

Reactie op 'Nieuwe versus oude antipsychotica:
weinig voordelen in de echte wereld'

In het maartnummer van dit tijdschrift publiceerden Schulte e.a. (2010) een belanghebbende bijdrage over de oude, maar nog altijd actuele discussie of klassieke antipsychotica (OA's) beter zijn dan nieuwe, atypische antipsychotica (NA's) of omgekeerd bij de behandeling van schizofrenie.

Hoewel Schulte e.a. zelf geen expliciet (waarde)oordeel uitspreken over het beperkte aantal studies, zou een belangrijke conclusie uit hun studie kunnen zijn dat er nog altijd bijzonder weinig onafhankelijk wetenschappelijk onderzoek is verricht, namelijk slechts 7 studies. Gezien de relevante vraagstelling is dat weinig, zeker als men in ogenschouw neemt dat deze studies alle stadia van deze chronische ziekte en ook het hele doseringsbereik moeten bestrijken. In de *European First Episode Schizophrenia Trial* (EUFEST-studie; Kahn e.a. 2008) was de gemiddelde haloperidoldosering 3 mg per dag, terwijl deze bij McCue e.a. (2006) maar liefst gemiddeld 16 mg per dag bedroeg.

Hoewel de auteurs in hun methodesectie zich realiseren dat ook 'in de echte wereld' selectiebias kan optreden, menen zij dat deze geringer is dan bij de gebruikelijke 'werkzaamheidsstudies'. Velen zijn echter toch bezorgd dat farmaceutische bedrijven op allerlei subtile manieren de uitkomsten van gecontroleerde gerandomiseerde dubbelblinde studies kunnen beïnvloeden.

Een van de instrumenten daartoe is subsidie-selectie. Een sponsor bepaalt per definitie zelf in welk onderzoek geld hij investeert en kan daarmee de onderzoekers en hun onderzoeksopzet beïnvloeden. Of dezen nu vóór het werven van subsidie of daarna een onderzoeksprotocol schrijven, maakt dan niets uit. Op <http://www.trialregister.nl> kan men nalezen dat de EUFEST-studie werd gesponsord door 3 farmaceutische bedrijven: Pfizer, AstraZeneca, Sanofi-Aventis, respectievelijk de fabrikanten van ziprasidon, quetiapine, amisulpride, alle drie NA's. In het EUFEST-onderzoek

vergeleek men lage doseringen haloperidol met reguliere doseringen NA's, en leverde daarmee geenszins een directe vergelijking af. De vraag dient zich aan of de NA-leveranciers wel zouden hebben meegedaan als een normale dosering haloperidol gekozen zou zijn.

Bij de door de Amerikaanse overheid gefinancierde *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) hebben de farmaceutische bedrijven de mogelijkheid gekregen om de te gebruiken dosering van hun product vast te stellen en zo mee te schrijven aan het onderzoeksprotocol. De firma Eli Lilly heeft, in tegenstelling tot andere leveranciers, daarbij een hogere dan de geregistreerde maximumdosering voor de olanzapine aangegeven, waardoor zij de directe vergelijking flink heeft beïnvloed.

In de niet-gerandomiseerde EUFEST-studie bleek dat de opinie van de lokale onderzoeker over haloperidol van invloed was op de primaire uitkomstmaat in de studie, namelijk het stoppen van haloperidolgebruik. Als de onderzoeker haloperidol een slechter middel vond, werd het gebruik ervan vaker gestopt. De farmaceutische industrie is bij uitstek in staat gebleken om de opinie rondom geneesmiddelen te beïnvloeden en het is dus aannemelijk dat zij ook hier van invloed is geweest.

Het EUFEST- en het CATIE-onderzoek zijn de twee grootste studies in het overzicht van Schulte e.a. en leveren circa 63% van de patiënten. Indien de auteurs deze studies uit hun selectie zouden schrappen, zou het des te meer opvallen hoe weinig echt onafhankelijk onderzoek er naar de vraagstelling is verricht. Wij ondersteunen dan ook van harte hun pleidooi om financiële middelen te genereren zodat we klinische vragen met echt onafhankelijk onderzoek kunnen beantwoorden.

LITERATUUR

- Kahn, R.S., Fleischhacker, W.W., Boter, H., e.a. (2008). Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *The Lancet*, 371, 1085-1097.
- Lieberman, J.A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P. e.a. (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 353, 1209-1223.
- McCue, R.E., Waheed, R., Urcuyo, L., e.a. (2006). Comparative effectiveness of second-generation antipsychotics and haloperidol in acute schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 189, 391-392.
- Schulte, P.F.J., Bogers, J.P.A.M., & Steenhoek, A. (2010). Nieuwe versus oude antipsychotica: weinig voordelen in de echte wereld. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 52, 181-190.

AUTEURS

R. LIEVERSE is als psychiater verbonden aan de Academische Poliklinische Psychiatrie Amsterdam van GGZ inGeest, partner van VU medisch centrum, Amsterdam.

P.M. BET is als ziekenhuisapotheker verbonden aan GGZ inGeest, locatie Buitenamstel, afdeling Klinische Farmacologie en Apotheek, VU medisch centrum, Amsterdam.

Correspondentieadres: R. Lieverse, GGZ inGeest, VU medisch centrum, A.J. Ernststraat 887, 1081 HJ Amsterdam.

E-mail: r.lieverse@ggzingeest.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld

TITLE IN ENGLISH Reaction on 'First generation versus second generation antipsychotics: little benefit in the real world'

ANTWOORD aan Lieverse en Bet

Wij danken collegae Lieverse en Bet voor hun reactie op ons artikel. Wij verwonderen ons met hen over het gebrek aan onafhankelijk wetenschappelijk onderzoek waarin de nieuwe antipsychotica (NA's) met de oude antipsychotica (OA's) zijn vergeleken. Onze samenvatting beoogde deze informatiedisbalans te signaleren en enigszins te herstellen.

Lieverse en Bet zien beïnvloeding door de farmaceutische industrie zelfs bij de door ons besproken EUFEST- en CATIE-studie (Kahn e.a. 2008; Lieberman e.a. 2005). Bij het EUFEST-onderzoek betwijfelen zij de onafhankelijkheid vanwege de sponsoring achteraf door de farmaceutische industrie. Wij zijn het met deze kritiek principieel eens, in die zin dat algehele bekostiging van dergelijk onderzoek door de overheid ook onze voorkeur heeft. Echter, in werkelijkheid is deze weg nauwelijks begaanbaar. De EUFEST-onderzoekers hebben in een eerdere publicatie hun overwegingen bij de studieopzet beschreven (Fleischhacker e.a. 2005). De door hen gehanteerde methode, namelijk eerst een definitief onderzoeksprotocol schrijven en dan voor de financiering farmaceutische bedrijven vragen, lijkt ons een elegant en acceptabel alternatief dat meer navolging verdient.

In tegenstelling tot wat Lieverse en Bet stellen, was de EUFEST-studie overigens wel gerandomiseerd. Ook deze keuze voor een gerandomiseerde, maar open studie lichten de onderzoekers toe: hiermee beoogden zij de beste afspiegeling van de patiënten in de 'echte wereld'. Dat is ook goed gelukt: bijna de helft van alle patiënten bij wie onderzoeksdeelname overwogen werd, heeft vervolgens ook meegedaan en de follow-up was uitzonderlijk lang.

Lieverse en Bet vinden de haloperidoldosis niet equivalent, want te laag. Wij hebben de tegenovergestelde kritiek: er zijn sterke aanwijzingen dat maximaal 2,0 tot 2,5 mg haloperidol bij patiënten met een eerste episode optimaal werkzaam zijn (McEvoy e.a. 1991; Kapur e.a. 2000; Oosthuizen

e.a. 2001). Wij menen daarom dat de EUFEST-dosis van gemiddeld 3 mg haloperidol te hoog is. Dat zou een gedeeltelijke verklaring kunnen zijn voor een hoger percentage acathisie en parkinsonisme in de groep van patiënten met dit middel.

Daarnaast verwachten wij dat het verschil tussen OA's en NA's nog kleiner zou zijn uitgevallen als de keuze op een laagpotent OA (zoals in de CATIE-studie) was gevallen en risperidon als NA was geïnccludeerd. Fleischhacker, een van de initiatoren van EUFEST, heeft de keuze tegen risperidon verdedigd met het argument dat men ten slotte een voordeel voor de NA wilde bewijzen (persoonlijke mededeling).

Wij zijn het niet eens met de bewering van Lieverse en Bet dat de opinie van de lokale onderzoeker over haloperidol van invloed bleek op de primaire uitkomstmaat in de studie, namelijk het stoppen van het gebruik van het middel. De enige gepubliceerde gegevens laten zien dat slechts 34% van de ondervraagde onderzoekscoördinatoren veronderstelde dat haloperidol een slechter middel zou zijn. Er werd dan ook geen correlatie tussen deze mening en het voortijdig staken van het gebruik van haloperidol gevonden.

Overigens vermoeden wij dat Lieverse en Bet hier wel een belangrijk punt noemen. Ten tijde van het EUFEST-onderzoek waren de meeste klinisch werkende psychiaters van mening dat OA's slechtere middelen zijn dan NA's, zoals blijkt uit prescriptiecijfers en de gepubliceerde mening in wetenschappelijke tijdschriften. Als men niet de onderzoekscoördinatoren, maar de feitelijke behandelaars, die over het stoppen van de behandeling met haloperidol met hun patiënten spraken, naar hun mening had gevraagd, had een samenhang tussen deze mening en het voortijdig staken van het gebruik van haloperidol mogelijk wel kunnen blijken.

In de opzet van de CATIE-studie, waarbij de producenten van de NA een optimale dosering voor hun product konden bepalen, zien wij geen methodologisch nadeel voor de OA. Lilly heeft daarbij, overigens in overeenstemming met de kli-

nische praktijk, een hoog dosisbereik voor olanzapine gekozen; AstraZeneca heeft voor het toen gebruikelijke, maar achteraf wellicht te lage dosisbereik voor quetiapine gekozen. Naar onze opvatting is vooral belangrijk dat perfenazine, zonder invloed van de farmaceutische industrie, optimaal werd ingezet, wat dan ook tot ontvullende resultaten voor de NA leidde.

Tot slot willen wij verwijzen naar *The structure of scientific revolutions*, de belangwekkende studie van Thomas Kuhn over het wetenschappelijke proces (1962). Hij toont dat niet zozeer de wetenschappelijke waarheid de opvattingen bepaalt, maar de sociaal-historische context. Lieverse en Bets verwijzen daarbij terecht naar de economische belangen van de farmaceutische industrie; wij hebben daarnaast ook psychologische drijfveren genoemd (zie de uitspraak van Fleischhacker hierboven). Welk paradigma over OA's en NA's uiteindelijk zegeviert, is dus een sociaal proces dat uiteindelijk beslecht wordt door het uitsterven van de verdedigers van een niet per se onwaar, maar verouderd standpunt.

LITERATUUR

- Fleischhacker, W., Keet, I.P.M., & Kahn, R.S. (2005). The European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST): rationale and design of the trial. *Schizophrenia Research*, 78, 147-156.
- Kahn, R.S., Fleischhacker, W.W., Boter, H., e.a. (2008). Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *The Lancet*, 371, 1085-1097.
- Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C., e.a. (2000). Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 514-520.
- Kuhn, T. (1962). *The structure of scientific revolutions*. Chicago: University of Chicago Press.
- Lieberman, J.A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P. e.a. (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 353, 1209-1223.
- McEvoy, J.P., Hogarty, G.E., & Steingard, S. (1991). Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. A controlled study of the

neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. *Archives of General Psychiatry*, 48, 739-745.

Oosthuizen, P., Emsley, R.A., Turner, J., e.a. (2001). Determining the optimal dose of haloperidol in first-episode psychosis. *Journal of Psychopharmacology*, 15, 251-254.

AUTEURS

P.F.J. SCHULTE is psychiater bij de divisie Langdurige Zorg en voorzitter geneesmiddelencommissie GGZ Noord-Holland-Noord te Heiloo en bestuurslid van de ClozapinePlus-WerkGroep.

J.P.A.M. BOGERS is A-opleider van Rivierduinen (GGZ Mid-den-Holland te Gouda en ggz Duin- en Bollenstreek te Voorhout), beleidspsychiater van de High Care klinieken van GGZ Haagstreek te Leidschendam en bestuurslid van de Clozapine-PlusWerkgroep.

A. STEENHOEK is emeritus hoogleraar Specialistisch Geneesmiddelenbeleid, Instituut Beleid & Management Gezondheidszorg van het Erasmus MC te Rotterdam.

Correspondentieadres: dr. P.F.J. Schulte, GGZ Noord-Holland-Noord, Kennemerstraatweg 464, 1851 NG Heiloo.

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