

## Antipsychotica bij therapieresistente schizofrenie

S.K. SPOELSTRA, C.A.J. BAAS, H. KNEGTERING

Sinds Kane e.a. in 1988 een indrukwekkende effectgrootte (-0,88) van clozapine in vergelijking met chloorpromazine beschreven, neemt clozapine een bijzondere plaats in bij de behandeling van therapieresistente schizofrenie. Deze bevinding is echter nooit gerepliceerd; integendeel, een cochrane-review (Asenjo Lobos e.a. 2010) kon de superioriteit van clozapine in vergelijking met de antipsychotica van de tweede generatie (SGA's) olanzapine, risperidon en ziprasidon niet bevestigen.

Samara e.a. publiceerden in 2016 een netwerkmeta-analyse waarin zij alle beschikbare (blind) gerandomiseerde antipsychoticastudies bij therapieresistente schizofrenie verzamelden; in totaal 40 studies, met gegevens van 5172 patiënten. Zij verrichtten zowel gepaarde analyses als netwerkmeta-analyses om de effectiviteit, acceptatie en tolerantie van diverse antipsychotica te vergelijken. De primaire uitkomstmaat was effectiviteit, gemeten aan de hand van veranderingen in totaal aantal symptomen. Secundaire uitkomstmaten waren veranderingen in positieve en negatieve symptomen, categoriale respons op behandeling, aantal uitvallers en belangrijke bijwerkingen.

Een netwerkmeta-analyse maakt het mogelijk om middelen met elkaar te vergelijken die nooit direct tegenover elkaar onderzocht zijn. Hierbij doet zich echter een bekend probleem voor: verschillende studies worden onder verschillende omstandigheden uitgevoerd. Zo publiceerden Heres e.a. (2006) een artikel getiteld: '*Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: An exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics*', waarin door onhandige dan wel doelgerichte keuzes van doseringen en inclusiecriteria een escheriaanse vicieuze cirkel is ontstaan. De laatste auteur was Stefan Leucht en hij is tevens de laatste auteur van het artikel van Samara e.a., waarvan de conclusie luidt dat er onvoldoende bewijs is voor de superioriteit van clozapine bij therapieresistente schizofrenie.

Geen enkele meta-analyse is beter dan de geïncludeerde studies. Een betrouwbare vergelijking van onderzoeken is lastig omdat ze onder verschillende condities zijn uitgevoerd. Dat is naar ons idee dan ook waar in de studie van Samara e.a. de schoen wringt. De auteurs stellen terecht dat

bij olanzapineonderzoek bijvoorbeeld vaak een minder strenge definitie van therapieresistentie gehanteerd wordt dan bij clozapineonderzoek. In studies waarin clozapine werd vergeleken met andere SGA's was de gemiddelde clozapinedosis 392 mg/d, terwijl deze 511 mg/d was in vergelijkingen met antipsychotica van de eerste generatie (FGA's). Dat clozapine het beter doet in vergelijking met FGA's, maar niet in vergelijking met SGA's, komt dan in een ander daglicht te staan. Immers, gezien de dosisafhankelijke effecten van clozapine zou bij een vergelijking 600 mg/d meer voor de hand gelegen hebben.

De studie van Kane e.a. blijft een unieke plaats innemen. Ten tijde van dit onderzoek was clozapine alleen *off-label* beschikbaar vanwege een serie meldingen van agranulocytose. Alleen patiënten met de ernstigste therapieresistentie werden geïncludeerd. Wij worstelen dan ook met de vraag: laten Kane e.a. zien dat we voor de ergste gevallen van therapieresistente schizofrenie vooral clozapine moeten blijven inzetten of bewijzen Samara e.a. dat we net zo goed olanzapine, risperidon of ziprasidon kunnen gebruiken? Op basis van de huidige literatuur kan deze keuze, ondanks het nauwgezette en indrukwekkende werk van Samara e.a., volgens ons niet worden gemaakt. Willen we steviger in onze schoenen staan, moet er meer en vooral onderling beter vergelijkbaar onderzoek komen.

## LITERATUUR

- Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, e.a. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 11: CD006633.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789-96.
- Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, e.a. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 199-210.

## AUTEURS

**KOR SPOELSTRA**, arts in opleiding tot psychiater, Lentis, Groningen.

**CEES BAAS**, psychiater, Lentis, Groningen.

**RIKUS KNEGTERING**, psychiater, opleider Lentis en hoofd Lentis Research, Groningen.

## CORRESPONDENTIEADRES

Kor Spoelstra, Lentis, Groningen.

E-mail: [Sk.spoelstra@lentis.nl](mailto:Sk.spoelstra@lentis.nl)

Geen strijdige belangen meegedeeld.

