

Typische en atypische antipsychotica bij patiënten met schizofrenie: is er verschil in invloed op neurocognitie?

G. FABER, A.R. VAN GOOL, H.G.O.M. SMID, D. WIERSMA, R.J. VAN DEN BOSCH

ACHTERGROND Stoornissen in de neurocognitie behoren tot de kern van schizofrenie en blijken een samenhang te vertonen met de functionele uitkomst van de stoornis. Mogelijk hebben de zogenaamde atypische antipsychotica een gunstiger invloed op de neurocognitie dan de oudere, typische middelen en daarmee ook op de functionele uitkomst.

DOEL Beschrijven van de huidige stand van de wetenschappelijke literatuur over de effecten van antipsychotica op de neurocognitie.

METHODE Een systematisch literatuuronderzoek in de belangrijkste databases.

RESULTATEN Meta-analyses suggereren dat atypische antipsychotica matige positieve effecten hebben op de neurocognitie en dat ze zich wat dat betreft gunstig onderscheiden van typische antipsychotica. Recente studies laten over dit laatste weer twijfel ontstaan.

CONCLUSIES De gevonden positieve cognitieve effecten van (atypische) antipsychotica zijn bescheiden, zeker als men ze afzet tegen de ernst van de neurocognitieve stoornissen bij schizofrenie. Vooral nog zijn voor de praktijk eventuele verschillen in beïnvloeding van de neurocognitie geen keuzecriterium.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)2, 107-117]

TREFWOORDEN antipsychotica, neurocognitie, schizofrenie

Al sinds Kraepelin worden cognitieve stoornissen tot de kern van schizofrenie gerekend. Toch is het pas de laatste decennia bekend dat patiënten met schizofrenie als groep op cognitieve tests 0,5 tot 1,5 standaarddeviaties onder de norm scoren (Aleman e.a. 1999; Heinrichs & Zakzanis 1998) en dat cognitieve functiestoornissen al vroeg in de loop van de ziekte aanwezig zijn (Keefe 2007; Mesholam-Gately e.a. 2009). Cognitieve stoornissen blijken bovendien – in tegenstelling tot positieve symptomen – een samenhang te vertonen met de functionele uitkomst van de stoornis zoals het vinden van werk en zelfstandig wonen (Green e.a. 2004) en

meer algemeen met herstel (Bowie e.a. 2008; Gonzalez-Blanch e.a. 2009; Holthausen e.a. 2007; Milez e.a. 2005; Robinson e.a. 2004). Er wordt dan ook voor gepleit de stoornissen in de cognitie (in dit artikel verder neurocognitie genoemd) in de diagnostische criteria voor schizofrenie op te nemen (Keefe 2007).

Antipsychotica zijn de hoeksteen van de behandeling van schizofrene psychosen (Werkgroep schizofrenie 2005). Ze kunnen worden onderverdeeld op basis van het feit dat ze als bijwerking extrapiramidale symptomen (EPS) kunnen veroorzaken: zogenaamde atypische antipsy-

chotica doen dit in mindere mate dan de oudere, typische antipsychotica.

Gezien de samenhang van neurocognitief functioneren met de functionele uitkomst van de stoornis is recent veel onderzoek gedaan naar de vraag of atypische antipsychotica naast hun effect op positieve symptomen, mogelijk een gunstiger invloed hebben op de neurocognitie in vergelijking met typische antipsychotica (Keefe e.a. 1999; Mishara & Goldberg 2004). Zouden er verschillen bestaan in hun effect op het cognitief functioneren, dan ligt het – bij gelijkblijvende effectiviteit tegen de andere symptoomdimensies van de stoornis – voor de hand een antipsychoticum te kiezen dat de neurocognitie niet stoort of zelfs verbetert en zo uiteindelijk een bijdrage levert aan het verbeteren van het sociaal functioneren. Omgekeerd, indien er geen verschil is tussen typische en atypische middelen wat betreft effecten op neurocognitie, zullen in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen nieuwe strategieën des te meer nodig zijn (Carpenter & Gold 2002).

In dit artikel gaan wij allereerst in op een aantal methodologische problemen die het onderzoeksgebied kent. Vervolgens besteden wij aandacht aan de mechanismen die mogelijk ten grondslag liggen aan een eventuele positieve cognitieve werking van antipsychotica. Tot slot worden de conclusies van de meta-analyses samengevat en recent onderzoek besproken en staan we kort stil bij mogelijke toekomstige ontwikkelingen.

METHODE

Om studies naar de effecten van antipsychotica op neurocognitie bij schizofrenie en niet-affectieve psychosen te identificeren doorzochten wij Ovid Medline, PsycINFO en EMBASE-psychiatrie over de periode 1997–2010 met de MESH-termen ‘schizophrenia’, ‘psychotic disorders’, ‘antipsychotic agents’, ‘cognition’ en ‘neuropsychology’. Daarnaast werden de verschillende Cochrane Databases doorzocht met dezelfde termen. Er werden 6 meta-analyses gevonden, die de literatuur tot 2004

bestrijken. Studies gepubliceerd vanaf 2004 en niet opgenomen in deze meta-analyses werden geïnccludeerd mits ze patiënten betroffen met schizofrenie of niet-affectieve psychosen, vergelijkende onderzoeken betroffen tussen atypische antipsychotica, tussen atypische en typische antipsychotica of tussen antipsychotica en placebo en er sprake was van een prospectieve opzet met minimaal een aanvangs- en een vervolgmeting. Er werden 26 studies gevonden die aan deze criteria voldeden.

METHODOLOGIE- EN INTERPRETATIE-PROBLEMEN

In het onderzoeksveld naar de neurocognitieve effecten van antipsychotica spelen onderzoekstechnische problemen waar we rekening mee moeten houden in de interpretatie van individuele onderzoeken en meta-analyses. Gedetailleerde overzichten hierover zijn onder meer te vinden in de artikelen van Keefe e.a. (1999), Harvey en Keefe (2001), Weiss e.a. (2002) en Buchanan e.a. (2005). Op hoofdlijnen betreft het daarbij de volgende punten.

Onderzoeksopzet Veel studies missen een controlearm, waardoor niet uit te maken is of een verbetering toegeschreven moet worden aan het onderzochte middel dan wel aan andere factoren, zoals leer- en oefeneffecten. Deze laatste kunnen bijdragen aan verbetering in neuropsychologische testresultaten ten opzichte van het begin van een studie (Goldberg e.a. 2007; Woodward e.a. 2007). Bij vergelijking van een atypisch middel en een typisch middel als referentie blijft het de vraag of het referentiemiddel zelf een neutrale, negatieve of positieve invloed heeft op de neurocognitie (Carpenter & Gold 2002).

Kenmerken van behandeling bij aanvang Veel studies zijn zogenaamde switchstudies waarbij patiënten vóór deelname aan het onderzoek met hoge doses typische middelen werden behandeld, en dus vaak anticholinergica als comedica-

tie gebruikten met hun negatieve effect op neurocognitie (Minzenberg e.a. 2004). Tevens werden vaak benzodiazepines gebruikt, die eveneens een negatief effect kunnen hebben op de neurocognitie, ook langere tijd na het staken van het gebruik ervan (Barker e.a. 2004). Een verbetering van de neurocognitie, geobserveerd in de periode na de medicatiewisseling, kan goed gebaseerd zijn op het wegvallen van bijwerkingen van de eerdere medicatie en niet op het effect van de studiemedicatie.

Invloed van (andere) psychiatrische symptomen Andere dan neurocognitieve symptoomdimensies (bijvoorbeeld positieve symptomen) worden niet of onvoldoende meegenomen in de testresultaten. Daardoor wordt een mogelijk verschil in effect op het toestandsbeeld tussen middelen als mediërende variabele (bijvoorbeeld slechtere testprestaties door paranoïdie) veronachtzaamd (Keefe e.a. 1999).

Indelingscriteria voor antipsychotica Typische antipsychotica zijn geen homogene groep (Mishara & Goldberg 2004). Ook atypische middelen verschillen onderling waar het gaat om receptorbinding (Woodward e.a. 2005) en de vraag is of we ze wat betreft hun effecten op neurocognitie als één groep mogen beschouwen (Weiss e.a. 2002). Het is voorts onduidelijk hoe scherp de grenzen zijn tussen de groep typische en atypische middelen. Mogelijk kan bijvoorbeeld één van de metabolieten van het typische antipsychoticum perfenazine beschouwd worden als een atypisch middel (Keefe e.a. 2007a).

Dosisequivalentie Wanneer een verhoudingsgewijs lager gedoseerd atypisch middel een betere cognitieve uitkomst geeft dan een hooggedoseerd typisch antipsychoticum, moet men dit verschil mogelijk toeschrijven aan bijwerkingen van het hooggedoseerde referentiemiddel, bijvoorbeeld doordat extrapiramidale symptomen (EPS) de uitvoering van motorische taken negatief beïnvloeden. De betere uitkomst kan dan

niet toegeschreven worden aan een verschil in effect op neurocognitie (Carpenter & Gold 2002; Keefe e.a. 1999).

Samenstelling testbatterij Het is van belang in de te gebruiken testbatterij ook tests op te nemen waarvan bekend is dat ze afwijkende resultaten geven bij schizofrenie en dat ze voldoende gevoelig zijn voor verandering; ook dienen verschillende versies beschikbaar te zijn in verband met leer- en oefeneffecten bij herhaald afnemen (Keefe e.a. 1999). De gehele testbatterij dient enerzijds breed genoeg te zijn zodat geen verandering op een bepaald domein gemist wordt, anderzijds niet zoveel tests te bevatten dat het geheel niet goed meer is af te nemen. Dit laatste zou tot selectieve uitval kunnen leiden. Bij het opnemen van te veel tests in relatie tot de hoeveelheid deelnemende patiënten komt bovendien de statistische power (onderscheidend vermogen) in het gedrang (Harvey & Keefe 2001; Weiss e.a. 2002). Het gebruik van een totaalscore (composite score) tot slot kan positieve resultaten op een bepaald domein verduisteren (Harvey & Keefe 2001).

Welk cognitief domein is het relevantst? Bij onderzoek naar neurocognitieve effecten van geneesmiddelen worden nu arbitrair 7 neurocognitieve domeinen onderscheiden (Nuechterlein e.a. 2008). Er is een relatie gevonden tussen verschillende aspecten van functionele uitkomst en specifieke neurocognitieve domeinen. Deze betreffen respectievelijk: verbaal geheugen en executieve functies (Velligan e.a. 2000), snelheid van informatieverwerking (Bowie e.a. 2008), verbaal geheugen, snelheid van informatieverwerking en aandacht (Milev e.a. 2005), volgehouden aandacht en snelheid van informatieverwerking (Holthausen e.a. 2007) en volgehouden aandacht (Gonzalez-Blanch e.a. 2009). Echter, het is vooral opvallend dat steeds verschillende domeinen worden gevonden.

Welke cognitieve functie meet een test? Het is van belang te bedenken dat de meeste neuropsy-

chologische tests meerdere domeinen kunnen meten en niet onafhankelijk van elkaar zijn. De *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) bijvoorbeeld wordt beschreven als een test voor zowel executief functioneren als *set shifting*, abstract denken en werkgeheugen (Weiss e.a. 2002) en de snelheid van informatieverwerking wordt wel gezien als bepalend voor de prestatie op andere cognitieve domeinen (Bowie e.a. 2008).

Hoe relevant is verbetering in neurocognitie? Neurocognitie is gerelateerd aan functionele uitkomst bij schizofrenie. Echter, verbetering in neurocognitie door een medicament hoeft daarom nog niet rechtstreeks te leiden tot betere sociale aanpassing (Weiss e.a. 2002).

MECHANISMEN VAN COGNITIEVE EFFECTEN VAN ANTIPSYCHOTICA

Vele auteurs speculeren over de mechanismen waardoor atypische antipsychotica sterkere positieve cognitieve effecten zouden kunnen hebben dan de typische. Uiteraard kijkt men dan naar verschillen in receptorbindingsprofiel: bijvoorbeeld haloperidol bindt zich relatief selectief aan dopaminereceptoren, terwijl atypische middelen zich, behalve aan de dopaminereceptoren, ook aan andere receptoren binden, zoals die voor serotonine, noradrenaline, glutamaat en acetylcholine. Dopaminerge, serotonerge, noradrenerge, glutamaterge en cholinerge systemen zijn betrokken bij cognitief functioneren, zijn onderling verweven en beïnvloeden elkaar. Via remmende of stimulerende effecten op verschillende receptorsubtypen in deze systemen of specifieke combinaties daarvan zou een gunstiger cognitief effect tot stand kunnen komen (Jann 2005; Keefe e.a. 1999; Woodward e.a. 2005).

Men kan echter twijfelen aan de relevantie van receptorbindingsprofielen (Keefe e.a. 1999) of veronderstellen dat het niet om het receptorbindingsprofiel gaat, maar om de aard van de receptorbinding. De snellere losmaking van de receptor (het *fast-off* effect bij sommige atypische middelen)

wou van belang zijn voor een eventueel positief cognitief effect (Mishara & Goldberg 2004).

Tot slot wordt geopperd dat de beïnvloeding via de bovengenoemde receptoren uiteindelijk leidt tot verschuivingen in de aanmaak van groeifactoren zoals *nerve growth factor* (NGF) en *brain derived neurotrophic factor* (BDNF), die synapsvorming, neurogenese en de balans tussen neuroprotectie en -degeneratie reguleren. Atypische middelen zouden mogelijk andere effecten hebben op groeifactoren (Jann 2005; Terry e.a. 2007);

META-ANALYSES

De meta-analyse van Harvey en Keefe (2001) is een uitbreiding van een eerdere meta-analyse (Keefe e.a. 1999). Zij concluderen op basis van 20 veelal kleine en niet-gecontroleerde studies tot positieve cognitieve eigenschappen van atypische middelen met (bescheiden) effectgroottes voor de diverse neuropsychologische domeinen, variërend van 0,13 tot 0,43 standaarddeviaties.

De meta-analyse van Woodward e.a. uit 2005 valt uiteen in twee delen. In het eerste deel vergelijken zij de effecten van de atypische middelen clozapine, olanzapine, quetiapine en risperidon en typische middelen in 14 gerandomiseerde onderzoeken. De totaalscore over de gemeten cognitieve domeinen (*Global Cognitive Index*) verschilde tussen typische en atypische middelen ten gunste van de laatste met een effectgrootte van 0,24 standaarddeviaties. Het verschil betrof vooral de geheugenfunctie en de snelheid van informatieverwerking. Wanneer patiënten bij het begin van een onderzoek een typisch middel gebruikten, was de verbetering bij geheugentaken na instelling op een atypisch middel het grootst, mogelijk omdat vervolgens geen anticholinergica nodig waren.

In het tweede deel van de meta-analyse concluderen Woodward e.a. (2005) op basis van 41 studies tot een positief cognitief effect van atypische medicatie met effectgroottes variërend van 0,17 tot 0,46 standaarddeviaties over de verschillende cognitieve domeinen. Dit komt sterk overeen met de bevindingen in de meta-analyse van Harvey en

Keefe (2001). Er werden geen verschillen gevonden tussen de verschillende atypische middelen in de totaalscore.

Lang heeft men aangenomen dat de typische antipsychotica geen effect (noch positief, noch negatief) zouden hebben op het cognitief functioneren, mogelijk met uitzondering van motorische taken en geheugentaken (Mishara & Goldberg 2004). Het verminderd motorisch functioneren is toegeschreven aan de inductie van EPS door typische middelen en de geheugendisfunctie aan anticholinergica die wegens EPS zijn voorgeschreven (Mishara & Goldberg 2004). De meta-analyse van Mishara en Goldberg (2004) richtte zich op 34 studies waarin patiënten met schizofrenie ofwel behandeld werden met typische antipsychotica ofwel geen medicatie of een placebo kregen. Er werd een positief cognitief effect van typische antipsychotica gevonden met een gemiddelde effectgrootte van 0,22 standaarddeviaties, in combinatie met een lichte negatieve invloed op de motoriek. Er was geen verband tussen de kwaliteit van de individuele studies en de effectgrootte en evenmin tussen de gebruikte dosis van het typische middel en de effectgrootte, terwijl er bij hogere doses van typische antipsychotica vaker anticholinergica voorgeschreven zullen worden die vooral geheugenfuncties negatief beïnvloeden (Keefe e.a. 1999; Weiss e.a. 2002).

De meta-analyse van Woodward e.a. (2007) betreft 17 onderzoeken waarin haloperidol vergeleken is met atypische middelen. Daarbij werd gebruikgemaakt van gegevens van de haloperidolarm uit onderzoeken waarin het effect op neurocognitie van haloperidol werd vergeleken met dat van atypische antipsychotica. De bepaling van de effectgrootte van cognitieve verandering door haloperidol en de grootte van leer- en oefeneffecten en het effect van de dosering van haloperidol hierop stonden centraal. Haloperidol verbetert volgens deze meta-analyse het globaal cognitief functioneren met een gemiddelde effectgrootte van 0,18 standaarddeviaties. Voor doses van haloperidol hoger dan 10 mg/dag was de effectgrootte 0,13 en voor doses kleiner dan 10 mg/

dag 0,20 standaarddeviaties. Dit verschil tussen beide doseringen was niet significant. Wel was er sprake van deels verminderd cognitief functioneren bij gebruik van zeer hoge doses haloperidol (> 24 mg/dag). Dit leidde tot de conclusie dat patiënten die een dergelijke hoge dosis ontvangen niet geschikt zijn als vergelijkingsgroep. Voor 4 van de 6 onderzochte neurocognitieve tests kwam de grootte van de verandering door haloperidol overeen met de op basis van de literatuur berekende leer- en oefeneffecten. Echter, voor twee tests die tot het domein van de snelheid van informatieverwerking worden gerekend, lag het effect significant onder het bij leer- en oefeneffecten verwachte niveau. Dit doet een negatief effect op dit domein van haloperidol veronderstellen.

Deze bevindingen lijken erop te wijzen dat gevonden positieve cognitieve effecten van atypische middelen niet zijn toe te schrijven aan het gebruik van hoge doses van het typische referentiemiddel, maar ondersteunen wel de hypothese dat deze effecten geheel of gedeeltelijk kunnen worden verklaard door normale leer- en oefeneffecten.

De meta-analyse van Thornton e.a. (2006) richtte zich op de invloed op het langetermijngeheugen waarbij rekening gehouden werd met leer- en oefeneffecten. Bedoeld wordt een geheugentaak waarbij kort tevoren aangeboden informatie, al of niet na afleiding, wordt teruggevraagd. Zeventien onderzoeken lieten ieder afzonderlijk geen verschil zien, maar als de resultaten werden samengenomen, hadden atypische antipsychotica (met uitzondering van clozapine en mogelijk quetiapine) een gunstiger invloed (een verschilscore van 0,17 standaarddeviaties) op het langetermijngeheugen dan typische. Van de atypische middelen leek risperidon het beste effect op het geheugen te hebben. In deze meta-analyse werd geen verband gevonden tussen hoogte van de dosering en de geheugenfunctie, maar gebruik van anticholinergica had er wel een negatieve invloed op.

RECENT ONDERZOEK

In verscheidene kleinere en middelgrote studies vergeleek men de volgende atypische antipsychotica met elkaar: risperidon en olanzapine (Cuesta e.a. 2009; Gurpegui e.a. 2007), quetiapine en olanzapine (Riedel e.a. 2007; Voruganti e.a. 2007), het niet in Nederland geregistreerde ziprasidon en olanzapine (Harvey e.a. 2006), amisulpride en olanzapine (Wagner e.a. 2005; Mortimer e.a. 2007), aripiprazol en olanzapine (Kern e.a. 2006), quetiapine en risperidon (Zhong e.a. 2006) en ten slotte ziprasidon en clozapine (Harvey e.a. 2008). In deze onderzoeken vond men geen noemenswaardig onderling verschil in het effect op de neurocognitie. Onderzoeken waarin men atypische middelen met elkaar en met een typisch middel vergeleek, vonden geen verschil tussen de atypische middelen risperidon en olanzapine onderling en tussen deze middelen en het typische haloperidol (Crespo-Facorro e.a. 2009). Ook tussen risperidon en haloperidol (Lee e.a. 2007; Remillard e.a. 2005) of tussen risperidon en het typische zuclopentixol (Fagerlund e.a. 2004) vond men geen verschil. Als dat verschil wel werd gevonden, in het voordeel van de atypische middelen, zoals tussen olanzapine en clozapine enerzijds en haloperidol anderzijds (Krakowski e.a. 2008), olanzapine en haloperidol (Lindenmayer e.a. 2007) en sertindol en haloperidol (Gallhofer e.a. 2007), was er sprake van ofwel hoge doses van haloperidol en anticholinergica als comedatie in de haloperidolgroep of van diverse methodologische vraagtekens zoals een kleine onderzochte groep en vele tests.

In een onderzoek naar de effecten van starten met of switchen naar amisulpride op herhaalde neurocognitieve tests (Ahn e.a. 2009) verbeterde de amisulpridegroep weliswaar, maar voor het merendeel minder dan de parallel geteste controlegroep van mensen zonder schizofrenie.

De additie van risperidon of placebo aan clozapine, bij niet goed op clozapine reagerende patiënten, resulteerde in een significant verschil in werkgeheugenscore (Honer e.a. 2006) en in aan-

dacht en verbaal leren (Akdede e.a. 2006) in het voordeel van de placebogroep.

In enkele recent gepubliceerde onderzoeken heeft men geprobeerd rekening te houden met in elk geval drie eerder genoemde methodologische problemen: onvoldoende steekproefgrootte, te korte studieduur en te hoge dosering van het typische antipsychoticum.

Harvey e.a. (2005) onderzochten de effecten op neurocognitie van risperidon en haloperidol in lage dosering (respectievelijk gemiddeld 3,3 en 2,9 mg/dag) bij 359 van 533 geïncludeerde patiënten met een eerste psychose. Zij vonden een verbetering vanaf de aanvang van de studie tot 3 maanden later voor beide middelen op een aantal neurocognitieve tests. Risperidon bleek alleen significant beter dan haloperidol op een samengestelde maat van neurocognitief functioneren.

Een studie bij 263 patiënten die in hun eerste episode verkeerden, liet over langere termijn (1 en 2 jaar) geen verschil zien tussen haloperidol en olanzapine. In beide groepen verbeterde de neurocognitie gelijkmatig (Keefe e.a. 2006a). Ook in een studie bij 414 patiënten met chronische schizofrenie verbeterde de neurocognitie over de loop van een jaar zonder significante verschillen tussen haloperidol, olanzapine en risperidon (Keefe e.a. 2006b). Beide studies werden echter gekenmerkt door hoge percentages uitval, die de interpretatie bemoeilijkten.

Olanzapine, risperidon en quetiapine werden in een langer durende studie (1 jaar) bij 224 van oorspronkelijk 400 patiënten vergeleken. Alle drie de middelen leken een bescheiden verbetering van neurocognitie met zich mee te brengen zonder onderlinge verschillen tussen de drie middelen (Keefe e.a. 2007b).

In de CATIE-studie (Keefe e.a. 2007a), een grote op de klinische praktijk geënte studie bij 817 van de oorspronkelijk geïncludeerde 1460 chronische patiënten met schizofrenie, zijn de atypische middelen olanzapine, risperidon, quetiapine en ziprasidon niet alleen wat betreft effectiviteit vergeleken met het typische antipsychoticum perfenazine, maar ook wat betreft hun effect op neu-

rognitie. In alle groepen verbeterde de neurocognitie licht (Z-scores verbetering van 0,13-0,26), maar was er op de primaire uitkomstmaat van de studie (de samengestelde of *composite score* na 2 maanden) geen verschil tussen de middelen. Er leek zelfs na 18 maanden (secundaire uitkomstmaat) een verschil te bestaan in het voordeel van het typische perfenazine. Gebruik van anticholinergica bleek samen te hangen met cognitieve verslechtering.

In een grote Europese studie (EUFEST; Davidson e.a. 2009) onderzocht men 286 van oorspronkelijk 498 patiënten met een eerste episode van schizofrenie die gerandomiseerd waren ingesteld op haloperidol, olanzapine, quetiapine, amisulpride of ziprasidon. De neurocognitie verbeterde gematigd vanaf de aanvang van het onderzoek tot 6 maanden (voor de samengestelde score gemiddelde Z-scores van 0,35-0,50), maar er werden geen significante verschillen gevonden tussen de middelen onderling.

De eerste conclusie van dit recente onderzoek naar de effecten van antipsychotica op neurocognitie is dat serotonerge blokkade niet nodig is voor cognitieve verbetering, zoals blijkt uit de studies met amisulpride, een middel zonder serotonerg werkingsmechanisme. Verder concluderen we dat er geen verschil is tussen dopamineantagonisme of partieel agonisme, zoals blijkt uit de studies met aripiprazol. Ook kunnen we concluderen dat de atypische middelen onderling niet verschillen en niet beter zijn dan laag gedoseerde typische middelen.

DISCUSSIE

Ondanks meer dan tien jaar onderzoek zijn de boeken over de effecten van antipsychotica op neurocognitie nog niet gesloten. De beschikbare meta-analyses lijken erop te wijzen dat atypische antipsychotica positieve cognitieve effecten hebben. Op grond van de meta-analyses van Woodward e.a. (2007) en Mishara en Goldberg (2004) lijkt het aannemelijk dat ook typische middelen zekere positieve cognitieve effecten hebben. Dezelfde

meta-analyses laten echter ook zien dat typische middelen een subtiel, mogelijk dosisafhankelijk, negatief effect op (bepaalde domeinen van) de neurocognitie kunnen hebben. Het voordeel van het atypische middel bij vergelijkende studies zou dan kunnen berusten op een ontbrekend of minder negatief effect in vergelijking met het typische middel. De resultaten van recente kleinere studies en vooral de grote CATIE- en EUFEST-studies wijzen erop dat er geen verschillen zijn tussen atypische middelen onderling en tussen atypische middelen en laag gedoseerde typische middelen in hun effect op neurocognitie. Over het negatieve effect op neurocognitie van comedatie zoals anticholinergica en benzodiazepines bestaat echter geen twijfel.

Waarschijnlijk van het meeste belang is het besef dat de gevonden mogelijke positieve cognitieve effecten van antipsychotica zeer bescheiden zijn en dat eventuele verschillen tussen de twee types antipsychotica eveneens bescheiden zullen zijn, zeker als men ze afzet tegen de ernst van de neurocognitieve stoornissen van de patiënten. Voor de praktijk zijn daarom voorsnog eventuele verschillen in beïnvloeding van de neurocognitie geen keuzecriterium.

Dat maakt tevens duidelijk dat het noodzakelijk is om andere manieren te vinden om de neurocognitie te verbeteren. Voor zover dat geneesmiddelenonderzoek betreft, pleiten enige auteurs (Carpenter & Koenig 2008) voor een andere aanpak. Zij betogen dat alle bekende antipsychotica (met uitzondering van aripiprazol) dopamine-2-antagonisten zijn, dat deze wel antipsychotisch maar nauwelijks of niet pro-cognitief werken en dat het dus nodig is naar andere werkingsmechanismen te zoeken. De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen zou specifiek op domeinen binnen het schizofreniesyndroom moeten worden gericht zoals negatieve symptomen en neurocognitie en niet op de antipsychotische werking. Deze auteurs voorzien dat in de toekomst vaker comedatie zal worden voorgeschreven met voor elk geneesmiddel een verschillend werkingsmechanisme en doeldomein van schizofrenie.

LITERATUUR

- Ahn YM, Lee KY, Kim C-E, Kim J-J, Kang D-Y, Jun T-Y, e.a. Changes in neurocognitive function in patients with schizophrenia after starting or switching to amisulpride in comparison with the normal controls. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 117-23.
- Akdede BBK, Yagcioglu AEA, Alptekin K, Turgut TI, Tümüklü M, Yaziki MK, e.a. A double-blind study of combination of clozapine with risperidone in patients with schizophrenia: effects on cognition. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1912-9.
- Aleman A, Hijman R, de Haan EHF, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1358-66.
- Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crow SF. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol* 2004; 19: 437-54.
- Bowie CR, Leung WW, Reichenberg A, McClure MM, Patterson TL, Heaton RK, e.a. Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 505-11.
- Buchanan RW, Davis M, Goff D, Green MF, Keefe RS, Leon AC, e.a. A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005; 31: 5-19.
- Carpenter WT, Gold JM. Another view of therapy for cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 969-72.
- Carpenter WT, Koenig JI. The evolution of drug development in schizophrenia: past issues and future opportunities. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 2061-79.
- Crespo-Facorro B, Rodriguez-Sanchez JM, Perez-Iglesias R, Mata I, Ayesa R, Ramirez-Bonilla M, e.a. Neurocognitive effectiveness of haloperidol, risperidone, and olanzapine in first-episode psychosis: a randomized, controlled 1-year follow-up comparison. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 717-29.
- Cuesta M, Garcia de Leon E, Campos MS, Peralta V. Cognitive effectiveness of olanzapine and risperidone in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 439-45.
- Davidson M, Galderisi S, Weise M, Werbeloff N, Fleischhacker WW, Keefe RS, e.a. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry* 2009; 166: 675-82.
- Fagerlund B, Mackeprang T, Gade A, Hemmingsen R, Glenthøj BY. Effects of low-dose risperidone and low-dose zuclopentixol on cognitive functions in first-episode drug-naïve schizophrenic patients. *CNS Spectr* 2004; 9: 364-74.
- Gallhofer B, Jaanson P, Mittoux A, Tanghøj P, Lis S, Krieger S. Course of recovery of cognitive impairment in patients with schizophrenia: a randomised double-blind study comparing sertindole and haloperidol. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 1-12.
- Goldberg TE, Goldman RS, Burdick KE, Malhotra AK, Lencz T, Patel RC, e.a. Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia. Is it a practice effect? *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1115-22.
- Gonzalez-Blanch C, Perez-Iglesias R, Pardo-Garcia G, Rodriguez-Sanchez JM, Martinez-Garcia O, Vazquez-Barquero JL, e.a. Prognostic value of cognitive functioning for global functional recovery in first-episode schizophrenia. *Psychol Med* 2009; Epub Ahead of print. doi:10.1017/S0033291709991267
- Green MF, Kern, RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 2004; 72: 41-51.
- Gurpegui M, Alvarez E, Bousono M, Ciudad A, Gomez JC, Olivares JM. Effect of olanzapine or risperidone treatment on some cognitive functions in a one-year follow-up of schizophrenia outpatients with prominent negative symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17: 725-34.
- Harvey PD, Keefe RSE. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 176-84.
- Harvey PD, Rabinowitz J, Eerdeken M, Davidson M. Treatment of cognitive impairment in early psychosis: a comparison of risperidone and haloperidol in a large long-term trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1888-95.
- Harvey PD, Bowie CR, Loebel A. Neuropsychological normalization with long-term atypical antipsychotic treatment: results of a six-month randomized, double-blind comparison of ziprasidone vs. olanzapine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 54-63.
- Harvey PD, Sacchetti E, Galluzzo A, Romeo F, Gorini B, Bilder RM, e.a. A randomized double-blind comparison of ziprasidone vs. clozapine for cognition in patients with schizophrenia selected for resistance or intolerance to previous treatment. *Schizophr Res* 2008; 105: 138-43.
- Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998; 12: 426-45.
- Holthausen EAE, Wiersma D, Cahn W, Kahn RS, Digmans PM,

- Schene AH e.a. Predictive value of cognition for different domains of outcome in recent-onset schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007; 149: 71-80.
- Honer WG, Thornton AE, Chen EYH, Chan RCK, Wong JOY, Bergmann A, e.a. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 2006; 354: 472-82.
- Jann MW. Implications for atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: neurocognition effects and a neuroprotective hypothesis. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1759-83.
- Keefe RS. Cognitive deficits in patients with schizophrenia: effects and treatment. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(suppl. 14): 8-13.
- Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999; 25: 201-22.
- Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, e.a. Long-term neurocognitive effects of olanzapine or low-dose haloperidol in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry* 2006a; 59: 97-105.
- Keefe RS, Young CA, Rock SL, Purdon SE, Gold JM, Breier A. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006b; 81: 1-15.
- Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM e.a. Neurocognitive effects of antipsychotic medication in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Arch Gen Psychiatry* 2007a; 64: 633-47.
- Keefe RS, Sweeney JA, Gu H, Hamer RM, Perkins DO, McEvoy JP e.a. Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 2007b; 164: 1061-71.
- Kern RS, Green MF, Cornblatt BA, Owen JR, McQuade RD, Carson WH, e.a. The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology* 2006; 187: 312-20.
- Krakowski M, Czobor P, Nolan KA. Atypical antipsychotics, neurocognitive deficits, and aggression in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 485-93.
- Lee S-M, Chou Y-H, Li M-H, Wan F-J, Yen M-H. Effects of antipsychotics on cognitive performance in drug-naive schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 1101-7.
- Lindenmayer J-P, Khan A, Iskander A, Abad MT, Parker B. A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 368-79.
- Meshulam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2009; 23: 315-36.
- Milev P, Ho B-C, Arndt S, Andreasen NC. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 495-506.
- Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, Vinogradov S. Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 116-24.
- Mishara AL, Goldberg TE. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 1013-22.
- Mortimer AM, Joyce E, Balasubramaniam K, Choudhary PC, Saleem PT. Treatment with amisulpride and olanzapine improve neuropsychological function in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2007; 22: 445-54.
- Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, e.a. The MATRICS consensus cognitive battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 203-13.
- Remillard S, Pourcher E, Cohen H. The effect of neuroleptic treatments on executive function and symptomatology in schizophrenia: a 1-year follow up study. *Schizophr Res* 2005; 80: 99-106
- Riedel M, Müller N, Spellmann I, Engel RR, Musil R, Valdevit R, e.a. Efficacy of olanzapine versus quetiapine on cognitive dysfunctions in patients with an acute episode of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 257: 402-12.
- Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 473-9.
- Terry AV, Gearhart DA, Warner S, Hohnadel EJ, Middlemore M-L, Zhang G, e.a. Protracted effects of chronic oral haloperidol and risperidone on nerve growth factor, cholinergic neurons, and spatial reference learning in rats. *Neuroscience* 2007; 150: 413-24.
- Thornton AE, Van Snellenberg JX, Sepehry AA, Honer WG. The impact of atypical antipsychotic medications on long-term memory dysfunction in schizophrenia spectrum disorder: a

quantitative review. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 335-46.

Velligan DI, Bow-Thomas CC, Mahurin RK, Miller AL, Halgunseth LC.

Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in schizophrenia? *J Nerv Ment Dis* 2000; 188: 518-24.

Voruganti LP, Awad AG, Parker G, Forrest C, Usmani Y, Fernando

MLD, e.a. Cognition, functioning and quality of life in schizophrenia treatment: results of a one-year randomized controlled trial of olanzapine and quetiapine. *Schizophr Res* 2007; 96: 146-55.

Wagner M, Quednow BB, Westheide J, Schlaepfer TE, Maier W, Kühn

K-U. Cognitive improvement in schizophrenic patients does not require a serotonergic mechanism: randomized controlled trial of olanzapine vs amisulpride. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 381-90.

Weiss EM, Bilder RM, Fleischhacker WW. The effects of second-

generation antipsychotics on cognitive functioning and psychosocial outcome in schizophrenia. *Psychopharmacology* 2002; 162: 11-7.

Werkgroep Schizofrenie. Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie.

Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO & Trimbos-instituut 2005. <http://www.ggzrichtlijnen.nl>

Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of

neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 457-72.

Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of

cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: dose effects and comparison to practice effects. *Schizophr Res* 2007; 89: 211-24.

Zhong KX, Sweitzer DE, Hamer RM, Lieberman JA. Comparison of

quetiapine and risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, flexible-dose, 8-week study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1093-103.

AUTEURS

G. FABER is psychiater en A-opleider, Yulius te Dordrecht.

A.R. VAN GOOL is psychiater en directeur Yulius Academie te Dordrecht.

H.G.O.M. SMID is experimenteel psycholoog, UMC te Groningen.

D. WIERSMA is socioloog en hoogleraar klinische epidemiologie van psychiatrische stoornissen, UMC te Groningen.

R.J. VAN DEN BOSCH is psychiater en hoogleraar Psychiatrie, UMC te Groningen.

Correspondentieadres: G. Faber, Yulius, Hellingeng 21, 3311 GZ Dordrecht.

E-mail: g.faber@yulius.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 30-6-2010.

SUMMARY

Typical and atypical antipsychotics: Is there a difference in their influence on neurocognition? – G. Faber, A.R. Van Gool, H.G.O.M. Smid, D. Wiersma, R.J. van den Bosch –

BACKGROUND Neurocognitive dysfunction is a core feature of schizophrenia and is related to the functional outcome of the illness. It has been suggested that the so-called atypical antipsychotics may have a more favourable influence on neurocognition than the older, typical antipsychotics and thus also on the functional outcome.

AIM To review the recent scientific literature concerning the effects of antipsychotics on neurocognition.

METHOD The literature was reviewed systematically via the most important databases.

RESULTS Meta-analyses suggest that atypical antipsychotics have moderate, positive effects on neurocognition and in that respect are more beneficial than typical antipsychotics. Recent studies, however, challenge this finding.

CONCLUSION The reported positive, cognitive effects of atypical antipsychotics are slight, particularly compared to the severity of neurocognitive dysfunction found in schizophrenia. In clinical practice there seem to be no convincing reason for attaching much weight to any differential effects that typical or atypical antipsychotics may have on neurocognition.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)2, 107-117]

KEY WORDS antipsychotics, neurocognition, schizophrenia