

Antipsychotica rationeel voorschrijven: de echte wereld als relevante informatiebron

J.J. Luykx

Wat is het beste antipsychoticum wanneer een patiënt recreatief drugs gebruikt? Wanneer kun je antipsychotica het beste stoppen? Is er rationale voor het voorschrijven van twee antipsychotica aan patiënten met een psychotische stoornis? Wat doe je als het laatste redmiddel, clozapine, onvoldoende werkt of wordt gestopt? Met dergelijke voor de patiënt relevante vragen worden klinici die patiënten met een psychotische stoornis behandelen regelmatig geconfronteerd.

Wat doe je als clinicus wanneer deze vragen tijdens een behandeltraject rijzen? De meeste klinici varen deels op eigen ervaring, deels op richtlijnen, deels op recente literatuur en deels op farmacologische principes. Bij recente literatuur wordt vaak aan gerandomiseerde klinische trials (RCT's) gedacht. Richtlijnen zijn grotendeels op dergelijke RCT's gebaseerd. Toch is de RCT niet de enige onderzoeksvorm die kan bijdragen aan het ophelderen van relevante vraagstukken. De laatste jaren zijn verschillende studies uit de echte wereld gepubliceerd die van waarde zijn voor de klinische behandelpraktijk op gebied van psychose.

In deze bijdrage ga ik kort in op het principe van echtewereldstudies (*real-world studies*) en bespreek ik de toegevoegde waarde en de beperkingen hiervan. Dan geef ik enkele voorbeelden van resultaten uit echtewereldstudies over de behandeling van psychotische stoornissen. Ik sluit af met een blik op de toekomst aangaande diverse onderzoeksvormen voor dit vakgebied en hoe echtewereldstudies hierin mogelijk een rol zullen spelen. Ik betoog dat echtewereldstudies dankzij hun inclusieve karakter kunnen bijdragen aan meer gepersonaliseerde behandeling, maar dat ze niet voldoende zijn om alle onduidelijkheden in de behandeling van psychotische stoornissen op te lossen.

Wat zijn echtewereldstudies?

Echtewereldstudies zijn analyses van reeds verzamelde data uit de dagelijkse praktijk. Belangrijk is dat alle patiënten met bepaalde aandoeningen kunnen worden geselecteerd en niet worden gerandomiseerd. Voorbeelden van locaties van echtewereldstudies voor de psychiatrie zijn de Scandinavische cohortstudies. In deze observationele studies kunnen alle patiënten die behandeld zijn in gezondheidscentra in deze landen worden geselecteerd en opgevolgd gedurende vele jaren. Niet

AUTEUR

Jurjen J. Luykx, psychiater, hoofdopleider en onderzoeker, GGNet, Warnsveld en afd. Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Utrecht en Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+).

Correspondentie

Dr. Jurjen J. Luykx (j.luykx@umcutrecht.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 19-1-2022.

alleen de Scandinavische registers zijn geschikt voor echtewereldstudies. In Nederland zijn voorschrijfgeregisters van apotheken die een afspiegeling vormen van de bevolking beschikbaar in de 'InterActie' Drug Database (www.iadb.nl). Data uit dit register vormden de basis voor 25 proefschriften en thans wordt een koppeling met Lifelines (www.lifelines.nl) gemaakt.

Verschillen tussen echtewereldstudies en RCT's staan in [tabel 1](#). Echtewereldstudies zijn niet hetzelfde als cohortstudies: voor deze laatste kan gelden dat deelnemers geen afspiegeling vormen van de maatschappij. Zo is voor één van de grootste cohorten ter wereld, de UK Biobank, aangetoond dat *healthy-volunteer* bias een grote rol speelt: deelnemers aan deze doorlopende studie zijn gezonder en gebruiken minder alcohol en drugs dan de algemene populatie (Fry e.a. 2017). Voor NEMESIS-2, een Nederlandse cohortstudie, geldt wel redelijk goede representatie van de Nederlandse bevolking, behalve voor bepaalde niet-westerse migranten (de Graaf e.a. 2010).

Ook laat onderzoek voor antidepressiva zien dat trial-specifieke factoren (zoals frequentere visites dan in de dagelijkse praktijk) kunnen resulteren in beperkte generaliseerbaarheid van resultaten (Rutherford e.a. 2013). In het algemeen staat de externe validiteit van RCT's bovendien ter discussie (Rothwell 2005). Echtewereldstudies zijn gebaseerd op registers en men rekruteert

Tabel 1. Verschillen tussen echtwereldstudies en RCT's

Variabele	RCT's	Echtwereldstudies
Doelstelling	<i>Efficacy</i> (effectiviteit in trialsetting, meestal symptomen en remissie/respons)	<i>Effectiveness</i> (effectiviteit in de echte wereld, meestal heropname/mortaliteit)
Setting	Experimenteel	Echte wereld
Interventie	Gecontroleerd	Variabel
Studiepopulatie*	Meestal (vrij) homogeen	Heterogeen
Interventie en comparator	Vooraf vastgesteld (beperkt tot interventie van keuze en bijv. placebo)	Kunnen achteraf gekozen worden (vele vergelijkingen mogelijk)
Behandelend artsen	Beperkt aantal	Velen (bijv. allen werkzaam in een bepaald vakgebied in een land)
Follow-up	Vooraf vastgesteld (meestal relatief kort, 6-9 maanden)	Kan achteraf gekozen worden (meestal langer)
Preregistratie van studieprotocol**	Verplicht	Niet verplicht
Statistische modellen	Interventie vergeleken met comparator (tussen personen) of alleen voor korte duur binnen personen (bijv. in een gekruiste opzet)	Analyses zowel tussen personen als binnen personen over langere tijd mogelijk

*Deze homogeniteit vs. heterogeniteit betreft bijv. comorbiditeit en drugsgebruik, variabelen die vaak exclusiecriteria zijn in klinische trials, maar in de echte wereld niet.

**Publiceren van het onderzoeksprotocol met de primaire en secundaire uitkomstmaten voor de start, bijv. op www.clinicaltrials.gov en <https://eudract.ema.europa.eu/>. Het gaat niet om medisch-ethische toestemming; die is vereist voor zowel RCT's als echtwereldstudies.

teert geen participanten ervoor, reden waarom ze in principe representatief zijn voor de algemene populatie.

Voor- en nadelen van echtwereldstudies

Voordelen van echtwereldstudies zijn de grote patiëntenaantallen en het gebrek aan exclusiecriteria. Inmiddels vonden wij dat slechts 20% van de patiënten met een psychotische stoornis door RCT's wordt vertegenwoordigd omdat 80% van dergelijke patiënten in de echte wereld ten minste aan één RCT-exclusie criterium voldoet (Taipale e.a. 2022). Opvallend is dat we in deze analyses vonden dat de uitkomsten voor patiënten die voldoen aan exclusiecriteria slechter zijn dan voor patiënten die passen in het plaatje van de typische RCT. Vertaling van bevindingen uit RCT's naar de klinische praktijk is daarom uitdagend: zo is het door deze bevinding bijv. onduidelijk geworden of vier op de vijf patiënten uit de spreekkamer de effectmaten halen van antipsychotica die in RCT's worden gerapporteerd. Denk hierbij bijvoorbeeld aan patiënten met een psychotische stoornis die cannabis gebruiken, een niet onaanzienlijk aantal. In de meeste RCT's heeft men deze patiënten uitgesloten en daarom is het lastig om de effectmaten die in RCT's zijn gevonden naar de patiënt die voor u zit te vertalen. Hetzelfde geldt voor patiënten met suïcidaleiteit, voor ouderen en voor hen met somatische comorbiditeit.

In echtwereldstudies kun je ervoor zorgen dat dergelijke patiënten 'gewoon meedoen' aan de studie en zijn de bevindingen dus meer inclusief en van toepassing op de dagelijkse patiëntenpopulatie.

Hoe zit het dan met bias en andere mogelijke nadelen aan echtwereldstudies? Vrij van nadelen zijn echtwereldstudies niet. Zo is het denkbaar dat bijv. patiënten met een ernstiger ziektebeloop andere medicatie krijgen voorgeschreven waardoor *confounding by indication* optreedt. Door een 'binnen-personenopzet' (*within-subject design*) wordt selectiebias door *time-invariant* factoren (genetica en initiële ziektelast) verminderd: in de loop der tijd vormt een patiënt op een bepaald antipsychoticum zijn/haar eigen controle voor een ander moment in de tijd waarop een ander antipsychoticum wordt voorgeschreven.

Echter, het risico op protopathische bias (*reverse causality*) kan in echtwereldstudies nooit helemaal worden weggenomen. Wanneer bijvoorbeeld iemand wegens pijn een NSAID neemt en die pijn blijkt later een teken van hartfalen te zijn kan het zijn dat de NSAID met optreden van hartfalen geassocieerd wordt in analyses van data uit de echte wereld. Zo kan abusievelijk de link tussen NSAID's en hartfalen worden gelegd. Oorzaak en gevolg zijn dan dus omgedraaid, een valkuil wanneer het gaat om data-interpretatie van echtwereldstudies. Een ander belangrijk voordeel van echtwereldstudies is de langdurige follow-up: daar waar in RCT's van antipsychotica de follow-up gemiddeld 6 tot 9 maanden is, bedraagt deze in echtwereldstudies meestal meerdere jaren. Een keerzijde is dat tijdens follow-up alleen harde uitkomstmaten worden gemeten, zoals (her)opname en sterfte. Fijnmazige uitkomsten zoals kwaliteit van leven zijn moeilijk te meten en worden daarom vooralsnog niet geanalyseerd in echtwereldstudies.

Ten slotte worden analyses van een echtewereldstudie meestal niet vooraf geregistreerd, terwijl het voor RCT's verplicht is om vele details, zoals primaire en secundaire uitkomstmaten, vooraf vast te leggen, bijv. op www.clinicaltrials.gov en <https://eudract.ema.europa.eu/>. Onlangs registreerden wij een echtewereldstudie wel vooraf (<https://osf.io/zrbw7>). Mijn visie is dat dit voor echtewereldstudies ook verplicht moet zijn om de kans op *winner's curse* en bevindingen die in de lade blijven liggen, te beperken.

Bevindingen van echtewereldstudies naar psychotische stoornissen

Middels echtewereldstudies kan men allerlei verbanden aantonen, zoals het recent aangetoonde risico op borstkanker bij langdurig gebruik van prolactineverhogende antipsychotica (Taipale e.a. 2021) en de prevalenties van middelenmisbruik bij schizofrenie (Lahteenpää e.a. 2021). Ik concentreer me in deze bijdrage echter op voorbeelden aangaande de behandeling van psychotische stoornissen: bijv. de klinische kwesties uit de inleiding, vooral gebaseerd op resultaten uit Zweedse en Finse cohortstudies. Ik heb daarvoor gezocht naar recente studies over antipsychotica uitgevoerd in de echte wereld. Mijn doel is echter geen systematisch overzicht te bieden van deze studies; ik beoog de tekst middels voorbeelden voor de clinicus practicus invoelbaar te maken.

Veel patiënten met een psychotische stoornis gebruiken recreatief drugs. Welk antipsychoticum kan men hun het beste voorschrijven? Zoals aangegeven, zult u in de meeste RCT's hierop geen antwoord vinden wegens exclusiecriteria. Ook hebben RCT's niet de aantallen om verschillende drugs en alcohol apart te onderzoeken. Met Finse en Zweedse onderzoekers vonden we dat clozapine op verschillende uitkomstmaten, variërend van heropname op een psychiatrische afdeling tot nieuw middelenmisbruik, het beste werkt (Luykx/Lähteenpää e.a., *under review*).

Echtewereldstudies geven ook antwoord op de vraag of en wanneer we antipsychotica veilig kunnen stoppen: na een eerste psychose zijn dosisreductie en eventueel stoppen mogelijk, maar bij patiënten die voldoen aan de criteria voor schizofrenie is stoppen geassocieerd met hogere kans op terugval (Luykx & Tiihonen 2021). Verder vragen clinici zich soms af of er rationale is voor het gelijktijdig voorschrijven van verschillende antipsychotica. Een grote echtewereldstudie (n = 62.000) toont aan dat polytherapie met antipsychotica (vooral de combinatie clozapine met aripiprazol) consistent geassocieerd is met betere uitkomsten dan monotherapie, zowel op het gebied van effectiviteit als bijwerkingen (Tiihonen e.a. 2019). Dit is een belangrijke bevinding omdat richtlijnen nog steeds polyfarmacie van antipsychotica ontraden.

Ten slotte krijg ik tijdens second opinions regelmatig de vraag wat te doen als clozapine onvoldoende werkt. In een andere studie met de Finse en Zweedse regis-

ters keken wij specifiek naar patiënten die stopten met clozapine om welke reden dan ook: opvallend was dat herstarten met clozapine de beste uitkomsten gaf, in mono- zowel als polytherapie (Luykx e.a. 2020). Deze bevinding valideerden we in de Nederlandse IADB, waarbij we vaststelden dat herstart met clozapine geassocieerd is met de minste antipsychoticawijzigingen in deze patiëntengroep, een belangrijke indicator voor effectiviteit van antipsychotica (Stam e.a. 2020).

Samengevat: de opbrengst van echtewereldstudies kan zijn dat u als clinicus practicus meer te weten komt over de beste behandeling voor de patiënt die voor u zit in de spreekkamer, zoals bijvoorbeeld voor de patiënt met gevoeligheid voor psychose en voor middelenmisbruik. Echtewereldstudies kunnen echter nooit alle antwoorden geven en daarom is een blik op de toekomst nodig om te ontdekken hoe we bewijs uit verschillende hoeken kunnen combineren om die gepersonaliseerde behandeling steeds meer mogelijk te maken.

Toekomst: beste weging van bewijs

Hoe komen we tot de beste weging van het bewijs over de effectiviteit van antipsychotica en tot beter naar de praktijk vertaaltbare uitkomsten van studies naar de effecten van antipsychotica? Het antwoord is niet de ene studieopzet of de andere, maar wat mij betreft triangulatie (Heale & Forbes 2013) van resultaten uit verschillende onderzoeksopzetten om zo tot synthese van de data te komen. Triangulatie betekent bewijs uit verschillende soorten onderzoek samennemen en wegen voor eenzelfde vraag. Hoe een dergelijk model er voor RCT's en echtewereldstudies uit moet zien, is nog onduidelijk. Een mogelijkheid kan zijn om effectmaten uit beide typen studies voor verschillende uitkomsten te combineren in een gewogen, meta-analytische maat.

Neem als voorbeeld de effectiviteit van clozapine. Dit middel is zowel in de recentste meta-analyse van RCT's (Huhn e.a. 2019) als in verschillende echtewereldstudies, steeds weer het effectiefste antipsychoticum gebleken. Het kan interessant zijn te onderzoeken of een dergelijke rangschikking van effectieve middelen identiek blijft als effectmaten uit RCT's en echtewereldstudies worden samengenomen en geanalyseerd. Voor tal van meer specifieke klinische situaties, zoals bij welke patiënten welk antipsychoticum het beste werkt, zal triangulatie van bewijs vermoedelijk ook mogelijk zijn. Zo kunnen arts en patiënt in gedeelde besluitvorming samen gepersonaliseerde psychiatrie realiseren en bepalen welke strategie (dosisverandering, stoppen, switchen of additie) zij voor gegeven klinische situaties willen volgen.

Echtewereldstudies zijn echter niet voldoende om gepersonaliseerde zorg in de behandeling van psychose te bewerkstelligen. De komende jaren kunnen we beter toepasbare antwoorden voor de klinische praktijk verwachten uit inclusievere RCT's, waar de afgelopen jaren al mee is begonnen. Zo zijn in de EULAST-trial (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02146547>) recre-

atief drugsgebruik en suïcidaliteit geen exclusiecriteria meer. Beter toepasbare antwoorden verwacht ik van trials gericht op specifieke patiëntenpopulaties (zoals ouderen), pragmatische trials (Grootens & Sommer 2021) en meer echtewereldstudies naar bepaalde patiëntengroepen en klinische situaties.

Zo zal niet de ene of de andere onderzoeksvorm prevaleren voor de klinische praktijk, maar zullen trial- én echtewereldbevindingen en wellicht resultaten uit andere onderzoeksmethoden hun weg naar richtlijnen gaan vinden.

LITERATUUR

- Fry A, Littlejohns TJ, Sudlow C, e.a. Comparison of sociodemographic and health-related characteristics of uk biobank participants with those of the general population. *Am J Epidemiol* 2017; 186: 1026-34.
- Graaf R de, Ten Have M, van Dorsselaer S. The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2 (NEMESIS-2): Design and methods. *Int J Methods Psychiatr Res* 2010; 19: 125-41.
- Grootens KP, Sommer IE. Redesigning phase 3 and 4 trials to adopt shared decision making. *Lancet Psychiatry* epub. 2021/10/22.
- Heale R, Forbes D. Understanding triangulation in research. *Evid Based Nurs* 2013; 16: 98.
- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, 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.
- Lahtenvuo M, Batalla A, Luykx JJ, e.a. Morbidity and mortality in schizophrenia with comorbid substance use disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2021; 144: 42-9.
- Luykx JJ, Stam N, Tanskanen A, e.a. In the aftermath of clozapine discontinuation: Comparative effectiveness and safety of antipsychotics in patients with schizophrenia who discontinue clozapine. *Br J Psychiatry* 2020; 217: 498-505.
- Luykx JJ, Tiihonen J. Antipsychotic discontinuation: Mind the patient and the real-world evidence. *Lancet Psychiatry* 2021; 8: 555-7.
- Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: 'to whom do the results of this trial apply?' *Lancet* 2005; 365: 82-93.
- Rutherford BR, Cooper TM, Persaud A, e.a. Less is more in antidepressant clinical trials: a meta-analysis of the effect of visit frequency on treatment response and dropout. *J Clin Psych* 2013; 7: 703-15.
- Stam N, Taipale H, Tanskanen A, e.a. Persistence of antipsychotic use after clozapine discontinuation: A real-world study across antipsychotics. *Clin Transl Sci* 2020; 13: 1170-7.
- Taipale H, Schneider-Thoma J, Pinzón-Espinoza J, e.a. Real-world representation and outcomes of individuals with schizophrenia not eligible for RCTs. *JAMA Psychiatry* 2022; doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.3990.
- Taipale H, Solmi M, Lahtenvuo M, e.a. Antipsychotic use and risk of breast cancer in women with schizophrenia: A nationwide nested case-control study in finland. *Lancet Psychiatry* 2021; 8: 883-91.
- Tiihonen J, Taipale H, Mehtala J, e.a. Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 499-507.