

**REACTIE OP****'Cariprazine voor acute en onderhoudsbehandeling van schizofrenie' (1)**

Spoelstra e.a. (2019) geven een doorwrocht overzicht over eigenschappen van en onderzoek met cariprazine bij schizofrenie. Hun conclusie is voorzichtig positief: cariprazine kan een effectieve behandeloptie voor schizofrenie zijn. Het middel is uniek vanwege de preferentiële D<sub>3</sub>-receptoraffiniteit en de twee actieve metabolieten, desmethyl- en didesmethylcariprazine. De definitieve plaatsbepaling van het middel zal uit toekomstig onderzoek moeten blijken.

*Ypsilon Nieuws* van september 2019 concludeert: 'Gewoon maar uitproberen. Dat is de wat amateuristisch lijkende aanpak.'

Hoewel cariprazine inderdaad een effectieve behandeling is voor schizofrenie zou het voor de meeste patiënten geen optie moeten zijn, tenzij er duidelijke voordelen blijken ten opzichte van beschikbare alternatieven. De oorzaak is een nadeel dat elk nieuw medicijn heeft en dat Spoelstra e.a. niet noemen: de zeldzame gevaarlijke bijwerkingen en de risico's van langdurig gebruik zijn onbekend.

Wij herinneren ons dat de antidepressiva nomifensine en nefazodon na introductie weer van de markt gehaald moesten worden, omdat sommige patiënten door het gebruik stierven. Wat zullen de psychiaters tegen de nabestaanden gezegd hebben die een familielid verloren omdat zo nodig iets nieuws geprobeerd moest worden, zonder dat er vooraf in veel gevallen een duidelijk te verwachten voordeel was? 'Baat het niet dan schaadt het niet' of 'Ik wil zelf ervaring met het middel opdoen' blijken dan dodelijke leuzen.

De keuze voor cariprazine zou daarom beperkt moeten zijn tot die situaties waarbij dit middel de enige redelijke optie is qua combinatie van werking en bijwerkingen. Het artikel van Spoelstra e.a. en de recente netwerkanalyse van Huhn e.a. (2019) waarin de nieuwe antipsychotica cariprazine en brexpiprazol met 30 andere antipsychotica worden vergeleken, kunnen bij deze afweging helpen.

**REACTIE OP****'Cariprazine voor acute en onderhoudsbehandeling van schizofrenie' (2)**

Spoelstra en collega's (2019) geven aan dat ze in hun artikel de indicaties, effectiviteit en bijwerkingen van cariprazine willen geven en een overzicht van voor- en nadelen van het middel. Hiervoor hebben ze een literatuurstudie gedaan. Bij het lezen valt een aantal zaken op.

Ten eerste de theoretische uiteenzetting waarin zij beschrijven waarom het middel effectiever zou zijn dan andere middelen bij cognitieve en negatieve symptomen.

**LITERATUUR**

- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, e.a. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394: 939-51.
- Spoelstra SK, Visser L, Knegtering H. Cariprazine voor acute en onderhoudsbehandeling van schizofrenie. *Tijdschr Psychiatr* 2019; 61: 702-9.

**AUTEUR**

**P.F.J. (RAPHAEL) SCHULTE**, opleider psychiatrie, GGZ Noord-Holland-Noord, Alkmaar.

**CORRESPONDENTIEADRES**

Dr. P.F.J. Schulte, GGZ Noord-Holland-Noord, Oude Hoeve-  
weg 10, 1816 BT Alkmaar.

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

Geen strijdige belangen meegedeeld.

**TITLE IN ENGLISH**

Reaction on 'Cariprazine for acute and maintenance treatment of schizophrenia' (1)

Op zich zijn dit terechte aandachtspunten, want op deze klachten heeft het huidige arsenaal antipsychotica, psychotherapie en remediatie onvoldoende effect. Een theoretisch verschil met andere middelen is een voornamere reden geweest voor het voorschrijven van atypische antipsychotica. Al met al maakt het - op groepsniveau - niet zo veel verschil met oudere antipsychotica als het om bestrijden van positieve en negatieve symptomen gaat (bijwerkingen is een ander verhaal). Wat betreft de QT-tijd adviseert het Zorginstituut (2018) overigens voorzichtigheid, in ieder geval bij ouderen.

Een tweede punt van aandacht is de beschreven zoekmethode en resultaten. In PubMed levert 'schizophrenia' en 'clinical trial (as a topic)' als MeSH-termen samen met 'cariprazine' (hiervoor en voor 'trial' zijn geen MeSH-termen beschikbaar) 17 resultaten op, waarvan 4 gerandomiseerde klinische trials. Van die vier zijn er twee fase III en één fase II. Dit is relevant, omdat in deze fasen de



ARTIKEL



producent volledige controle over de studieopzet heeft. Zo gebruikten Durgam e.a. (2016) de opzet waarbij patiënten die gunstig reageren op cariprazine vervolgens gerandomiseerd worden naar cariprazine of placebo. Een dergelijke opzet betekent feitelijk dat patiënten met een respons vervolgens worden vergeleken met degenen met een respons die acuut hun medicatie staken, een beleid dat geen dokter zou voorstellen. De getallen hierover leren voorschrijver en patiënt dan ook weinig.

Een derde punt van zorg gaat over het daadwerkelijk bestuderen van negatieve en cognitieve symptomen, waarbij men op theoretische gronden een beter effect van cariprazine dan van andere middelen verwacht. Er is inmiddels consensus bereikt over wat met termen bedoeld wordt en hoe ze geoperationaliseerd moeten worden. Dit heeft geleid tot bijvoorbeeld het gebruik van de MATRICS-test-batterij voor assessment van cognitieve klachten (Keefe e.a. 2013), een tweede generatie meetinstrumenten voor negatieve symptomen (Marder & Kirkpatrick 2014) en het niveau van functioneren (Keefe 2012). De drie onderzoeken van Durgam e.a. en het onderzoek van Nemeth e.a. (2017) gebruiken die niet. Uiteraard zijn de fase I-III-studies uit een eerdere periode dan deze onderzoeken, maar dat maakt met de lancering op de Nederlandse markt niet dat we dit soort data niet mogen verwachten.

Overigens is er op de – door de onderzoekers gekozen instrumenten – geen verschil in negatieve en cognitieve symptomen tussen aripiprazol 10 mg en cariprazine 6 mg in studie uit 2015 (Durgam e.a. 2015). De gemiddelde score op de *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) is daar 1 punt beter voor aripiprazol, maar dat is geen klinisch relevant verschil. In de studie van Nemeth e.a. (2017) ten slotte wordt op de PANSS – geen goed instrument voor negatieve symptomen – op groepsniveau maximaal 1,5 punt verbetering gevonden op een negatieve symptomen cluster. Ook klinisch niet relevant.

Al met al is het beter de practicus te attenderen op nog een ‘me too’-middel, waarbij toekomstig onderzoek op basis van de huidige gegevens én de voorgeschiedenis van de ‘atypische middelen’ vermoedelijk geen grote verschillen zal laten zien met beschikbare middelen. Wel kost een maand behandelen met cariprazine 6 mg 230 euro, de gebruikte andere middelen aripiprazol 15 mg nog geen 50 euro en risperidon 4 mg 25 euro.

## ANTWOORD AAN

### Schulte en Van Oeffelt

Wij danken collega's Schulte en Van Oeffelt voor hun verdiepende en inzichtgevende opmerkingen. Gebrek aan inzicht in de pathofysiologie van psychosen en de werking van antipsychotica dwingt ons ertoe om te denken en te handelen met de kennis die nu voorhanden is. Wij

## LITERATUUR

- Durgam S, Cutler AJ, Lu K, Migliore R, Ruth A, Laszlovszky I, e.a. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 1574-82.
- Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Nemeth G, e.a. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr Res* 2014; 152: 450-7.
- Keefe R (red). *A guide to assessment scales in schizophrenia* (3de ed.). Springer; 2012. p. 35.
- Keefe RS, Buchanan RW, Marder SR, Schooler NR, Dugar A, Zivkov M, e.a. Clinical trials of potential cognitive-enhancing drugs in schizophrenia: what have we learned so far? *Schizophr Bull* 2013; 39: 417-35.
- Marder SR, Kirkpatrick B. Defining and measuring negative symptoms of schizophrenia in clinical trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 737-43.
- Nemeth G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmari B, Harsanyi J, e.a. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1103-13.
- Zorginstituut Nederland. GVS-rapport 18/05 cariprazine (Reagila). Diemen: Zorginstituut Nederland; 2018.

## AUTEUR

THIJS VAN OEFFELT, psychiater, Altrecht.

## CORRESPONDENTIEADRES

Thijs van Oeffelt.

E-mail: t.van.oeffelt@altrecht.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

## TITLE IN ENGLISH

Reaction on 'Cariprazine for acute and maintenance treatment of schizophrenia' (2)

juichen het dan ook toe dat we samen met beroepsgenoten continu reflecteren op de onderbouwing van onze (medicamenteuze) behandelingen.

In ons artikel hebben wij de beschikbare literatuur over cariprazine samengevat, zodat de clinicus een onafhankelijke Nederlandse informatiebron ter beschikking heeft. Zoals Schulte terecht stelt, is de enige conclusie die we in ons artikel trekken dat uit toekomstig onderzoek de plaatsbepaling van cariprazine zal moeten blijken. Schulte vraagt aandacht voor het gevaar van het 'rücksichtslos' voorschrijven van cariprazine onder het motto 'baat het niet, dan schaadt het niet'. Hij wijst daarbij op

de risico's van zeldzame bijwerkingen en op de ongewisse langetermijneffecten van cariprazine. Onvoorspelbare en onvoorziene effecten die, schrijft hij, altijd de kop op kunnen steken bij nieuwe medicamenten.

Echter, gunstige effecten of nieuwe toepassingen van geneesmiddelen komen soms ook pas in een later stadium aan het licht. Door in ons artikel stil te staan bij het unieke werkingsmechanisme van cariprazine hopen we de clinicus oplettend te maken voor zowel *onverwachte ongewenste* als *onverwachte gewenste* effecten.

De overtuiging dat cariprazine uitsluitend voorgeschreven dient te worden in situaties waarin dit de enige redelijke medicamenteuze optie is, roept enkele vragen op. Want hoe definieer je een redelijke medicamenteuze optie? En hoe weet je vooraf wat de werking en bijwerking van een middel bij een specifiek individu met zijn/haar specifieke klachten zal zijn? En is het instellen op een antipsychoticum ook niet vaak een kwestie van 'proberen en leren', uiteraard gestoeld op een goede rationale binnen een zorgvuldig monitorende context?

Schulte verwijst voor een antwoord naar een recente netwerk-analyse van Huhn e.a. (2019) die 32 antipsychotica met elkaar vergeleken. Dit artikel uit de onderzoeksgroep van Stefan Leucht kan inderdaad nuttig zijn bij het maken van een keuze voor een antipsychoticum, maar het maakt ook duidelijk dat onze wetenschappelijke kennis omtrent de werking en bijwerking van antipsychotica op veel aandelen en onzekerheden is gebaseerd.

Zoals velen zitten ook wij met smart te wachten op een middel dat zowel werkt tegen positieve, negatieve als cognitieve symptomen. Hoewel wij in ons artikel noemen dat er bij dieren aanwijzingen zijn voor een mogelijk gunstig effect op depressie en cognitie, blijkt uit de huidige klinische studies, in overeenstemming met Van Oeffelt, dat geen wonderen van cariprazine te verwachten zijn wat betreft effecten op negatieve symptomen en cognitieve stoornissen. Van Oeffelt draagt aan, zoals wij in ons artikel overigens beschrijven, dat veranderingen op de subschaal van negatieve symptomen op de PANSS in de studies van Durgam e.a. (2015) en Nemeth e.a. (2017) waarschijnlijk geen klinische relevante verbeteringen in sociaal en maatschappelijke functioneren weerspiegelen.

Maar toekomstig onderzoek niet afwachten en het middel als een 'me too'-medicament omschrijven is naar onze mening te kort door de bocht en doet geen recht aan de kans die elk nieuw middel met een nieuw werkingsmechanisme zou moeten krijgen.

Van Oeffelt constateert dat de zgn. MATRICS-testbatterij voor assessment van cognitieve klachten, en tweede generatie meetinstrumenten voor negatieve symptomen en het niveau van functioneren, niet in de beschreven studies zijn gebruikt. In de beschreven studies worden inderdaad

## LITERATUUR

- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, e.a. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394: 939-51.

## AUTEURS

**KOR SPOELSTRA**, psychiater, Verslavingszorg Noord Nederland, Groningen.

**LIESBETH VISSER**, psychiater, senior onderzoeker, Lentis Research, Lentis, Groningen; thans: Medisch Centrum Leeuwarden.

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

## CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Kor Spoelstra, VNN/BinG, Groningen.

E-mail: K.spoelstra@vnn.nl

vooral gangbare en breed erkende meetinstrumenten gebruikt. Dit heeft als voordeel dat de beperkingen van de instrumenten bekend zijn en dat vergelijking met eerdere onderzoeken mogelijk is. Nieuwe meetinstrumenten moeten net als nieuwe geneesmiddelen hun waarde vaak nog bewijzen.

Wij hebben ervoor gekozen om ons in ons artikel te beperken tot direct vergelijkende gerandomiseerde klinische onderzoeken. Open(label)studies en RCT's waarin uitsluitend is vergeleken met placebo of alleen indirect is vergeleken met een of meerdere antipsychotica hebben we uitgesloten. De studie van Durgam e.a. (2016) met de methodologisch zwakke en suggestieve opzet waarnaar Van Oeffelt refereert, hebben wij dan ook buiten beschouwing gelaten. Gesponsorde en ongesponsorde onderzoeken brengen sterke en zwakke studies voort, iedere studie moet op zijn eigen kwaliteiten worden beoordeeld.

Van Oeffelt stelt dat op groepsniveau de verschillen in effectiviteit tussen typische en atypische antipsychotica marginaal zijn. We menen dat de indeling in typische en atypische antipsychotica inmiddels beter verlaten kan worden. Daar staat tegenover dat er aanzienlijke verschillen bestaan tussen individuele antipsychotica op het gebied van ongewenste effecten (Huhn e.a. 2019). *Personalized psychiatry*, we zullen er voorjaar 2020 veel over horen op het voorjaarscongres van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie in Maastricht, is misschien wel actueler dan ooit.