

Dosis-effectrelatie van antipsychotica

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

De gebruikelijke adviesdoseringen van antipsychotica, grotendeels gebaseerd op schattingen in dierstudies, geven lang niet altijd het beoogde klinische effect en bij onvolgende werkzaamheid hebben we de neiging de dosering te verhogen. Of dat een rationele basis heeft, werd onderzocht door Leucht e.a. (2020).

Zij verrichtten meta-analyses van 68 onderzoeken waarin twee of meer doseringen van 20 tweedegeneratieantipsychotica en haloperidol met placebo werden vergeleken. De *standardized mean differences* van de *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) en de *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) waren uitkomstmaten. Met *spline*-regressie (techniek om met weinig datapunten een geloofwaardige grafiek te simuleren) werden dosis-effectgrafieken geconstrueerd. Uit deze grafieken werden schattingen afgelezen voor de doses waarbij respectievelijk 50% en 95% van het maximale effect werd bereikt: de 50%-effectdosis (50%-ED) en 95%-effectdosis (95%-ED). Ook werden dosisequivalenties ten opzichte van risperidon bepaald (TABEL 1).

De geconstrueerde dosis-effectgrafieken verschilden onderling sterk. Bij de meeste antipsychotica werd bij de hoogst onderzochte doseringen een plateau fase gezien, die het onwaarschijnlijk maakt dat verdere dosisverhoging

extra effect zal geven. Bij enkele antipsychotica bleef de dosis-effectgrafiek echter stijgen bij de hoogst onderzochte dosering. Hieruit zou je kunnen concluderen dat lurasidon mogelijk hoger gedoseerd kan worden dan 160 mg/dag en paliperidon en olanzapine oraal hoger dan 15 mg/dag. Het effect van olanzapine voor negatieve symptomen was maximaal bij 6,5 mg/dag en was duidelijk minder bij 20 mg. Voor aripiprazol en risperidon waren de maximaal geregistreerde doses hoger dan de 95%-ED: respectievelijk 30 om 11,5 mg en 16 om 6,3 mg.

Er is op de betrouwbaarheid en geloofwaardigheid van de uitkomsten wel het een en ander aan te merken. De auteurs vermelden zelf het beperkte aantal doseringen waaruit de grafieken werden geëxtrapoleerd. De 50%- en 95%-ED werden op het oog geschat, wat evenals de brede betrouwbaarheidsintervallen van de curves leidt tot onzekerheid en een zekere willekeur. Voor zowel haloperidol als clozapine werd slechts één onderzoek gevonden. In het geval van clozapine betrof dat een onderzoek met 48 deelnemers met therapieresistente schizofrenie met 300 en 600 mg daags (Simpson e.a. 1999). Dat is een smalle basis en er kon dan ook geen 95%-ED worden bepaald. In feite zouden we voor clozapine liever een vergelijking van effectiviteit op

TABEL 1 Antipsychotica met 95%-effectdosis (95%-ED) en dosisequivalenties t.o.v. risperidon 1 mg

Antipsychoticum	95%-ED (dosisequivalentie)
Amisulpride	537 mg/dag (85,8 mg)
Aripiprazol	11,5 mg/dag (1,8 mg)
Brexpiprazol	3,36 mg/dag (0,54 mg)
Haloperidol	6,3 mg/dag (1,01 mg)
Lurasidon	147 mg/dag (23,5 mg)
Olanzapine	15,2 mg/dag (2,4 mg)
Olanzapine (depot)	277 mg/2 weken (3,2 mg)
Paliperidon	13,4 mg/dag (2,1 mg)
Paliperidon (depot)	120 mg/4 weken (1,53 mg)
Quetiapine	482 mg/dag (77 mg)
Risperidon	6,3 mg/dag (1 mg)
Risperidon (depot)	36,6 mg/2 weken (0,42 mg)

LITERATUUR

- Leucht S, Crippa A, Siafis S, Patel MX, Orxini N, Davis JM. dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2020; 177: 342-53.
- Simpson GM, Josiassen RC, Stanilla JK, de Leon J, Nair C, Abraham G, e.a. Double-blind study of clozapine dose response in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1744-50.

AUTEURS

KOR SPOELSTRA, psychiater, VNN/BinG, Groningen.

CEES BAAS, psychiater en hoofd gezondheidsdienst Trajectum, Zwolle.

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

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Kor Spoelstra.

E-mail: k.spoelstra@vnn.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.



geleide van bloedspiegels hebben gezien. Die zijn immers sterk afhankelijk van rookgedrag, andere medicatie, koffiegebruik en farmacogenetica.

Een belangrijk bezwaar is dat Leucht e.a. alleen de effectiviteit in ogenschouw nemen en niet de (dosisafhankelijke) bijwerkingen, terwijl deze in de klinische praktijk vaak een reden zijn om een maximale (veilige) dosis te hanteren. Wij delen de mening van de auteurs dat beslissingen over doseringen uiteindelijk genomen moeten worden op basis van patiëntkenmerken, bijwerkingen en interacties met andere middelen. Uit dit onderzoek leren we dat voor de meeste antipsychotica een hogere dosering dan de maximaal geregistreerde geen meerwaarde heeft, maar mogelijk zelfs een negatief effect sorteert. Bij lurasidon, olanzapine en paliperidon voor positieve symptomen is die meerwaarde er mogelijk wel.