

# Nieuwe versus oude antipsychotica: weinig voordelen in echte wereld

P.F.J. SCHULTE, J.P.A.M. BOGERS, A. STEENHOEK

**SAMENVATTING** In de afgelopen vijfjaar werden zeven onafhankelijk gefinancierde studies gepubliceerd waarin men oude en nieuwe antipsychotica vergeleek; bovendien werden deze veelal bij patiënten uit de alledaagse psychiatrische praktijk uitgevoerd. De onderzoeken tonen weinig of geen voordelen van nieuwe boven oude antipsychotica. In het algemeen is de klinische effectiviteit niet verhoogd, maar is het bijwerkingenprofiel anders. Het effectiviteitsonderzoek rechtvaardigt om bij de keuze van een antipsychoticum ook nadrukkelijk de oude antipsychotica te betrekken, vooral de middel- en laagpotente.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)3, 181-190]

**TREFWOORDEN** effectiviteit, nieuwe antipsychotica, oude antipsychotica

Vanaf 1991 werden de nieuwe, zogenaamde atypische antipsychotica (NA's) risperidon, sertindol, olanzapine, quetiapine en aripiprazol geïntroduceerd. Buiten Nederland kwamen ook nog amisulpride, zotepine en ziprasidon op de markt. Aanvankelijk sprak men van een doorbraak in de schizofreniebehandeling.

**Geclaimde voordelen** Ten opzichte van de oude, 'klassieke' antipsychotica (OA's) claimde men de volgende voordelen: betere werking op positieve, negatieve, depressieve en cognitieve symptomen gecombineerd met een betere verdraagbaarheid, vooral wat betreft extrapiramidale symptomen (EPS) en tardieve dyskinesie (TD) (Kahn 2000). Daardoor zou het voorschrijven van NA's ondanks hun aanzienlijk hogere prijs toch kosteneffectief zijn, bijvoorbeeld door minder heropnamen bij gebruik ervan. Diverse meta-analysen zetten vraagtekens bij de superieure effectiviteit van NA's of brachten daarin nuances aan (Bogers 2006; De Haan e.a. 2001).

Ook in de Nederlandse Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie (MDRS 2005) was men terughoudender dan in internationale richtlijnen voor schizofreniebehandeling, waarin NA's als eerstekeuzefarmaca werden gepositioneerd. In de MDRS wordt gesteld dat er 'in beperkte mate' *evidence* is die de NA's tot eerste keuze maken (p. 138). De MDRS stelt in beginsel dat de keuze tussen een OA en een NA moet worden gemaakt in overleg met de patiënt.

**Kritiek** Er was ook kritiek op het onderzoek naar effectiviteit van NA's (Steenhoek e.a. 2003): als OA werd in vergelijkend onderzoek vooral haloperidol gebruikt (dat meer EPS veroorzaakt dan middel- of laagpotente oude middelen) in suboptimale, (te) hoge doseringen. Verder werd de nadruk gelegd op EPS en was er weinig aandacht voor metabole bijwerkingen. De farmaceutische industrie sponsorde het meeste onderzoek, wat in het algemeen tot resultaten leidt ten faveure van nieuwe medicijnen en eigen producten (Bekelman e.a. 2003; Heres e.a. 2006; Montgomery e.a. 2004).

Andere kritiek betrof algemene kenmerken van het onderzoek: dit is kortdurend, bij streng geselecteerde patiëntengroepen (met exclusie van patiënten die juist in de dagelijkse praktijk behandeld worden, zoals patiënten met comorbide middelenmisbruik) en met een hoge uitval. Slechts 10% van de patiënten met schizofrenie voldoet aan de inclusiecriteria zoals deze in de gebruikelijke werkzaamheidsstudies gelden (Leucht e.a. 2008). Hierdoor wordt de generaliseerbaarheid naar de alledaagse psychiatrische praktijk, in de literatuur wel de ‘echte wereld’ genoemd, beperkt.

**Onderzoek in ‘echte wereld’** Onderzoek in deze ‘echte wereld’ kenmerkt zich juist door de uitvoering in algemene behandelinstellingen en minder exclusiecriteria voor deelnemers, zoals comorbiditeit of comediatie. Ook gebruikt men een algemene uitkomstmaat zoals kwaliteit van leven, ontslag van de opnameafdeling of tijd tot stoppen van het antipsychoticum, en is de follow-upduur langer. Ten slotte gebruikt men *intention-to-treat* analyse, ook als de patiënten inmiddels daarnaast andere behandelingen volgen of de oorspronkelijk toegewezen behandeling gestopt hebben (MacPherson 2004).

## METHODE

In dit artikel bespreken wij de uitkomsten van gerandomiseerd onderzoek waarin men OA's met NA's vergelijkt bij patiënten met schizofrenie en aanverwante stoornissen. Daarbij kozen wij voor de ons bekende studies die onafhankelijk van de farmaceutische industrie in de ‘echte wereld’ zijn opgezet.

Het eerste, voor ons essentiële criterium beschouwden wij als vervuld indien de overheid of een zorgverzekeraar het onderzoek bekostigde, of indien de onderzoekers na het schrijven van een protocol meerdere farmaceutische bedrijven voor sponsoring bereid vonden, zonder dat deze invloed konden uitoefenen op opzet of publicatie. Wij realiseren ons dat ook bij onderzoek in de ‘echte wereld’ nog selectiebias kan optreden, maar

we menen dat deze geringer is dan bij de gebruikelijke werkzaamheidsstudies. Verder beseffen wij dat ‘onafhankelijkheid’ relatief is. De overheid of een zorgverzekeraar heeft eveneens belangen en onderzoekers bewijzen liever hun eigen gelijk dan ongelijk.

Blinding was geen eis, omdat deze, meer dan randomisatie, de principes van *real world trial* kan doorkruisen. Ter controle doorzochten wij de literatuur in de databases Embase Psychiatry (1997 tot juni 2009), Medline (1950 tot juni 2009) en PsycINFO (1967 tot juni 2009) met als zoektermen ‘conventional antipsychotics’, ‘atypical antipsychotics’ en ‘effectiveness’.

## RESULTATEN

Wij vonden zeven studies waarin men schizofrenie en aanverwante stoornissen in verschillende stadia onderzocht, te weten bij kinderen/adolescenten, eerste psychotische episode bij volwassenen en chronische psychose (zie tabel 1, waarvan een uitgebreide versie bij de eerste auteur opgevraagd kan worden; Crespo-Facorro e.a. 2006; Jones e.a. 2006; Kahn e.a. 2008; Lieberman e.a. 2005; McCue e.a. 2006; Rosenheck e.a. 2003; Sikich e.a. 2008).

Wij spreken in het vervolg steeds van schizofrenie ook daar waar schizo-affectieve en schizofreniforme stoornis geïncludeerd waren. Drie studies waren dubbelblind van opzet. Als OA werd haloperidol, perfenazine, molindon of een groep van diverse OA's ingezet. Gebruikelijke exclusiecriteria zoals middelenmisbruik of -afhankelijkheid of comediatie werden bijna niet toegepast. Vijf studies hadden een onderzoeksduur van 52 weken of langer. Het minst voldeed het onderzoek van Sikich e.a. (2008) aan de genoemde eisen voor een *real world trial*. Vanwege de algemene problemen bij onderzoek met minderjarigen en de relatieve zeldzaamheid van psychose op deze leeftijd, gecombineerd met een behandeling met een OA is echter geen betere trial in de nabije toekomst te verwachten.

## Effectiviteit

**Schizofrenie bij kinderen en adolescenten** Het onderzoek van Sikich e.a. (2008) betrof een patiëntengroep met bijna uitsluitend eerste psychosen. De onderzoekers vergeleken risperidon, molindon (een middelpotent OA dat gecombineerd werd met een anticholinergicum) en olanzapine. Na 8 weken vond men voor geen enkele effectiviteitsmaat een significant verschil tussen de verschillende antipsychotica. Numeriek was er zelfs de meeste respons in de molindongroep.

**Eerste psychose bij volwassenen** In een Spaans onderzoek werden bijna alle patiënten met een eerste psychose woonachtig in een omschreven verzorgingsgebied gerandomiseerd en 'open' behandeld (Crespo-Facorro e.a. 2006). Na 6 weken werden geen significante verschillen in werkzaamheid tussen haloperidol, risperidon en olanzapine gevonden. Na 52 weken waren significant meer patiënten van de haloperidolgroep (51%) gestopt dan van de olanzapine- of risperidongroep, respectievelijk 27 en 24% (Perez-Iglesias e.a. 2009).

TABEL 1 Effectiviteitsonderzoek naar oude en nieuwe antipsychotica bij schizofrenie, schizoaffectieve en schizofreniforme stoornis in real world trials

Auteur (naam onderzoek), jaar	Onderzoeks-populatie	Studieopzet, duur en uitval	Medicatie (mg); gemiddelde modale dosis, tenzij anders vermeld	Echte-wereld-maat	Andere uitkomsten	Bijwerkingen
Sikich (TEOSS), 2008	119 kinderen of adolescenten met schizofrenie, schizoaffectieve of schizofreniforme stoornis, 93% eerste psychotische episode	Dubbel-blind, 4 centra, 8 weken, 59% uitval	Molindon (59,9; met 1 mg benzotropine)*, olanzapine (11,4), risperidon (2,8)	TAB algemeen: NS	Respons (veel verbeterd én 20% verbetering op PANSS én gebruik medicatie tot einde onderzoek): NS; PANSS: NS	Totale benzotropinedosis (incl. additionele doses): molindon < olanzapine, risperidon; acathisie: molindon < olanzapine, risperidon; BMI-toename: olanzapine < risperidon < molindon; cholesterol- en ASAT-toename: olanzapine < molindon, risperidon; LDL- en insulinetoename: olanzapine < risperidon; toename prolactine: risperidon < molindon, olanzapine
Crespo-Facorro, 2006	172 patiënten met een eerste niet-affectieve psychotische episode; compleet cohort van omschreven verzorgingsgebied	Open, 6 en 52 weken, één centrum (ambulant en klinisch), 4% uitval;	Haloperidol (5,4) {2,9}**, risperidon (4,0) {3,6}, olanzapine (15,4) {10,1}	TAB algemeen: haloperidol = olanzapine, risperidon {haloperidol < olanzapine, risperidon}**; TAB bijwerkingen: {haloperidol < olanzapine, risperidon}**	Respons: NS; BPRS: NS	SAS, BAS: haloperidol < olanzapine, risperidon; AIMS: NS; gebruik biperideen tegen EPS: haloperidol < risperidon < olanzapine; gewicht, nuchter glucose, cholesterol, triglyceride: NS

TABEL 1 Vervolg						
Auteur (naam onderzoek), jaar	Onderzoeks-populatie	Studieopzet, duur en uitval	Medicatie (mg); gemiddelde modale dosis, tenzij anders vermeld	Echte-wereld-maat	Andere uitkomsten	Bijwerkingen
Kahn (EUFEST), 2008	498 patiënten met eerste niet-affectieve psychotische episode, 23% met middelen-misbruik of -afhankelijkheid	Open, 50 centra, 14 landen, 52 weken, 42% uitval	Haloperidol (3,0)*, amisulpride (450,8), olanzapine (12,6), quetiapine (498,6), ziprasidon (107,2)	TAB alg: haloperidol < amisulpride, olanzapine, quetiapine, ziprasidon; TAB gebrekkige werkzaamheid: haloperidol < amisulpride, olanzapine, ziprasidon; haloperidol = quetiapine; TAB bijwerkingen: haloperidol < olanzapine, quetiapine; haloperidol = amisulpride, ziprasidon	PANSS, percentage patiënten opgenomen na randomisatie: NS; neuro-cognitieve verbetering: NS	Anticholinergica tegen EPS: haloperidol < amisulpride, olanzapine, quetiapine, ziprasidon; acathisie: haloperidol, ziprasidon < amisulpride, olanzapine, quetiapine; parkinsonisme: haloperidol < amisulpride, olanzapine, quetiapine, ziprasidon; gewichtstoename: haloperidol, ziprasidon > olanzapine; hyperprolactinemie: amisulpride < haloperidol, olanzapine, quetiapine, ziprasidon
Rosenheck, 2003	309 patiënten met schizofrenie of schizoaffectieve stoornis, 21% met middelen-misbruik of -afhankelijkheid	Dubbel-blind, 17 Veterans Administration centra, 52 weken, 57% uitval	Olanzapine (15,9), haloperidol (14,3; met anticholinergicum)	QoLS: NS; TAB alg: NS	PANSS: NS; gezondheidszorgkosten: olanzapine < haloperidol; neurocognitieve verbetering: motorisch functioneren, geheugen olanzapine > haloperidol; WCST: NS	BAS: olanzapine > haloperidol; AIMS, SAS: NS; gewichtstoename: olanzapine < haloperidol
Lieberman (CATIE), 2005	1493 patiënten met schizofrenie, 37% met middelen-misbruik of -afhankelijkheid gedurende voorgaande 5 jaar (Swartz e.a. 2008)	Dubbel-blind, 57 centra, 18 mnd, 75% uitval	Olanzapine (20,1), perfenazine (20,8), quetiapine (543,4), risperidon (3,9), ziprasidon (112,8)	TAB alg: olanzapine > quetiapine, risperidon; perfenazine = olanzapine, quetiapine, risperidon, ziprasidon; TAB gebrekkige werkzaamheid: olanzapine > perfenazine, quetiapine, risperidon; TAB bijwerkingen: NS; QoLS: NS	Neurocognitieve verbetering: perfenazine > olanzapine, risperidon; kosteneffectiviteit: perfenazine > olanzapine, quetiapine, risperidon, ziprasidon; percentage patiënten opgenomen na randomisatie (Swanson e.a. 2008): NS	Olanzapine: gewichtstoename; perfenazine: EPS; quetiapine: anticholinerge bijwerkingen; risperidon: prolactineverhoging

TABEL 1 Vervolg

Auteur (naam onderzoek), jaar	Onderzoeks-populatie	Studieopzet, duur en uitval	Medicatie (mg); gemiddelde modale dosis, tenzij anders vermeld	Echte-wereld-maat	Andere uitkomsten	Bijwerkingen
Jones (CUTLASS) 2006	227 patiënten met schizofrenie, schizofrenie-affectieve of schizofrenie-forme stoornis, 25% met drugsmisbruik of -afhankelijkheid, 39% met alcohol-misbruik of -afhankelijkheid	Open (geblindeerde onderzoekers), 14 centra, 52 weken, 17% uitval	vooraf individuele keuze voor een bepaald antipsychoticum binnen de groep OA en NA	QoLS: NS	PANSS, QALY: NS; gezondheidszorgkosten: NS	SAS, BAS, AIMS, ANNSERS: NS.
McCue, 2006	327 nieuw opgenomen patiënten met schizofrenie, schizoaffectieve of schizofrenie-forme stoornis, 31% met middenmisbruik of -afhankelijkheid	open, 135 bedden opname-afdeling, 3 weken; 7% uitval	Aripiprazol (21,8) <sup>***</sup> ; haloperidol (16,0); olanzapine (19,3); quetiapine (65,2,5); risperidon (5,2); ziprasidon (151,2)	Tijd tot regulier ontslag: haloperidol, olanzapine, risperidon > aripiprazol, quetiapine, ziprasidon	Verbetering BPRS: NS; gebruik difenhydramine tegen agitatie/slapeeloesheid bij patiënten < 38 jaar: aripiprazol < haloperidol, olanzapine, quetiapine, risperidon, ziprasidon	Gebruik benzotropine tegen EPS: haloperidol, risperidon < aripiprazol, olanzapine, quetiapine, ziprasidon

< slechter dan, > beter dan; AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale; ANNSERS: Antipsychotic Non-Neurological Side-Effects Rating Scale; AS: Adherence Scale (medicatie-trouw); BAS: Barnes Akathisia Scale; BMI: body-mass index; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CDS: Calgary Depression Scale; CGI: clinical global impression; EPS: extrapiramidale symptomen; GAF: Global Assessment of Functioning; gem.: gemiddeld; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; MANSA: Manchester Short Assessment of Quality of Life Scale; mnd: maand(en); NS: geen significant verschil; PANNS: Positive and Negative Syndrome Scale; QALY: quality-adjusted life years; QoLS: Quality of Life Scale; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SAS: Simpson-Angus Scale; TAB: tijd tot afbreken behandeling vanwege; TAB alg: tijd tot afbreken behandeling vanwege staken antipsychoticum of staken onderzoek; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; YMRS: Young Mania Rating Scale.  
 \*Gemiddelde dosis voor uitval.  
 \*\*Tussen accoladen na 52 weken.  
 \*\*\*Gemiddelde maximale dosis.

In een groot internationaal onderzoek bij patiënten met een eerste psychose vielen eveneens na 52 weken significant meer patiënten uit van de haloperidolgroep (72%) dan van de groepen met amisulpride, olanzapine, quetiapine of ziprasidon (33-53%) vanwege te slechte werkzaamheid, verdraagbaarheid of noodzaak van doseringen buiten het toegestane bereik (Kahn e.a. 2008). Er was geen verschil tussen haloperidol en NA's wat

betreft de cognitieve verbetering (Davidson e.a. 2009).

*Chronische schizofrenie* Voor een groot onderzoek van de Veterans Health Administration kregen patiënten met chronische schizofrenie gerandomiseerd olanzapine of haloperidol (Rosenheck e.a. 2003). Alleen het OA werd standaard gecombineerd met een anticholinergicum. Na

een jaar waren er geen verschillen in kwaliteit van leven, tijd tot uitval uit het onderzoek of de score op een psychoschaal. Kleine voordelen bij de olanzapinegroep op enkele neurocognitieve tests vertaalden zich niet naar verbeterd functioneren.

In het grootste onderzoek, *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)*, vergeleek men verschillende NA's met perfenazine (Lieberman e.a. 2005). Er werden weinig of geen verschillen op een reeks van uitkomstmaten gevonden. Op de primaire uitkomst 'tijd tot afbreken behandeling' gaf olanzapine een iets beter resultaat dan quetiapine of risperidon, maar niet beter dan perfenazine. Op de secundaire uitkomstmaten 'tijd tot afbreken behandeling vanwege gebrekkige werking' en verbetering op de psychoschaal was het resultaat van olanzapine wel beter dan dat van perfenazine, risperidon en quetiapine. Perfenazine verschilde echter niet van de andere NA's en toonde na anderhalf jaar het beste resultaat bij de neurocognitieve verbetering (Keefe e.a. 2007). Er werden geen verschillen gevonden voor kwaliteit van leven.

In de Engelse *Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CULASS)* randomiseerden de onderzoekers patiënten naar een geïndividualiseerde behandeling met een OA of NA dat door behandelaar en patiënt samen werd gekozen (Jones e.a. 2006). Na een jaar werd voor de groep met OA's een numeriek voordeel op de kwaliteit van levenschaal gevonden.

In een onderzoek op een opnameafdeling in New York vergeleek men bij nieuw opgenomen patiënten haloperidol met verschillende NA's (McCue e.a. 2006). Haloperidol, olanzapine en risperidon leidden significant vaker tot ontslag binnen 3 weken dan aripiprazol, quetiapine of ziprasidon.

### Verdraagbaarheid

Slechts in 2 van de 7 onderzoeken werden enige aanwijzingen gevonden dat OA's meer bijwerkingen en daardoor meer therapie-uitval zou-

den veroorzaken (Kahn e.a. 2008; Perez-Iglesias e.a. 2008). In onderzoek met een andere opzet, te weten dubbelblind onderzoek bij patiënten met chronische psychose die een middelpotent antipsychoticum of standaard anticholinergicum bij OA's kregen, vond men dit voordeel voor NA's niet. In de meeste onderzoeken vond men bij OA's (en soms ook bij risperidon) meer parkinsonisme en een verhoogd gebruik van anticholinergica. Soms werd meer acathisie gevonden. In geen van de besproken onderzoeken, ook niet het grootste en langste, dat anderhalf jaar duurde, vonden de onderzoekers aanwijzingen voor meer acute dystonie of tardieve dyskinesie in de OA-groep (Miller e.a. 2008).

Sommige bijwerkingen werden juist vaker gevonden bij NA's. Deze betroffen vooral gewichtstoename, vaak gecombineerd met verhoging van lipidewaarden en soms ook van glucosewaarden, bij gebruik van olanzapine en in mindere mate ook bij quetiapine. Daarnaast was er hyperprolactinemie bij gebruik van risperidon en amisulpride. Sikich e.a. (2008) stopten zelfs om veiligheidsredenen na een interimanalyse de randomisatie naar olanzapine. Dit omdat de *body-mass index (BMI)* van de jeugdige patiënten binnen 8 weken met meer dan 2 punten steeg en ook andere metabole parameters begonnen te ontsporen.

Overigens is het differentiële effect op het gewicht van de verschillende antipsychotica in de twee onderzoeken bij een eerste psychose bij volwassenen veel minder uitgesproken en na een jaar niet meer significant. Geen van de onderzoekers vond significante verschillen tussen de onderzochte antipsychotica wat betreft glucose- of insulineaarde. Echter, in meerdere onderzoeken vond men aanwijzingen dat olanzapine een specifiek ongunstig effect hierop zou kunnen hebben (Kahn e.a. 2008; Lieberman e.a. 2005; Perez-Iglesias e.a. 2009). De onderzoekers van de CATIE-studie waarschuwen dan ook (Meyer e.a. 2008): 'De afwezigheid van significante verschillen tussen de groepen mag de clinicus niet geruststellen dat er geen verschillen tussen antipsychotica voor het risico op diabetes mellitus (DM) type 2 zouden bestaan. De ontwikkeling van DM

is het resultaat van een langdurig proces, dat zich over 10-20 jaar voltrekt'.

De data uit het CATIE-onderzoek dienden ook voor een berekening van de tienjaarskans op coronaire hartziekte, uitgaande van een risico van 8,5% voor de onderzochte patiëntengroep (Daumit e.a. 2008). Bij behandeling met olanzapine nam het risico toe tot 9,0% en met quetiapine tot 8,8%. Bij gebruik van perfenazine, ziprasidon en risperidon nam het risico af tot 8,3 en 8,2%. De absolute risicoverschillen tussen olanzapine en quetiapine enerzijds en de andere genoemde antipsychotica liepen op tot 2% in de subgroep met een uitgangrisico groter dan 10%.

### Kosteneffectiviteit

NA's behoren tot de duurdere geneesmiddelen: € 4,67 per gestandaardiseerde dagdosis (*defined daily dose*; DDD), tegenover € 0,64/DDD voor alle geneesmiddelen. De totale kosten voor de samenleving zijn hoog: voor NA's ruim € 110 miljoen per jaar (GIPdatabank 2008; www.gipdatabank.cvz.nl). Farmaco-economisch onderzoek is desondanks relatief schaars, terwijl dit wel verplicht is voor intramurale geneesmiddelen met een jaaromzet groter dan € 1,6 miljoen.

De kosteneffectiviteit werd in drie grote studies van minstens een jaar onderzocht (Jones e.a. 2006; Rosenheck e.a. 2003; 2006). In de twee Amerikaanse studies vond men geen verschil in kwaliteit van leven tussen OA's en NA's, terwijl de gezondheidszorgkosten van de OA's 20-30% lager waren. Voor het Engelse CUTLASS-onderzoek werd de waarschijnlijkheid dat OA's kosteneffectiever zijn dan NA's op meer dan 50% berekend.

### DISCUSSIE

De hooggespannen verwachtingen bij introductie van de NA's zijn helaas niet waargemaakt. Er worden weinig of geen voordelen voor NA's boven OA's gevonden. Ondanks de hoge kosten van ontwikkeling en marketing van de NA's hebben deze vooral de bijwerkingen bij antipsychoti-

cagebruikers veranderd, maar ze hebben in het algemeen niet de klinische effectiviteit verhoogd. De belangrijkste waarschuwing voor OA's, te weten een verhoogd risico op tardieve dyskinesie, wordt in geen van de onderzoeken bevestigd.

Haloperidol zonder standaard anticholinergicum blijkt bij een eerste psychose mogelijk een iets slechtere keuze dan NA's vanwege bijwerkingen en wellicht ook slechtere werking, maar deze bevinding kan een gevolg zijn van de ongeblindeerde onderzoeksopzet. Het is bekend dat men in open onderzoek met NA's in vergelijking met OA's betere resultaten bereikt dan in geblindeerd onderzoek (Leucht e.a. 2009a). Bij kinderen en pubers met psychose of volwassenen met chronische schizofrenie blijken de OA's perfenazine (zonder standaard anticholinergicum), molindon (in Nederland niet op de markt) of haloperidol (beide met standaard anticholinergicum) in dubbelblind onderzoek wel vergelijkbaar effectief met NA's. In het CUTLASS-onderzoek bleken OA's (vooral sulphiride werd ingezet) eveneens minstens een even goed effect op de kwaliteit van leven te hebben als NA's. In meerdere onderzoeken bij chronische schizofrenie worden aanwijzingen gevonden voor een klein voordeel van olanzapine wat betreft staken van het middel of antipsychotische werkzaamheid of tijd tot staken vanwege gebrekkige werking, vooral in vergelijking met quetiapine en ziprasidon (en in één onderzoek ook aripiprazol) en soms in vergelijking met een OA. Tot een vergelijkbare conclusie komen overigens Leucht e.a. (2009b) in een grote meta-analyse.

Helaas is olanzapine ook het antipsychoticum dat de meeste gewichtstoename en metabole afwijkingen veroorzaakt, vooral bij kinderen of pubers, maar ook bij patiënten met chronische schizofrenie. Deze afwijkingen, die ook enigszins bij quetiapine worden gevonden, kunnen het risico op coronaire hartziekte verhogen. Risperidon, amisulpride (en ook sulphiride) verhogen de concentratie prolactine. De langetermijnevolgen hiervan, met name voor de botdichtheid, zijn nog onderwerp van onderzoek.

Helaas stelt de werking van antipsychotica teleur: 30 tot 70% van de patiënten in de onderzoeken die minstens een jaar duren, stopt met het voorgeschreven antipsychoticum. Dit is voor een behandeling van een levenslange aandoening een mager resultaat. Frequent wisseling van antipsychoticum blijft dus voorlopig de alledaagse realiteit. Daarbij moet men echter bedenken dat bij een heranalyse van de CATIE-data bleek dat patiënten die door randomisatie opnieuw hun oorspronkelijk antipsychoticum kregen toegewezen een beter resultaat hadden dan patiënten die overstapten op een ander antipsychoticum (Essock e.a. 2006). Als behandelaar en patiënt toch een ander antipsychoticum willen proberen, rechtvaardigen de resultaten van effectiviteitsonderzoek bij de keuze ook nadrukkelijk de oude (met name middel- en laagpotente) antipsychotica te betrekken.

Gezien het beperkte gezondheidszorgbudget enerzijds en de dominante positie van door de industrie gesponsord onderzoek met gunstige resultaten voor het eigen product en stijgingen van de behandelkosten anderzijds is versterking van onafhankelijk onderzoek als tegenwicht dringend nodig (Rosenheck e.a. 2008). Met bijvoorbeeld een extra belasting op zogenaamde blockbusters zou men een fonds kunnen aanleggen van waaruit men onafhankelijk onderzoek kan financieren om verschillende geregistreerde medicijnen met elkaar te vergelijken.

#### LITERATUUR

- Bekelman, J.E., Li, Y., & Gross, C.P. (2003). Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA*, 289, 454-465.
- Bogers, J. (2006). Oud of nieuw: over een rationele keuze van antipsychotica. *Psyfar*, 1, 10-14.
- Crespo-Facorro, B., Pérez-Iglesias, R., Ramirez-Bonilla, M., e.a. (2006). A practical clinical trial comparing haloperidol, risperidone, and olanzapine for the acute treatment of first-episode non-affective psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 1511-1521.
- Daumit, G.L., Goff, D.C., Meyer, J.M., e.a. (2008). Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophrenia Research*, 105, 175-187.
- Davidson, M., Galderisi, S., Weiser, M., e.a. (2009). Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *The American Journal of Psychiatry*, 166, 675-682.
- Essock, S.M., Covell, N.H., Davis, S.M., e.a. (2006). Effectiveness of Switching Antipsychotic Medications. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 2090-2095.
- 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.
- Heres, S., Davis, J., Maino, K., e.a. (2006). Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 185-194.
- Jones, P.B., Barnes, T.R., Davies, L., e.a. (2006). Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtlass 1). *Archives of General Psychiatry*, 63, 1079-1087.
- Kahn, R.S. (2000). Atypische antipsychotica. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 144, 1627-1630.
- Kahn, R.S., Fleischhacker, W.W., Boter, H., e.a. (2008). Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*, 371, 1085-1097.
- Keefe, R.S., 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.
- Leucht, S., Heres, S., Hamann, J., e.a. (2008). Methodological issues in current antipsychotic drug trials. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 275-284.
- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., e.a. (2009a). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*, 373, 31-41.
- Leucht, S., Komossa, K., Rummel-Kluge, C., e.a. (2009b). A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 166, 152-163.
- 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.
- MacPherson, H. (2004). Pragmatic clinical trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 12, 136-140.



- McCue, R.E., Waheed, R., Urcuyo, L., e.a. (2006). Comparative effectiveness of second-generation antipsychotics and haloperidol in acute schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 189, 391-392.
- Meyer, J.M., Davis, V.G., Goff, D.C., e.a. (2008). Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. *Schizophrenia Research*, 101, 273-286.
- Miller, D.D., Caroff, S.N., Davis, S.M., e.a. (2008). Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *The British Journal of Psychiatry*, 193, 279-288.
- Montgomery, J.H., Byerly, M., Carmody, T., e.a. (2004). An analysis of the effect of funding source in randomized clinical trials of second generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Controlled Clinical Trials*, 25, 598-612.
- Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ (2005). *Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie. Richtlijn voor de diagnostiek, zorgorganisatie en behandeling van volwassen cliënten met schizofrenie*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Perez-Iglesias, R., Crespo-Facorro, B., Martinez-Garcia, O., e.a. (2008). Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: findings of a randomized clinical trial in a drug-naïve population. *Schizophrenia Research*, 99, 13-22.
- Perez-Iglesias, R., Mata, I., Pelayo-Teran, J.M., e.a. (2009). Glucose and lipid disturbances after 1 year of antipsychotic treatment in a drug-naïve population. *Schizophrenia Research*, 107, 115-121.
- Rosenheck, R., Perlick, D., Bingham, S., e.a. (2003). Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 290, 2693-2702.
- Rosenheck, R.A., Leslie, D.L., Sindelar, J., e.a. (2006). Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics and perphenazine in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 2080-2089.
- Rosenheck, R.A., Leslie, D.L., & Doshi, J.A. (2008). Second-generation antipsychotics: cost-effectiveness, policy options, and political decision making. *Psychiatric Services*, 59, 515-520.
- Sikich, L., Frazier, J.A., McClellan, J., e.a. (2008). Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *American Journal of Psychiatry*, 165, 1420-1431.
- Steenhoek, A., Schulte, P.F.J., & Peetoom, J.J. (2003). NICE-richtlijn schizofrenie. Not so nice. *Pharmaceutisch Weekblad*, 138, 880-882.
- Swanson, W., Swartz, M.S., van Dorn, R.A., e.a. (2008). Comparison of antipsychotic medication effects on reducing violence in people with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 193, 37-43.
- Swartz, M.S., Wagner, H.R., Swanson, J.W., e.a. (2008). The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: results from the CATIE study. *Schizophrenia Research*, 100, 39-52.

## AUTEURS

P.F.J. SCHULTE is psychiater bij de divisie Langdurige Zorg en voorzitter geneesmiddelencommissie GGZ Noord-Holland-Noord te Heiloo en bestuurslid van de ClozapinePlusWerkGroep.

J.P.A.M. BOGERS is A-opleider van Rivierduinen (GGZ Midden-Holland te Gouda en GGZ Duin- en Bollenstreek te Voorhout), beleidspsychiater van de High Care klinieken van GGZ Haagstreek te Leidschendam en bestuurslid van de ClozapinePlusWerkgroep.

A. STEENHOEK is emeritus hoogleraar Specialistisch Geneesmiddelenbeleid, Instituut Beleid & Management Gezondheidszorg van het Erasmus MC te Rotterdam.

Correspondentieadres: dr. P.F.J. Schulte, GGZ Noord-Holland-Noord, Kennemerstraatweg 464, 1851 NG Heiloo.

E-mail: r.schulte@ggz-nhn.nl.

Strijdige belangen: dr. P.F.J. Schulte heeft in de afgelopen vijf jaar van de farmaceutische bedrijven AstraZeneca, Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck en Wyeth een gedeeltelijke terugbetaling voor het bijwonen van symposia en/of honoraria ontvangen voor lezingen gehouden op wetenschappelijke bijeenkomsten. Drs. J.P.A.M. Bogers deed in de afgelopen vijf jaar onderzoek met een unrestricted grant van Pfizer bv.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 12-10-2009.

## SUMMARY

First generation versus second generation antipsychotics: little benefit in the real world  
– P.F.J. Schulte, J.P.A.M. Bogers, A. Steenhoek –

*In the last five years seven independently financed studies comparing first and second generation antipsychotics (FGAs and SGAs) have been published. Most of these studies were conducted among patients attending regular psychiatric practices. The results show that very few or no advantages are to be gained from using SGAs rather than FGAs. In general, the clinical effectiveness is not increased, but the side-effects are different. The effectiveness studies in fact definitely justify the selection of FGAs (particularly those of low and medium potency) if a change in medication is indicated.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)3, 181-190]

**KEY WORDS** atypical antipsychotics, conventional antipsychotics, effectiveness