

Wanneer kunnen antipsychotica gestaakt worden bij patiënten met de ziekte van Alzheimer?

Verschijselen van psychose, agitatie en agressie kunnen in het beloop van de ziekte van Alzheimer veel lijden bij patiënt en verzorgers veroorzaken. Behandeling met antipsychotica is in dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek werkzaam gebleken. Voor haloperidol, risperidon, olanzapine en aripiprazol zijn optimale doses vastgesteld. De behandeling met deze middelen gaat echter vaak gepaard met bijwerkingen en in sommige studies met een tot 1,7 maal verhoogd sterfterisico. Het risico op recidief van de verschijselen na staken van het antipsychoticum was tot nu methodologisch niet goed onderzocht.

Devanand e.a. (2012) formuleerden als primaire respectievelijk secundaire onderzoekshypothese dat staken van risperidon 16 danwel 32 weken na start van de behandeling bij eerder gebleken duurzame respons tot een verhoogd risico op recidief leidt gedurende de volgende 16 weken.

Zij includeerden 180 patiënten met de ziekte van Alzheimer gecompliceerd door agitatie/agressie of psychotische verschijselen, gedefinieerd als een score op 'Neuropsychiatric Inventory' (NPI) van 4 of meer op minstens een van de betreffende subscores. Deze patiënten werden gedurende 16 weken behandeld met risperidon (gemiddeld 0,97 mg/dag). Van deze groep vielen er 53 uit vanwege non-respons en/of bijwerkingen. 112 patiënten vertoonden een respons, gedefinieerd als: $\geq 30\%$ reductie van de som van de NPI-subschalen en een score van 1 of 2 op de 'Clinical Global Impression of Change' (CGI-C-schaal). Van hen werden 110 patiënten gerandomiseerd in drie groepen: voortzetting van risperidonbehandeling gedurende 32 weken (groep 1), voortzetting van de risperidonbehandeling gedurende 16 weken gevolgd door 16 weken placebo (groep 2), of placebo gedurende 32 weken (groep 3). De primaire uitkomstmaat was de tijd tot recidief van agitatie/agressie of psychoti-

sche verschijselen, gedefinieerd als een toename van de NPI-somscore met $> 30\%$ of ten minste 5 punten plus een score van 6 of 7 op de CGI-C.

Gedurende de eerste 16 weken bleek groep 3 in vergelijking met groep 1 en 2 een bijna dubbel zo groot risico op recidief te hebben (hazardratio 1,94; 95%-BI: 1,09-3,45). Gedurende de volgende 16 weken vertoonde groep 2 zelfs een meer dan 4 keer zo groot risico dan groep 1 (hazardratio 4,88; 95%-BI: 1,08-21,98). De hoogte van de NPI-score en de aanwezigheid van psychose bleken niet voorspellend voor het recidiefrisico. Evenmin werden er verschillen gevonden qua bijwerkingen of overlijden.

De studie toont aan dat patiënten met ziekte van Alzheimer en agitatie/agressie of psychotische verschijselen die een voortgezette respons vertoonden op behandeling met risperidon een significant verhoogd recidiefrisico hadden gedurende de volgende 16 weken als het middel na 16 of 32 weken gestaakt werd. Tegelijkertijd bleek het positieve effect van risperidonbehandeling beperkt omdat bijna een derde van de behandelde patiënten geen respons toonde of uitviel vanwege bijwerkingen en aan het eind van het onderzoek de groepen niet meer verschilden in het percentage patiënten zonder recidief (10 van 32 patiënten bij voortgezette behandeling met risperidon en 24 van 78 patiënten met placebo).

De studie is methodologisch goed opgezet om de primaire onderzoeksvraag te beantwoorden. Wel is het aantal studiedeelnemers te laag om verschillen in bijwerkingen en sterfte tussen de groepen tijdens de randomisatiefase vast te stellen of voorspellende factoren voor een recidief na staken van risperidon te identificeren.

Het huidige Amerikaanse advies luidt om bij patiënten met de ziekte van Alzheimer die met succes behandeld worden met antipsychotica de therapie na 3 tot 6 maanden te staken. Het besproken onderzoek toont aan dat risperidon bij deze patiëntengroep tot 48 weken na aanvang van de behandeling effectief blijft. Het onderzoek geeft geen antwoord op de vraag of voortzetting daarna zinvol is.

LITERATUUR

Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK, Andrews HF, Sultzer DL, de la Pena D, e.a. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1497-507.

AUTEURS

HYLKE STOKVIS, arts in opleiding tot klinisch geriater, divisie Ouderen- en Ziekenhuispsychiatrie, GGZ Noord-Holland-Noord, locatie Medisch Centrum Alkmaar.

F. M. (MARIJN) BOS, ouderenpsychiater, divisie Ouderen- en Ziekenhuispsychiatrie, GGZ Noord-Holland-Noord, locatie Medisch Centrum Alkmaar.

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

Correspondentieadres: dr. P.F.J. Schulte, Oude Hoeverweg 10, 1816 BT Alkmaar.

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

Strijdige belangen: dr. P.F.J. Schulte heeft in de afgelopen 5 jaar van de farmaceutische bedrijven Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly en Lundbeck een gedeeltelijke terugbetaling voor het bijwonen van een symposium en/of honoraria ontvangen voor lezingen gehouden op wetenschappelijke bijeenkomsten.

Additie lage dosering lithium bij patiënten met een bipolaire stoornis

De bipolaire stoornis is een complexe aandoening met zich herhalende stemmingsepisoden, waarbij farmacotherapie een belangrijke rol speelt. Hoewel er in de loop der jaren meerdere middelen geregistreerd zijn, blijft lithium een belangrijke plaats innemen in de huidige richtlijnen. In de praktijk wordt regelmatig gebruikgemaakt van lage doseringen lithium, waarbij wordt aangenomen dat het effect synergistisch is met comedicaatie. Echter, gedegen onderzoek naar de effectiviteit van deze aanpak ontbrak.

Recent verscheen een open gerandomiseerde, Amerikaanse studie die de effectiviteit van de toevoeging van een lage dosering lithium onderzocht bij patiënten met een actuele stemmingsepisode

in het kader van een bipolaire stoornis (Nierenberg e.a. 2013). In totaal 283 volwassen ambulante patiënten met een bipolaire I- of II-stoornis en een actuele stemmingsepisode werden gerandomiseerd in twee groepen, die beide werden behandeld volgens een Amerikaanse richtlijn, de zogenoemde 'Optimized personalized treatment' (OPT). Volgens deze richtlijn wordt een *evidence-based* en persoonlijke farmacotherapeutische behandeling ingezet op basis van huidige symptomen, reactie op eerdere behandeling en beloop van de ziekte van de patiënt. Tevens werden de patiënten in één van beide groepen behandeld met een vaste dosering lithiumcarbonaat van 600 mg per dag. De follow-upduur bedroeg 6 maanden. Patiënten met een contra-indicatie voor lithium, een crisis die opname noodzakelijk maakte of actueel gebruik van lithium werden uitgesloten. De primaire uitkomstmaat werd gemeten aan de hand van de 'Clinical Global Impression Scale for Bipolar Disorder-Severity' (CGI-BP-S) en de noodzakelijke medicatieaanpassingen. Lithiumspiegels werden gemeten in week 2, 12 en 24.

Beide primaire uitkomstmaten toonden geen statistisch significant verschil. De gemiddelde score op de CGI-BP-S daalde in de OPT-plus-lithiumgroep 1,22 punten (SD: 1,50) ten opzichte van 1,48 punten (SD: 1,37) in de OPT-groep. Daarnaast bleek er bij 26,5% van de patiënten na 6 maanden sprake van aanhoudende remissie, zonder significant verschil tussen beide groepen. Auteurs merken op dat in de OPT-plus-lithiumgroep patiënten minder moderne antipsychotica ontvingen dan in de OPT-groep (48 versus 62,5%; $p = 0,028$). Men kan zich afvragen of dit een toevalsbevinding is, gezien het ruime aantal secundaire uitkomstmaten en het feit dat er in de studie geen andere bevindingen naar voren komen die deze uitkomst ondersteunen.

Door de brede inclusie- en beperkte exclusiecriteria zijn de resultaten goed te vertalen naar de algemene praktijk. Mogelijk is er echter sprake van bias ten nadele van lithium door het includeren van patiënten met een eerder bewezen non-respons op lithium.