

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

In hun artikel over neurocognitieve effecten van typische en atypische antipsychotica bij patiënten met schizofrenie trekken Faber e.a. (2011) de juiste conclusie dat antipsychotica een bescheiden effect hebben op de neurocognitie. Dat is inderdaad een conclusie die op basis van gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) getrokken kan worden. De antipsychotica blijken onderling weinig te verschillen in sterkte van dit effect. De daaropvolgende stelling dat daarom de verschillen in beïnvloeding van neurocognitie van de diverse antipsychotica geen keuzecriterium dienen te zijn, is niet correct. De enige juiste conclusie hier is dat beschikbare gerandomiseerde klinische trials nooit ontworpen zijn om op deze vraag een antwoord te kunnen geven.

Zoals de auteurs al aangeven, is het maar de vraag waarvoor er precies gerandomiseerd wordt in de aangehaalde studies. Vertekende factoren zoals verschillen in comedatie (anticholinergica voor extrapiramidale symptomen (EPS) met een zeer negatief cognitief effect) en andere psychiatrische klachten (blijvende positieve symptomen bijvoorbeeld voortvloeiend uit een verschillend dopamine(D₂)-antagonismeprofiel) zouden moeten worden benoemd. Dit geldt ook voor de kwestie wat een middel atypisch maakt (intrinsieke anticholinergische werking kan een verklaring zijn voor zowel het atypisch zijn als de cognitieve effecten). Maar deze factoren zijn, zoals de auteurs ook suggereren, wellicht onlosmakelijk verbonden aan het type van of keuze voor het antipsychoticum. Tijdens het randomisatieproces worden deze met de te vergelijken antipsychotica meegesleurd en komen óf in de actieve óf in de vergelijkende arm van de studie terecht. Hierdoor is de *facto* van randomisatie voor de relevante veranderlijke factoren geen sprake. Factoranalyse voor deze specifieke elementen zou daadwerkelijk het effect

op neurocognitie kunnen laten zien van een specifiek antipsychoticum. Alleen betekent de bescheiden effectgrootte dat er dan een enorm aantal patiënten geïnccludeerd moet worden voordat er een significant verschil gevonden kan worden.

De obligate confounding factoren aanwezig in onderzoek naar de behandeling met antipsychotica maakt de klassiek opgezette RCT dus vrijwel ongeschikt om specifieke effecten van deze middelen op onder andere neurocognitie te kwantificeren. Het ontzeggen van een anticholinergicum aan een patiënt met EPS of het niet hoger doseren van het antipsychoticum bij blijvende positieve klachten is ten slotte niet wenselijk. Om een degelijk antwoord te krijgen moet echter juist op deze variabelen worden gerandomiseerd.

Een mogelijke oplossing voor dit probleem zou een studie met een gekruiste opzet kunnen zijn. Dit gebeurt reeds in de klinische praktijk; als er bijvoorbeeld teveel cognitieve bijwerkingen zijn bij een middel met anticholinerge eigenschappen valt men terug op een antipsychoticum zonder die eigenschappen. Onder overigens gelijke omstandigheden (*ceteris paribus*) zou er bijvoorbeeld geen anticholinergicum kunnen worden toegevoegd, maar zou worden geswitcht naar een atypisch middel zonder anticholinerge bijwerkingen. Bij een gekruiste studie zal men dan rekening moeten houden met alle andere variabelen zoals de score op de Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) of comorbiditeit. Dit zou, verdergaand op dit specifieke voorbeeld, bijvoorbeeld een switch naar risperidon of aripiprazol kunnen zijn, die beide amper of geen anticholinergische bijwerkingen hebben. Wel zal er dan voor confounders zoals verschil in D₂-receptorbezetting moeten worden gecorrigeerd door deze met bijvoorbeeld een PET-scan te registreren. In een dergelijke studieopzet wordt er gecorrigeerd – of beter geregistreerd – voor confounders. In dit geval is dat dan het gebruik van een anticholinergicum of de intrinsieke anticholinerge eigenschap van een antipsychoticum.

Als er op die manier een antwoord is gegeven op de vraag of antipsychotica verschillen in hun

effect op neurocognitie heeft de praktiserend psychiater argumenten om zijn of haar voorschrijfgedrag aan te passen. Want ook een bescheiden effect kan voor de individuele patiënt wel degelijk een groot verschil betekenen.

LITERATUUR

Faber G, van Gool AR, Smid HG, Wiersma D, van den Bosch RJ. Typische en atypische antipsychotica bij patiënten met schizofrenie: is er verschil in neurocognitie? *Tijdschr Psychiatr* 2011; 53: 107-17.

AUTEUR

T. VAN OEFFELT is arts in opleiding tot psychiater, Reinier van Arkel Groep, Vught.

Correspondentieadres: T. van Oeffelt, Reinier van Arkel Groep, Postbus 10.150, 5260 GB Vught.

E-mail: t.van.oeffelt@rvagroep.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

TITLE IN ENGLISH Reaction on 'Typical and atypical antipsychotics. Is there a difference in their influence on neurocognition?'

ANTWOORD aan Van Oeffelt

Wij danken collega Van Oeffelt voor zijn reactie op ons artikel. Op basis van een analyse van beschikbare RCT's concludeerden wij dat de eventuele positieve cognitieve effecten van antipsychotica zeer bescheiden zijn, evenals de verschillen tussen de typische en atypische antipsychotica, en die tussen atypische middelen onderling. Deze conclusie wordt pas echt betekenisvol, als men ze afzet tegen de ernst van de neurocognitieve stoornissen van de patiënten. Daarom concludeerden wij dat voor de praktijk vooralsnog eventuele verschillen in beïnvloeding van de neurocognitie geen keuzecriterium kunnen zijn.

Volgens Van Oeffelt is deze laatste stelling onjuist omdat het beschikbare onderzoek niet bedoeld was om evidence hiervoor aan te leveren

en kan men deze stelling pas betrekken nadat RCT's zijn uitgevoerd waarin voldoende gecontroleerd is voor potentiële confounders. Daarbij schetst hij de omvang en de complexiteit van de daartoe benodigde studieopzet. Hij stelt dat er nu in de praktijk al voldoende aanleiding wordt gevonden om het effect op de neurocognitie van antipsychotica mee te wegen in de behandeling en haalt daarbij het voorbeeld aan van de intrinsieke anticholinerge bijwerking van antipsychotica.

Wij zijn het met dat laatste niet eens. Uit onze review blijkt dat er geen enkel onderzoek is gepubliceerd waarin wordt aangetoond dat middelen met en zonder intrinsieke anticholinerge werking een verschillend effect hebben op de neurocognitie. Dat zogenaamde anticholinergica als comedicatie wel een aangetoond negatief effect hebben op de neurocognitie doet hier niets aan af, omdat de intrinsieke anticholinerge (bij)werking van antipsychotica hieraan niet gelijk te stellen is.

Bovendien is het argument dat men in de al uitgevoerde RCT's onvoldoende heeft gecontroleerd voor potentiële confounders op zijn minst discutabel. In de grootste en recentste studies, d.w.z. die met de grootste zeggingskracht, werd wel degelijk gecontroleerd voor allerlei confounders, waaronder anticholinergicagebruik (Davidson e.a. 2009; Keefe e.a. 2007).

Onze redenering is juist dat keuzecriteria in voorschrijfgedrag zoveel mogelijk evidence-based dienen te zijn en dat in de vele beschikbare RCT's geen aangetoonde verschillen in effecten van antipsychotica op neurocognitie zijn gevonden, zodat er ook geen evidence is dat deze als criterium in het voorschrijfgedrag gebruikt kunnen worden.

Volgens ons is er geen diepgaand verschil van mening betreffende het belangrijkste punt van Van Oeffelt: wij hebben gesteld dat voor de praktijk vooralsnog eventuele verschillen in beïnvloeding van de neurocognitie geen keuzecriterium zijn. Dat kan natuurlijk veranderen wanneer nieuwe onderzoeksgegevens beschikbaar komen. Het is echter twijfelachtig of onderzoek met een opzet zoals Van Oeffelt schetst ooit van de grond gaat komen: die opzet is complex, gevoelig voor

selectieve uitval en vereist zeer grote groepen patiënten, en dan nog zal de gevonden effectgrootte naar verwachting laag zijn.

Wij zouden ervoor pleiten onderzoekspanningen met de huidige stand van zaken eerder te richten op preventieve interventies, betere implementatie van richtlijnen in de praktijk van de ggz en op psychologische interventies en revalidatie-interventies. Daarnaast kunnen dan relatief eenvoudige RCT's naar de effecten van antipsychotica op neurocognitieve functies uitgevoerd worden. Een recent voorbeeld van dergelijk onderzoek is onlangs verschenen (Faber e.a. 2011).

LITERATUUR

- 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.
- Faber G, Smid HGOM, Van Gool AR, Wiersma D, van den Bosch RJ. The effects of guided discontinuation of antipsychotics on neurocognition in first onset psychosis. *Eur Psychiatry* 2011; in press. doi:10.1016/j.eurpsy.2011.02.003.
- 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* 2007; 64: 633-47.

AUTEUR

G. FABER is psychiater en A-opleider, Yulius te Dordrecht.
Correspondentieadres: G. Faber, Yulius, Hellingen 21, 3311 GZ Dordrecht.
E-mail: g.faber@yulius.nl.