

## Is polyfarmacie met anti- psychotica toch effectiever dan monotherapie bij schizofrenie?

S.K. SPOELSTRA, C.A.J. BAAS, F.N. DIJK, H. KNEGTERING

De meeste internationale richtlijnen voor de behandeling van schizofrenie ontmoedigen combinaties van antipsychotica, maar dit is controversieel. Sommigen menen dat combinaties van antipsychotica effectiever kunnen zijn door een betere/andere receptorbezetting en/of doordat bij therapieontrouw er altijd nog een kans bestaat dat één van beide middelen wel wordt gebruikt. Anderen stellen dat er door combinaties juist meer kans is op ongewenste lichamelijke en psychische effecten, zoals depressie of een toename van negatieve symptomen.

In een eerder gepubliceerde Scandinavische populatiestudie maakten Tiihonen e.a. waarschijnlijk dat monotherapie met clozapine of depotantipsychotica de effectiefste medicamenteuze behandeling van schizofrenie is (Tiihonen e.a. 2017), met vermindering van terugval, heropnames, kans op staken of veranderen van medicatie en van de kans op vervroegd overlijden. Ook combinaties van antipsychotica bleken bovengemiddeld effectief te kunnen zijn.

Onlangs publiceerden Tiihonen e.a. (2019) een vervolgstudie, waarin zij nader keken naar de kans op heropname, als marker voor een recidiefpsychose, bij gebruik van combinaties van antipsychotica. Ze gebruikten daartoe beloopgegevens uit nationale Finse databases van alle opgenomen patiënten met schizofrenie in 1972-2014. In een poging om selectiebias zo klein mogelijk te maken werden intra-individuele vergelijkingen gemaakt van periodes met verschillende (combinaties van) antipsychotica. Patiënten waren zo hun eigen controlepersonen. Vervolgens werden geaggregeerde gegevens gerapporteerd van 62.250 patiënten, die separaat 7 verschillende antipsychotica gebruikten en 22 combinaties van antipsychotica. De follow-upduur van de studie was 20 jaar.

Combinaties van antipsychotica waren, vergeleken met monotherapie, geassocieerd met een 7-13% lager risico op heropname in een psychiatrisch ziekenhuis (HR: 0,87; 95%-BI: 0,85-0,88 tot HR: 0,93; 95%-BI: 0,91-0,95;  $p < 0,001$ ). De combinatie van clozapine (gemiddelde dosis 399 mg/dag) met aripiprazol (dosis niet expliciet weergegeven) bleek het effectiefst. Bij deze combinatie werd een 14-18% lager risico op heropname gevonden in vergelijking met cloza-

pine als monotherapie (gemiddelde dosis 426 mg/dag). Dit verschil was nog groter in de groep met een eerste psychotische episode (22-23%).

Auteurs noemen als sterke punten de lange follow-upduur en het gebruik van gegevens van alle opgenomen patiënten in Finland. Zij corrigeerden voor een aantal variabelen die in de tijd variëren, zoals volgorde van medicatiegebruik en tijdsduur van het onderzoek. Zij konden niet corrigeren voor symptomen, kwaliteit van leven en sociaal functioneren omdat deze gegevens niet in de databases staan.

Een beperking van het onderzoek is dat de gehele onderzoekspopulatie ooit opgenomen is geweest; dit beperkt de generaliseerbaarheid. Verder is de vraag in hoeverre heropname een goede manier is om terugval te meten. Wij vinden het jammer dat de dosis van aripiprazol in combinatie met clozapine niet is weergegeven. Uit de bijlage bij het onderzoek weten we slechts dat de mediane dosis in de gehele groep aripiprazolgebruikers rond 15 mg per dag lag (uitersten 14,0-23,0).

### LITERATUUR

- Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, e.a. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 686-93.
- Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen, P, Correl CU, Transkanen A. Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 499-507.

### AUTEURS

**KOR SPOELSTRA**, psychiater, VNN/BinG, Groningen.

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

**NICOLE DIJK**, arts, Lentis, Groningen

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

### CORRESPONDENTIEADRES

Kor Spoelstra.

E-mail: korspoelstra@gmail.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.



ARTIKEL



Uit meerdere onderzoeken van Tiihonen e.a. blijkt dat er substantiële verschillen zijn tussen antipsychotica in kans op overlijden, heropnames en andere uitkomsten, ten gunste van depotantipsychotica, clozapine en wellicht combinaties van antipsychotica. Naar onze mening wordt het tijd dat richtlijnen in dit opzicht worden aangescherpt. Tiihonen e.a. bepleiten om combinaties van antipsychotica daar een prominentere plaats in te geven. Dit laatste lijkt ons prematuur. Zij vermelden namelijk ook combinaties van antipsychotica waarmee patiënten op bepaalde uitkomsten slechter af zijn. Daarom concluderen wij dat bij de combinatie clozapine en aripiprazol het geheel meer is dan de som der delen, maar dat dit niet voor elke combinatie en niet voor elke uitkomstmaat geldt.