

Neurocognitieve effecten van antipsychotica bij patiënten met chronische schizofrenie: terug bij af

Al eerder werden in dit tijdschrift de eerste resultaten besproken van een groot opgezet onderzoek *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)* (Lieberman e.a. 2005; Schulte & De Haan 2007). Recent zijn de CATIE-resultaten betreffende het effect van antipsychotica op cognitieve gepubliceerd (Keefe e.a. 2007). Het is het grootste onderzoek tot nu toe en de deelnemende patiënten vormen een afspiegeling van de gewone praktijk.

Patiënten met als medicatie perfenazine (gemiddeld 21,5 mg/dag), olanzapine (21,0 mg/dag), risperidon (4,1 mg/dag), quetiapine (566,3mg/dag) of ziprasidon (121,9mg/dag) werden bij baseline en na 2, 6 en 18 maanden met 11 cognitieve tests onderzocht. De primaire uitkomstmaat (verandering in de samengestelde score van deze tests na 2 behandelmaanden) toonde geen verschil tussen de groepen. Na 6 maanden werd een vergelijkbaar resultaat gevonden. En na 18 maanden (met nog maar 303 van de oorspronkelijk 1.331 patiënten in het onderzoek) toonden de patiënten met perfenazine de meeste verbetering, met een significant voordeel ten opzichte van olanzapine of risperidon.

Dit was niet het resultaat dat de onderzoekers hadden verwacht. Zij noemen als mogelijke verklaring onder meer dat eerdere vergelijkingen tussen een klassiek en een tweede-generatie-antipsychoticum wel een gunstiger cognitief effect lieten zien met het nieuwe middel, omdat het klassieke antipsychoticum in een te hoge dosis werd gegeven. Dit resulteert in meer extrapyramidale klachten en behandeling met anticholinergica, die de cognitieve kunnen belemmeren. Contrasterende bevindingen uit eerder onderzoek zijn mogelijk niet van toepassing op patiënten uit de gewone praktijk.

Geregeld worden tweede-generatie-antipsychotica als superieur en de klassieke antipsychotica als hopeloos verouderd afgeschilderd. Echter,

klassieke antipsychotica (in dit geval perfenazine) zijn even effectief als tweede-generatie-middelen en het verschillende bijwerkingenprofiel leidt niet tot een verschil in tijd tot stoppen met het antipsychoticum (Lieberman e.a. 2005). Dit en de resultaten van het besproken onderzoek geven aanleiding tot bescheidenheid en tot heroverweging van de positie die klassieke antipsychotica innemen in behandelrichtlijnen.

## LITERATUUR

- Keefe, R., Bilder, R.M., Davis, S.M., e.a. (2007). Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Archives of General Psychiatry*, 64, 633-647.
- Lieberman, J.A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., e.a. (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 353, 1209-1223.
- Schulte, P.F.J., & de Haan, L. (2007). Kwaliteit van leven en antipsychoticagebruik bij patiënten met chronische schizofrenie. *Referaat. Tijdschrift voor Psychiatrie*, 49, 201-202.

P.F.J. SCHULTE, psychiater

L. DE HAAN, psychiater

## Strijdige belangen:

P.F.J. Schulte heeft in de afgelopen vijf jaar van de farmaceutische bedrijven AstraZeneca, Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck en Wyeth een gedeeltelijke terugbetaling voor het bijwonen van een symposium en/of honoraria ontvangen voor lezingen gehouden op wetenschappelijke bijeenkomsten.

L. de Haan heeft meegewerkt aan symposia, congressen en onderzoek waarbij de volgende sponsors betrokken waren: Eli-Lilly, Janssen-Cilag, BMS, AstraZeneca.

### Primaire preventie van alzheimerdementie?

Hoewel geen consensus bestaat over het concept *mild cognitive impairment (MCI)*, wordt deze term in toenemende mate gebruikt om geringe cognitieve beperkingen zonder duidelijke invloed op de dagelijkse activiteiten aan te duiden (Petersen 2004). MCI hangt samen met een sterk verhoogde inci-

dentie van dementie van het alzheimertype (DAT), en per jaar vindt bij 10 - 15% van alle patiënten conversie van MCI naar DAT plaats. Op basis van de effecten van symptomatische behandeling van DAT met cholinesteraseremmers wordt wel gesuggereerd dat deze middelen progressie van MCI tot DAT kunnen voorkomen, wat aanknopingspunten zou kunnen bieden voor primaire preventie van DAT.

Feldman e.a. (2007) onderzochten of de cholinesteraseremmer rivastigmine progressie van MCI tot DAT kan afremmen of voorkomen. In dit dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek werden 1.018 patiënten geïnccludeerd en gedurende 4 jaar gevolgd. Primaire uitkomstmaten waren de mate van progressie tot DAT, de tijd tot conversie, en scores op een neuropsychologische testbatterij. In 4 jaar was er bij 17,3% van de rivastigminegroep en 21,4% van de placebogroep sprake van progressie naar DAT (hazard ratio 0,85;  $p=0,225$ ). De gemiddelde tijd tot conversie naar DAT was 1.318 dagen in de rivastigminegroep en 1.289 dagen in de placebogroep (niet significant verschillend). Het gebruik van rivastigmine had geen effect op veranderingen in neuropsychologische testcores. De auteurs concludeerden dat rivastigmine geen effect heeft op progressie van MCI naar DAT.

De belangrijkste kanttekening bij dit onderzoek is het feit dat progressie naar DAT veel minder vaak bleek voor te komen dan verwacht, namelijk gemiddeld bij vijf procent van de patiënten per jaar. Dit wordt volgens de auteurs verklaard doordat de inclusiecriteria voor MCI niet gecorrigeerd waren voor leeftijd en opleiding. Verder zou door uitsluiting van depressieve patiënten juist een groep met een verhoogd risico op progressie naar DAT geëxcludeerd zijn.

Het belang van dit artikel is gelegen in het feit dat dit het eerste onderzoek is naar de effecten van een cholinesteraseremmer op de progressie van MCI naar DAT. Bewonderenswaardig is dat de auteurs zelf de pijnlijke kritiekpunten op hun onderzoek bespreken; pijnlijk omdat het kritiek op de onderzoeksopzet betreft die achteraf niet meer

kan worden hersteld en voorkomen had kunnen worden. Terecht zetten de auteurs dan ook vraagtekens bij hun conclusie. Om de vraag te beantwoorden of MCI-patiënten gebaat zouden kunnen zijn met een cholinesteraseremmer, moet bij toekomstige onderzoeken de onderzoekspopulatie beter worden gedefinieerd en moet men zich wellicht richten op MCI-patiënten met een a priori verhoogd risico op DAT.

## LITERATUUR

- Feldman, H.H., Ferris, S., Winblad, B., e.a. (2007). Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the INDEXX study. *Lancet Neurology*, 6, 501-512.
- Petersen, R.C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256, 183-194.

B. P. F. RUTTEN, arts in opleiding tot psychiater

A. F. G. LEENTJENS, psychiater

Strijdige belangen: A.F.G. Leentjens heeft van Novartis een honorarium voor een voordracht ontvangen.