

Behandeling bij therapieresistente schizofrenie:  
clozapine combineren met aripiprazol?

Clozapine helpt slechts bij 30-60% van de patiënten met therapieresistente schizofrenie. Een overzichtartikel over kleine en/of niet-gerandomiseerde onderzoeken beschrijft positieve effecten van additie van aripiprazol, zowel op positieve en negatieve symptomen als op gewicht en metabole parameters (Engelisch & Zink 2008). Recent is een door de farmaceut gesponsord onderzoek gepubliceerd dat meer duidelijkheid verschaft over de effectiviteit van additie van aripiprazol aan clozapine bij patiënten met therapieresistente schizofrenie (Fleischhacker e.a. 2010). De onderzoekshypothese was dat combinatietherapie een verbetering zou opleveren van zowel het gewicht als de schizofreniesymptomen.

Poliklinische patiënten ( $n = 207$ ) met de diagnose schizofrenie en een stabiele dosering van clozapine gedurende 3 maanden die psychopathologisch niet optimaal reageerden en een gewichtstoename van 2,5 kg tijdens behandeling met clozapine vertoonden, kregen gerandomiseerd óf aripiprazol (5-15 mg/dag) óf placebo als additie bij een vaste dosering clozapine.

Op de primaire uitkomstmaat leidde de combinatietherapie aripiprazol-clozapine na 16 weken tot een significant grotere gewichtsafname dan de monotherapie (-2,53 vs. -0,38 kg). Het aandeel van patiënten met klinisch relevant gewichtsverlies was ook significant groter bij de aripiprazol- dan bij de controlegroep (15 vs. 3,0%). Het gemiddelde gewichtsverlies bij aripiprazoladditie bedroeg 3,26 kg. Het valt niet uit te sluiten dat in de aripiprazolgroep de vaak gemelde misselijkheid hieraan bijgedragen heeft. Verder verbeterden bij de combinatietherapie de *body-mass index* (BMI), de buikomtrek en de concentratie ldl- en totaal cholesterol significant ten opzichte van de placebogroep. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de groepen in verbetering op (subschalen)

van de *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) of andere meetinstrumenten zoals die gericht op sociale cognitie of subjectief welzijn.

De gevolgde methode heeft sterke aspecten. Uitval bleef in de eerste fase beperkt tot 8% en gedurende het gehele onderzoek tot 19%. Ook werden in de eerste fase bijwerkingen gescreend, gemeten en transparant gerapporteerd. Het gewichtsverlies bleef ook bij een voortzetting van de aripiprazoladditie tot week 28 behouden. Een minpuntje is dat de diagnose schizofrenie niet middels een gestructureerd interview werd vastgesteld. Door de exclusie van patiënten met middelennisbruik kan men in dit onderzoek niets over deze patiëntengroep zeggen. Verder was het uitgangsgewicht bij de aripiprazolgroep ondanks randomisatie significant hoger dan bij de controlegroep.

De resultaten van dit onderzoek komen niet geheel overeen met die van een eerder onderzoek van Chang e.a. (2008) met vergelijkbare opzet. Alleen waren de patiënten hier niet geselecteerd op gewichtstoename en duurde het onderzoek slechts 8 weken. Bij de groep met aripiprazoladditie verbeterden de negatieve, maar niet de positieve symptomen ten opzichte van de groep met placeboadditie. De behandeling maakte geen verschil wat betreft gewicht, buikomtrek, BMI, totaal cholesterol, hdl- of ldl-cholesterol. Wel werd er een grotere daling van triglyceridewaarden gevonden bij de aripiprazolgroep.

Wij concluderen: het onderzoek van Fleischhacker e.a. (2010) vormt een aanwijzing dat de additie van aripiprazol aan clozapine bij therapieresistente patiënten met gewichtstoename onder clozapine tot klinisch relevant gewichtsverlies en verbetering van de lipidewaarden kan leiden (*number needed to treat*: 8). Dit effect moet worden afgewogen tegen de ernstige bijwerkingen die bij 9,5% van de patiënten onder aripiprazol optreden (*number needed to harm*: 11). Positieve effecten op de psychiatrische symptomen zijn niet te verwachten. Verder manen de ontnuchterende resultaten van de gerandomiseerde onderzoeken tot grote

terughoudendheid als men in kleine en/of niet-gerandomiseerde onderzoeken met een nieuw medicijn zeer gunstige effecten vindt.

## LITERATUUR

- Chang JS, Ahn YM, Park HJ, Lee KY, Kim SH, Kang UG, e.a. Aripiprazole augmentation in clozapine treated patients with refractory schizophrenia: an 8 week randomized double blind placebo controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 720-31.
- Englisch S, Zink M. Combined antipsychotic treatment involving clozapine and aripiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:1386-92.
- Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olie JP, Landsberg W, Dewaele P, McQuade RD, e.a. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 1115-25.

## AUTEURS

NANDA JANSEN is arts in opleiding tot psychiater, Curium-LUMC; ten tijde van het schrijven was zij werkzaam bij GGZ Noord-Holland-Noord.

RAPHAEL SCHULTE is opleider psychiatrie en psychiater Behandelcentrum Bipolaire Stoornissen, divisie kortdurende psychiatrie, GGZ Noord-Holland-Noord, Heiloo.

Correspondentieadres: Nanda Jansen, Curium-LUMC, Endegeesterstraatweg 27, 2342 AK Oegstgeest.

E-mail: n.j.jansen@curium.nl.

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

Effectiviteit van ambulante, dagtherapeutische en klinische psychotherapie bij patiënten met cluster B-persoonlijkheidsstoornissen

Het is wetenschappelijk onderbouwd dat psychotherapie de eerste behandelingskeus is voor patiënten met een persoonlijkheidsstoornis (Verheul & Herbrink 2007). Verder onderzoek heeft zich voornamelijk gericht op het ontwikkelen van specifieke behandelingsmethoden, op de vergelijking van verscheidene theoretische scholen, maar ook op de effectiviteit van specifieke behandelingsinterventies. Een rechtstreekse vergelijking van de effectiviteit van verschillende behandelingssettings en verschillende theoretische modellen werd tot nu toe in bijna geen enkele studie gemaakt.

Bartak e.a. (2011) vergeleken verschillende psychotherapeutische settings voor patiënten met een cluster B-persoonlijkheidsstoornis, namelijk ambulante behandeling, dagbehandeling en klinische behandeling. De studie liep in zes psychiatrische centra in Nederland van maart 2003 tot juni 2008. Patiënten werden verwezen naar één van de drie settings. In totaal werden 207 patiënten geïncludeerd in een *intention-to-treat* analyse. De uitkomstmaat was het algemene psychiatrische symptomenbeeld, gemeten met de Nederlandse versie van de *Brief Symptom Inventory* 18 maanden na aanvang van de studie.

Er werd niet voor een gerandomiseerde studie gekozen gezien de moeilijkheid patiënten willekeurig een behandelingssetting toe te wijzen. Bij een gerandomiseerde opzet met verschillende behandelingssettings zou een groot aantal patiënten weigeren deel te nemen. Dit zou de externe validiteit van het onderzoek verzwakken. Bij niet-gerandomiseerde studies rijst echter het probleem van selectiebias. De auteurs poogden dit te compenseren door gebruik te maken van de *propensity-score*. Hierbij corrigeert men gelijktijdig voor tientallen variabelen die de uitkomst zouden kunnen beïnvloeden.

De scores op psychiatrische symptomen, psychosociaal functioneren en levenskwaliteit, geme-

ten na 18 maanden, vertoonden een verbetering voor alle patiënten. De groep patiënten met klinische behandeling vertoonde de sterkste verbetering, zeker wat betreft de psychiatrische symptomen. Dit laatste was bijna statistisch significant ( $p = 0,057$ ) voor de vergelijking tussen klinische en ambulante behandeling. Geen enkele vergelijking tussen de onderlinge behandelingssettings kon een statistisch significant verschil aantonen.

Naast de externe validiteit en de klinische relevantie van deze studie, is de kracht ervan de goede statistische controle van mogelijke vertekende factoren door gebruik van de multiële propensityscore. Een beperking van deze studie, die de auteurs ook zelf aangeven, is het grote aantal patiënten met een borderlinepersoonlijkheidsstoornis. Ze concluderen hieruit dat de resultaten eerder van toepassing zijn op patiënten met een borderlinepersoonlijkheidsstoornis dan op de andere drie groepen van cluster B. Een bijkomende beperking is het gebrek aan informatie over de gebruikte behandelingsmodaliteiten. Welke psychotherapie werd aangeboden in welke setting? Was elke modaliteit in gelijke mate vertegenwoordigd in elke setting? Ook dit aspect zou invloed kunnen hebben op de uitkomsten. Er wordt ook geen melding gemaakt van de totale duur van de onderzochte behandelingssettings, noch over de aard en de frequentie van nazorg. De auteurs besluiten uiteindelijk dat gespecialiseerde klinische behandeling voor patiënten met een cluster B-persoonlijkheidsstoornis als een waardige behandelingsvorm moet worden gezien, zowel in onderzoek als in de klinische praktijk, indien hiervoor ondersteuning wordt gevonden in kosteneffectiviteitsstudies. Resultaten van een studie van Soeteman e.a. (2010) over de kosteneffectiviteit van psychotherapie bij cluster B-persoonlijkheidsstoornis tonen echter een duidelijke voorkeur voor ambulante behandeling en dagbehandeling.

Met deze studie toonden Bartak e.a. de effectiviteit van psychotherapie bij cluster B-persoonlijkheidsstoornissen. Zij pleiten ervoor een klinische behandeling bij patiënten met cluster B-per-

soonlijkheidsstoornis ook in overweging te nemen. Er werd echter geen significant verschil getoond tussen de verschillende settings en de resultaten van een kosteneffectiviteitsstudie ondersteunen deze keuze niet.

## LITERATUUR

- Bartak A, Andrea H, Spreeuwenberg MD, Ziegler UM, Dekker J, Rossum BV, e.a. Effectiveness of outpatient, day hospital, and inpatient psychotherapeutic treatment for patients with cluster B personality disorders. *Psychother Psychosom* 2011; 80: 28-38.
- Verheul R, Herbrink M. The efficacy of various modalities of psychotherapy for personality disorders: a systematic review of the evidence and clinical recommendations. *Int Rev Psychiatry* 2007; 19: 25-38.
- Soeteman DI, Verheul R, Delimon J, Meerman AM, van den Eijnden E, Rossum BV, e.a. Cost-effectiveness of psychotherapy for cluster B personality disorders. *Br J Psychiatry* 2010; 196: 396-403.

## AUTEURS

SARAH LEFÈVRE is arts in opleiding tot psychiater, UPC KU Leuven, campus Sint-Jozef, Kortenberg.

GUIDO PIETERS is diensthoofd Gedragstherapie, UPC KU Leuven, campus Sint-Jozef, Kortenberg.

Correspondentieadres: prof. dr. Guido Pieters, UPC KU Leuven Campus Kortenberg, afdeling Gedragstherapie, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, België.

E-mail: guido.peters@uc-kortenberg.be.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

## Voorschrijven van antidepressiva in de huisartsenpraktijk

In verschillende kleine studies heeft men zowel over- als onderbehandeling van depressies door huisartsen gerapporteerd. De laatste jaren wordt steeds vaker gesuggereerd dat er sprake is van overbehandeling met antidepressiva, voornamelijk bij patiënten met minder ernstige depressies die behandeld worden in de huisartspraktijk. Nu de Nederlandse minister van Volksgezondheid het niet volgens de richtlijnen voorschrijven van antidepressiva niet meer laat vergoeden, is een groot onderzoek hiernaar meer dan welkom.

Piek e.a. (2011) maakten gebruik van de database van de Nederlandse Studie van Depressie en Angst (NESDA) om te onderzoeken of er sprake is van onjuist voorschrijven van antidepressiva door huisartsen. In een groep van 10.706 patiënten uit 65 huisartspraktijken gingen zij met screeningslijsten en een verkort gestructureerd psychiatrisch interview (*Composite International Diagnostic Interview Short Form; CIDI-SF*) na of er een depressieve stoornis, een dysthyme stoornis, depressieve symptomen of een angststoornis aanwezig waren. Patiënten die werden behandeld in de tweede lijn werden geëxcludeerd. Er werd gecontroleerd of de patiënt antidepressiva gebruikte en deze gegevens werden vergeleken met de richtlijn.

Van de 1531 geïncludeerde patiënten gebruikten er 199 (13%) antidepressiva. Bij 95 patiënten (47,7%) van hen was het antidepressiva-gebruik volgens de richtlijnen, inclusief patiënten die gerechtvaardigd antidepressiva gebruikten vanwege de aanwezigheid van een angststoornis.

Bij 93 patiënten (46,7%) was er sprake van het 'mogelijk' juist volgen van de richtlijnen. Deze 'mogelijk' juist behandelde groep bestond voor een groot deel uit patiënten met een recidiverende of chronische depressie die langer dan 2 jaar antidepressiva gebruikten of patiënten met een dysthyme stoornis die antidepressiva gebruikten. Om deze groep nader in te delen zou er meer informatie nodig zijn over het eerdere verloop van de

klachten en het klinische beeld dat de patiënt liet zien. Omdat de onderzoekers geen inzage hadden in de patiëntendossiers was het echter niet mogelijk om deze groep nader te specificeren. Zij kozen er vervolgens voor deze groep bij de juist behandelde patiënten te scharen.

Bij 5,4% kon het antidepressivagebruik niet gerechtvaardigd worden met de richtlijn voor depressie en angst. Deze groep bestond vooral uit patiënten die te lang antidepressiva gebruikten.

De auteurs concluderen dat overbehandeling met antidepressiva in huisartsenpraktijken niet frequent voorkomt, en in de gevallen dat het wel voorkomt, dit niet het resultaat is van te snel beginnen met voorschrijven van antidepressiva bij lichte depressieve klachten, zoals eerder gesuggereerd is.

Dit artikel heeft terecht de aandacht van verschillende media getrokken. Tegelijkertijd laat de onduidelijkheid over de 'mogelijk' juist behandelde groep (die bijna de helft vertegenwoordigt van de totale groep antidepressivagebruikers) geen al te stellige conclusies toe over het al dan niet terecht voorschrijven van antidepressiva. Tevens is terughoudendheid geboden omdat de huisartsen – de auteurs wijzen daar zelf ook op – gerekruteerd waren uit een groep (namelijk degenen die deelnemen aan de NESDA-cohort) waarvan verwacht kan worden dat ze zich meer door de richtlijn laten leiden. Een ander belangrijk punt is dat dit artikel de eerdere versie van de richtlijn (2005) hanteerde, waarin geen verschil werd gemaakt tussen lichte en ernstige depressies. Dit onderscheid is in de richtlijn van 2010 juist ingevoerd (Spijker e.a. 2010) om het antidepressivagebruik bij lichte depressies te verminderen.

Wij concluderen dat dit onderzoek een eerste aanwijzing geeft dat de minister met haar maatregel minder kosten zal kunnen besparen dan zij wellicht hoopt, maar het is nodig nader en gedetailleerder onderzoek te doen gebaseerd op de richtlijnen van 2010.

LITERATUUR

Piek E, van der Meer K, Hoogendijk WJ, Penninx BWJH, Nolen AW.  
Most antidepressant use in primary care is justified; results  
of the Netherlands Study of Depression and Anxiety PLoS One  
2011; 6(3): e14784.

Spijker J, van Vliet IM, Meeuwissen JAC, van Balkom AJLM.  
Herziening van de multidisciplinaire richtlijnen angst en  
depressie. Tijdschr Psychiatr 2010; 52: 715-8.

AUTEURS

RENSKE OLIEMAN is arts in opleiding tot psychiater bij GGZ  
inGeest Amsterdam.

GERBEN MEYNEN is psychiater bij GGZ inGeest Amsterdam.

TON VAN BALKOM is hoogleraar Psychiatrie en A-opleider  
psychiatrie bij GGZ inGeest Amsterdam.

Correspondentieadres: Renske Olieman, GGZ inGeest, afdeling  
Onderzoek, locatie A.J. Ernststraat, Postbus 74.077, 1070 BB  
Amsterdam.

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

Geen strijdige belangen meegedeeld.