingen; minder nadruk op andere, in het bijzonder metabole effecten
Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care (National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2002)	Atypische middelen hebben voorkeur in de acute situatie bij nieuwe patiënten; in alle andere situaties dienen voor- en nadelen individueel afgewogen te worden
Antipsychoticrichtlijn van het Texas Medication Algorithm Project (Miller e.a. 2003)	Atypische middelen eerste keus
Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders (Kane e.a. 2003)	Atypische middelen eerste keus
Canadian Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Schizophrenia (Canadian Psychiatric Association 1998)	Voorzichtige, lichte voorkeur voor atypische middelen
Singapore Schizophrenia Guideline (Ministry of Health 2003)	Atypische middelen worden minstens zo effectief én beter verdraagbaar geacht, maar in verband met prijsverschil geen duidelijke uitspraak
Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders (Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists 2003)	Duidelijke voorkeur voor atypische middelen

org). Dat maakt het niet gemakkelijk om een onomstreden grootste gemene deler of een kleinste gemene veelvoud uit dit ruime aanbod te destilleren, maar *grosso modo* worden de atypische middelen als eerste keus aanbevolen. De argumentaties waarop deze soms in weinig nuancerijke bewoordingen gestelde aanbevelingen berusten maken veelal geen zeer solide indruk. De meest uitgebreide argumentatie vóór een keus voor de atypische middelen wordt geleverd in de APA Guideline (American Psychiatric Association 2004), waar de meta-analyse van Davis e.a. (2003) wordt aangehaald. Nauwkeurige bestudering van deze grote meta-analyse laat echter zien dat deze auteurs enerzijds stellen dat een meta-analyse ongeschikt is om appels en peren te vergelijken, maar anderzijds toch min of meer onbekommerd concluderen dat sommige, maar niet alle, nieuwere middelen de voorkeur verdienen vanwege een grotere antipsychotische effectiviteit én vanwege minder extrapyramidale bijwerkingen; de metabole effecten met hun potentieel belangrijke cardiovasculaire risico's blijven in hun analyse goeddeels buiten beeld!

DISCUSSIE

In de internationale richtlijnen overheerst de opvatting dat de nieuwere antipsychotica in het algemeen de voorkeur verdienen, waarbij doorgaans wel wordt aangetekend dat het niet geïndiceerd is om een patiënt die gunstig heeft gereageerd op een klassiek middel over te zetten op een nieuwer middel als er geen bijwerkingen zijn die daartoe aanleiding zouden geven. De redenen die voor de voorkeur voor de nieuwere middelen aangevoerd worden zijn veelal beperkt gefundeerd. Daarbij mogen de enorme belangen die verbonden zijn met de verkoop van de nieuwere middelen – het betreft hier een markt van miljarden euro's per jaar – niet uit het oog verloren worden. De experts die betrokken zijn bij de ontwikkeling van richtlijnen zijn niet zelden ook betrokken bij onderzoek dat, soms in belangrijke mate, wordt gesponsord door farmaceutische bedrijven.

Maar ook het institutionele belang van een instelling als het College voor Zorgverzekeringen is van navenant gewicht en het is in toenemende mate moeilijk om experts te vinden die op geen enkele manier belang hebben bij hetzij de ene, hetzij de andere partij, in kwesties waarbij grote financiële belangen een potentiële rol spelen.

Farmaco-economische analyses op het gebied van antipsychotica zijn tot op heden alle gebaseerd op modellen met hun deels impliciete, deels expliciete vooronderstellingen. Afhankelijk van hun uitkomsten worden deze modelstudies door deze of gene partij gewantwoord respectievelijk omarmd als argument vóór of tegen nieuwere middelen die weliswaar per dagdosering duurder, maar mogelijk qua totaal kostenplaatje gunstiger kunnen uitpakken (Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ 2005).

Dit fenomeen van verschillende interpretatie en weging van de beschikbare evidentie doet zich niet uitsluitend op het gebied van de keuze voor antipsychotica voor, maar bijvoorbeeld ook ten aanzien van de beste manier van beademing (Tobin 2003) en de behandeling van urinewegklachten bij mannen (Hirst & Ward 2000).

Het is aan de medicus practicus, zoals zo vaak, om bij conflicterende interpretaties van hetzelfde basismateriaal een weging te maken welke aanbevelingen het beste gevolgd kunnen worden. Hierbij telt niet alleen het wetenschappelijke gewicht van de argumenten, maar ook de a priori geloofwaardigheid en betrouwbaarheid van de auteurs respectievelijk de instituten en verenigingen waar zij voor staan, naast moeilijk kwantificeerbare en meetbare factoren als de druk vanuit diverse hoeken waaraan professionals blootgesteld worden.

Het beloven interessante tijden te worden als we met elkaar in discussie gaan over de wijze waarop richtlijnen als de MDRS 2005 tot implementatie gebracht gaan worden, waarbij strijdigheid met (een) andere visie(s) de discussie alléén maar kan verlevendigen!

CONCLUSIE

De aanbevelingen van de MDRS 2005 doen meer recht aan individuele patiëntvoorkeuren dan het FTK 2005 en internationale richtlijnen. Deze conclusie berust op alle evidentie die in de MDRS 2005 verzameld is.

In die situaties waarin een zinvolle discussie met de patiënt niet mogelijk is stemmen de aanbevelingen van de MDRS 2005 overeen met die van de meeste internationale richtlijnen.

Op grond van de beschikbare evidentie verdient het aanbeveling de tekst van het FTK aan te passen aan de aanbevelingen in de MDRS 2005.

NOOT

1. Onlangs bereikte ons het droeve bericht dat de heer Harms op 19 oktober 2005 overleden is.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association. (2004). *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia*. Washington DC: American Psychiatric Press. www.psych.org
- Canadian Psychiatric Association. (1998). *Canadian Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Schizophrenia*. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 43(Suppl. 2). www.cpa-apc.org
- College voor Zorgverzekeringen. (2004). *Farmacotherapeutisch Kompas*. Utrecht: College voor Zorgverzekeringen. www.cvzkompassen.nl
- Davis, J.M., Chen, N., & Glick, I.D. (2003). A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Archives of General Psychiatry*, 60, 553-564.
- Haan, L. de, van Bruggen, M., Lavalaye, J., e.a. (2001). Rehabilitatie van klassieke antipsychotica, een overzicht van meta-analyses. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 43, 259-264.
- Hellewell, J.S. (2002). Patients' subjective experiences of antipsychotics: clinical relevance. *CNS Drugs*, 16, 457-471.
- Hirst, G.H., & Ward, J.E. (2000). Clinical practice guidelines: reality bites. *The Medical Journal of Australia*, 172, 287-291.
- Kane, J.M., Leucht, S., Carpenter, D., e.a. (2003). Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(Suppl. 12), 1-100.

- Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ. (2005). *Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie*. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO/Trimbos-instituut. www.ggzrichtlijnen.nl
- Miller, A.L., Hall, C.S., Lynn Crismon, M., e.a. (2003). *TIMA Procedural Manual. Schizophrenia Manual*. Texas Medication Algorithm Project. Austin/San Antonio: Texas University. www.dshs.state.tx.us
- Milner, K.K., & Valenstein, M. (2002). A comparison of guidelines for the treatment of schizophrenia. *Psychiatric Services*, 53, 888-890.
- Ministry of Health. (2003). *Singapore Schizophrenia Guideline*. Singapore: Ministry of Health. www.moh.gov.sg
- National Institute for Clinical Excellence. (2002). *Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care*. London: National Collaborating Centre for Mental Health. www.nice.org.uk/pdf/CG1NICEguideline.pdf
- Putten, T. van, & May, P.R. (1978). Subjective response as a predictor of outcome in pharmacotherapy: the consumer has a point. *Archives of General Psychiatry*, 35, 477-480.
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. (2005). *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders*. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 39, 1-30.
- Schooler, N., Rabinowitz, J., Davidson, M., e.a. (2005). Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *American Journal of Psychiatry*, 162, 947-953.
- Tobin, M.J. (2003). The role of a journal in a scientific controversy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168, 511.
- Waraich, P.S., Adams, C.E., Roque, M., e.a. (2002). Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 3, CD001951.

AUTEUR

H. H. HARMS was psychiater en was werkzaam als geneesheer-directeur bij De Geestgronden te Bennebroek.
Correspondentieadres: p/a de heer W. van Ewijk, De Geestgronden, Rijksstraatweg 113, Postbus 5, 2121 AD Bennebroek. Tel.: (023) 5832223.

Strijdige belangen: de heer Harms was voorzitter van de subcommissie farmacotherapie ten behoeve van de Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 13-10-2005.

SUMMARY

Should we prescribe at first a conventional or a atypical antipsychotic? A comparison between guidelines set out in the Dutch Multidisciplinary Schizophrenia Guideline 2005 and the recommendations of the Farmacotherapeutisch Kompas 2005, The Dutch National Health Insurance System Formulary – H.H. Harms –

The pharmacotherapy advice contained in the ‘Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie 2005’ (abbreviated to MDRS 2005 and translated as the Dutch Multidisciplinary Schizophrenia Guideline) is compared with the advice given in the ‘Farmacotherapeutisch Kompas 2005’ (abbreviated to FTK 2005 and translated as the Pharmacotherapy Compass 2005) and with international guidelines. FTK 2005, which is the Dutch National Health Insurance Formulary, recommends that treatment should start with a conventional (first-generation) antipsychotic, namely haloperidol. International guidelines, however, advise starting with an atypical (second-generation) antipsychotic. MDRS 2005 suggests that the pros and cons of the medication should be discussed with the patient and that the choice of drug should be based on the outcome of this discussion. If that discussion becomes problematical then, according to MDRS 2005, it is advisable to opt for an atypical antipsychotic.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)1, 45-51]

KEY WORDS antipsychotic agents, first choice, guideline, schizophrenia