

# De keus tussen klassiek en atypisch

*Bij opname worden patiënten met een acute psychose meestal behandeld met een kortwerkend, klassiek, parenteraal antipsychoticum. Dit heeft gevolgen voor de keuze van middelen in het verdere traject.*

**A**ntipsychotica vormen een essentieel onderdeel van de behandeling van patiënten met een psychotische stoornis, zowel in de intramurale als in de extramurale situatie [1]. Klassieke antipsychotica zoals haloperidol en pimozide worden veel gebruikt in de acute en in de chronische behandeling van psychotische stoornissen [2]. Deze middelen hebben echter een relatief gering effect op negatieve symptomen die geassocieerd zijn met schizofrenie, zoals apathie, gebrek aan motivatie en een vervlakt affect [3]. Daarnaast komen extrapiramidale stoornissen frequent voor (bij 5-25% van de gebruikers van klassieke antipsychotica) die veelvuldig tot therapieontrouw en voortijdig staken van de medicatie leiden.

Sinds enkele jaren is er een aantal nieuwe middelen verkrijgbaar, de zogenoemde atypische antipsychotica (zoals clozapine, risperidon en olanzapine). Hoewel er steeds meer atypische antipsychotica worden voorgeschreven [4], blijft de toegevoegde waarde – zoals het effect op de negatieve symptomen – van deze middelen controversieel [5-10]. Atypische antipsychotica lijken minder extrapiramidale stoornissen te veroorzaken. Ze hebben echter bijwerkingen die de klassieke antipsychotica niet of in mindere mate veroorzaken, zoals gewichtsstijging [5].

In de officiële therapeutische richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie is nog geen voorkeur voor klassieke of atypische antipsychotica uitgesproken [11].

## Doel van het onderzoek

In dit onderzoek wilden we nagaan welke antipsychotica (klassieke of atypische) bij nieuw-opgenomen patiënten in een psychiatrisch ziekenhuis worden voorgeschreven en onderzochten we wat mogelijke determinanten van de keuze tussen deze typen middelen zijn.

Parenterale vormen zijn er alleen voor de klassieke antipsychotica

## Methoden

### ONDERZOEKSOPZET

Voor het meten van de keuze van het type antipsychoticum zijn de incidentie en de prevalentie van het gebruik van antipsychotica bepaald gedurende een periode van drie jaar. Voor het vaststellen van de mogelijke determinanten van de keuze voor klassieke of atypische antipsychotica is een 'genest case-control'-onderzoek uitgevoerd, binnen een cohort van gebruikers van orale antipsychotica. Het onderzoeks-

protocol is goedgekeurd door de wetenschappelijke commissie en het bestuur van het psychiatrische ziekenhuis aangaande de privacy van de patiënten.

#### GEGEENSVERZAMELING

De medicatie- en patiëntgegevens van drie psychiatrische ziekenhuizen (1200 bedden, inclusief 250 bedden voor acute opnamen) in de regio Zuidwest-Utrecht zijn retrospectief verzameld over de periode 1 januari 1997 t/m 31 december 1999. De betrokken ziekenhuizen zijn begin jaren negentig gefuseerd tot één centraal aangestuurde instelling. De instelling heeft een verzorgingsgebied van ongeveer 720.000 mensen. Voor het op patiënteniveau koppelen van het geneesmiddelengegevensbestand met het patiëntgegevensbestand werd gebruikgemaakt van geboortedatum, geslacht en opnamedatum [12].

Alle gebruikte geneesmiddelen zijn geclassificeerd volgens het ATC-classificatie systeem [13] en de toedieningsweg. De antipsychotica (beginnend met ATC-code N05A) zijn onderverdeeld in klassieke en atypische antipsychotica. Lithium is als antipsychoticum van het onderzoek uitgesloten omdat het als stemmingsstabilisator wordt gebruikt. Pipamperon, levomepromazine en promethazine zijn als antipsychoticum van het onderzoek uitgesloten omdat ze met name gebruikt worden voor sedatie. Clozapine, olanzapine, risperidon, sertindol en quetiapine zijn ingedeeld als atypische antipsychotica. De overige antipsychotica zijn ingedeeld als klassieke antipsychotica. De parenterale antipsychotica zijn ingedeeld in kortwerkende (haloperidol en zuclopentixolacetaat) en langwerkende (depot) antipsychotica.

#### ONDERZOEKSPOPULATIE

Alle gedurende de onderzoeksperiode nieuwe opnamen (heropnamen werden niet in het onderzoek opgenomen) op één van de opnameafdelingen van ten minste drie dagen, van patiënten tussen 18 en 60 jaar oud aan wie antipsychotica werden voorgeschreven, zijn

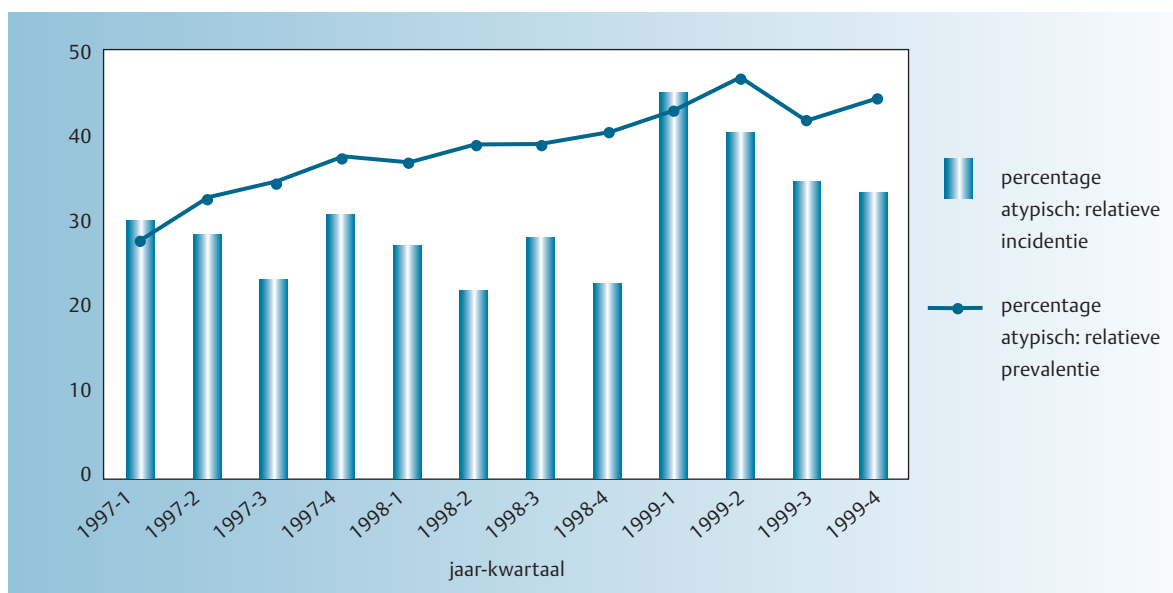
verzameld. Een nieuwe opname had als voorwaarde dat in de twee jaar voorafgaande aan het onderzoek geen opname had plaatsgevonden. Hiertoe moest voor de opnamen in 1997 het patiëntgegevensbestand tot 1995 onderzocht worden. De patiënten die op de dag van opname zowel een oraal klassiek en een oraal atypisch antipsychoticum kregen voorgeschreven, zijn van het onderzoek uitgesloten. Aangezien bij patiënten op depot-antipsychotica, na de behandeling van de acute fase, geen keuzemoment bestaat voor orale klassieke of atypische antipsychotica, zijn deze patiënten van het onderzoek uitgesloten.

#### ANALYSE

De incidentie van het gebruik van antipsychotica is gemeten door het vaststellen van het eerst gebruikte orale klassieke of orale atypische antipsychoticum bij nieuw-opgenomen patiënten. De relatieve incidentie is het aandeel van de atypische antipsychotica ten opzichte van alle antipsychotica.

De prevalentie van het gebruik van antipsychotica is vastgesteld door het meten van de puntprevalentie van het gebruik van alle orale klassieke en orale atypische antipsychotica op de tweede woensdag van elk kwartaal tussen 1 januari 1997 en 31 december 1999. De relatieve prevalentie is het aandeel van de atypische antipsychotica ten opzichte van alle antipsychotica.

In een 'genest case-control'-onderzoek binnen het cohort van orale antipsychoticagebruikers werden nieuw-opgenomen patiënten die initieel behandeld werden met een oraal klassiek antipsychoticum vergeleken met patiënten die met een oraal atypisch antipsychoticum werden behandeld. De odds-ratio's zijn berekend voor factoren die mogelijk geassocieerd zijn met de keuze voor het type antipsychoticum (leeftijd, geslacht, diagnose, initieel gebruik van een kortwerkend parenteraal antipsychoticum en score volgens het "Global Assessment of Functioning" (GAF) bij opname. De GAF-score is een door de behandelende arts bepaalde inschatting van de ernst van de ziekte. →



**Gerard W.K. Hugenholtz**

Altrecht Instituut voor Geestelijke Gezondheidszorg, Utrecht/Discipliniegroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences

**Eibert R. Heerdink**

Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences

**Joost J. Stolker**

Altrecht Instituut voor Geestelijke Gezondheidszorg, Utrecht/Discipliniegroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences

**Willem A. Nolen**

Altrecht Instituut voor Geestelijke Gezondheidszorg, Utrecht/Divisie Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

**Hubert G.M. Leufkens**

Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences

**Figuur 1**

Relatieve incidentie en relatieve prevalentie van atypische antipsychotica

Een lage GAF-score is een indicatie voor ernstig ziek zijn. De odds-ratio's zijn in een vervolganalyse gecorrigeerd voor leeftijdsgroep, geslacht, hoofddiagnose en gebruik van een kortwerkend parenteraal antipsychoticum. Correctie voor mogelijke 'confounders' is uitgevoerd met behulp van logistische regressieanalyse. Voor de analyse van de gegevens is gebruik gemaakt van MS-Excel en EGRET.

## Resultaten

Ons oorspronkelijke gegevensbestand bevatte 1127 patiënten. Van hen voldeden 654 patiënten aan de inclusiecriteria. Schizofrenie en andere psychotische stoornissen (45,1%) kwamen het meest voor. Andere frequent voorkomende psychiatrische stoornissen waren depressieve stoornis (13,9%) en bipolaire stoornis (10,2%). De meeste patiënten (61,9%) waren jonger dan 40 jaar. Zuclopentixol (28,1%), pimozide (13,6%), haloperidol (11,8%), olanzapine (14,2%) en risperidon (11,0%) waren de meest voorgeschreven orale antipsychotica in de periode 1997-1999.

De relatieve incidentie van het gebruik van atypische antipsychotica bij nieuw-opgenomen patiënten steeg licht van 27,2% naar 35,1% over de jaren 1997-1999. De relatieve incidentie van het gebruik van olanzapine steeg in deze periode van 7,8% naar 19,6%. De relatieve prevalentie van het gebruik van orale atypische antipsychotica steeg tussen 1997 en 1999 van 27,8% naar 44,3% (figuur 1).

In tabel 1 staat een vergelijking tussen nieuw-opgenomen patiënten die gestart zijn met een oraal atypisch antipsychoticum en nieuw-opgenomen patiënten die gestart zijn met een oraal klassiek antipsychoticum. De meeste karakteristieken waren niet significant geassocieerd met het gebruik van klassieke of atypische antipsychotica. De incidentie van het gebruik van atypische antipsychotica leek significant lager te zijn bij patiënten met een bipolaire stoornis. Na de correctie voor mogelijke confounders verdween het significante verschil [odds-ratio 0,34, 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI<sub>95</sub>) 0,11-1,08]. Er werd echter wel een statistisch significant verschil gevonden bij de initiële toepassing van kortwerkende parenterale antipsychotica. 173 patiënten (39,4%) die in een later stadium werden behandeld met orale klassieke antipsychotica, werden initieel behandeld met een kortwerkend parenteraal antipsychoticum. De mediane duur vanaf de opname tot de start van de behandeling met een oraal antipsychoticum is twee dagen. 37 patiënten (19,5%) die later werden behandeld met een atypisch antipsychoticum werden initieel behandeld met een kortwerkend parenteraal antipsychoticum (odds-ratio 0,28, BI<sub>95</sub> 0,16-0,49). Patiënten met een GAF-score hoger dan 55 werden significant vaker initieel behandeld met een oraal atypisch antipsychoticum (odds-ratio 2,37, BI<sub>95</sub> 1,09-5,12).

## Beschouwing

We vonden een substantiële toename van de prevalentie van het gebruik van atypische

antipsychotica in de periode 1997-1999. Dit is echter nauwelijks terug te vinden in een toename van de relatieve incidentie van het eerst gekozen orale antipsychoticum voor nieuw-opgenomen patiënten in dezelfde periode. Er lijkt hooguit een lichte stijging te zijn in de relatieve incidentie van het gebruik van atypische antipsychotica, met name veroorzaakt door olanzapine. In de Nederlandse richtlijnen is nog geen voorkeur uitgesproken voor klassieke of atypische antipsychotica [11]. Mogelijke verklaringen voor een stijgende relatieve prevalentie bij een gelijkblijvende relatieve incidentie van atypische antipsychotica kunnen gevonden worden in een langduriger gebruik van de atypische middelen, een langere opnameduur van de patiënten met atypische antipsychotica of een tendens om na enige tijd vaker over te stappen naar een atypisch antipsychoticum dan naar een klassiek antipsychoticum. De hogere relatieve prevalentie van het gebruik van atypische antipsychotica lijkt dan ook niet verklaard te kunnen worden uit een verhoging van de incidentie van het gebruik bij nieuw-opgenomen patiënten, maar moet verklaard worden door een verschuiving ten gunste van de atypische middelen in de vervolghandeling.

De nieuw-opgenomen patiënten die met orale atypische antipsychotica werden behandeld, lijken minder ernstig ziek te zijn (vaker een hoge GAF-score) dan de nieuw opgenomen patiënten die werden behandeld met orale klassieke antipsychotica. Dit zou kunnen wijzen op overeenkomsten met de bevindingen van een naturalistisch onderzoek waaruit bleek, dat patiënten die regelmatig werden opgenomen in een psychiatrisch ziekenhuis minder vaak met een atypisch antipsychoticum behandeld werden [14].

Als tekortkoming van de studie valt op te merken dat wij niet geheel zeker zijn of de geselecteerde patiënten daadwerkelijk voor de eerste keer zijn opgenomen. Wellicht zijn er patiënten voorheen in een andere regio opgenomen geweest en zijn sommige patiënten wellicht voorheen in een andere instelling in de regio opgenomen geweest. Wij nemen echter aan dat dit de grote minderheid van de door ons gedefinieerde opnamen betreft. Van 35,6% van de patiënten was geen GAF-score bij opname ingevuld. Met name in 1997 werd deze slecht ingevuld. De volgende jaren was hiervoor blijkbaar meer aandacht.

Veel patiënten met een psychotische stoornis worden bij opname op een afdeling voor acute psychiatrie behandeld met een kortwerkend parenteraal antipsychoticum. Momenteel is er nog geen injecteerbare vorm van de atypische antipsychotica beschikbaar. De patiënten die initieel behandeld zijn met kortwerkende parenterale antipsychotica hebben driemaal zoveel kans om uiteindelijk behandeld te worden met een oraal klassiek antipsychoticum. Deze kortwerkende parenterale toedieningsvorm is gereserveerd voor patiënten die niet initieel behandeld kunnen worden met een oraal antipsychoticum, vanwege te verwachte problemen met therapietrouw. Uit dit onderzoek blijkt dat het gebruik van een

Tabel 1

## INITIËLE ORALE ANTIPSYCHOTICA VAN NIEUW-OPGENOMEN PATIËNTEN

	Atypische antipsychotica (%) (cases, n = 187)	Klassieke antipsychotica (%) (controles, n = 435)	odds-ratio (BI95 ☆)	Gecorrigeerde odds-ratio (BI95)
<i>Patiëntkenmerken</i>				
● leeftijd <40	124 (66,3)	261 (60,0)	(referentie)	(referentie)
● leeftijd ≥40	63 (33,7)	174 (40,0)	0,76 (0,53-1,09)	0,79 (0,48-1,29)
● geslacht: vrouw	85 (45,5)	216 (49,7)	(referentie)	(referentie)
● geslacht: man	102 (54,5)	219 (50,3)	1,18 (0,84-1,67)	1,31 (0,81-2,12)
<i>Hoofddiagnose</i>				
Schizofrenie en				
psychotische aandoeningen	95 (50,8)	185 (42,5)	1,40 (0,99-1,97)	1,07 (0,41-2,84)
● bipolaire stoornis	14 (7,5)	74 (17,0)	0,39 (0,22-0,72)	0,34 (0,11-1,08)
● depressieve stoornis	20 (10,7)	45 (10,3)	1,04 (0,59-1,81)	0,57 (0,17-1,86)
● angststoornis	2 (1,1)	8 (1,8)	0,58 (0,12-2,74)	0,31 (0,03-3,85)
● overig	36 (19,3)	95 (21,8)	0,85 (0,56-1,31)	0,47 (0,16-1,38)
● onbekend	20 (10,7)	28 (6,4)	–	–
<i>Initieel kortwerkend</i>				
parenteraal antipsychoticum	37 (19,5)	173 (39,4)	0,37 (0,25-0,56)	0,28 (0,16-0,49)
<i>GAF-score <sup>△</sup></i>				
● <35	41 (21,9)	105 (24,1)	(referentie)	(referentie)
● 35-55	60 (32,1)	144 (33,1)	0,97 (0,61-1,54)	0,97 (0,59-1,59)
● ≥55	21 (11,2)	28 (6,4)	2,40 (1,17-4,90)	2,37 (1,09-5,12)
● niet ingevuld	65 (34,8)	158 (36,3)	–	–

☆ BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval

△ GAF-score: score volgens het "Global Assessment of Functioning"

statistisch significante uitkomsten zijn vet gedrukt

kortwerkend parenteraal middel bepalend is voor de keuze van het orale middel dat na de acute fase wordt voorgeschreven. Toekomstige introducties van kortwerkende parenterale atypische antipsychotica zouden wel eens een grote invloed kunnen hebben op de

behandeling van eerste keus met orale antipsychotica. Dit heeft dan implicaties op de gebieden kosten en behandeling. Het verdient aanbeveling bij de introductie van atypische parenterale toedieningsvormen de keuze voor orale middelen opnieuw te onderzoeken ●

*Dit artikel is een voor publicatie aangepaste versie van een registratielezing. Het onderzoek werd uitgevoerd in het kader van de opleiding tot ziekenhuis-apotheker in het Diaconessenhuis te Utrecht, onder verantwoordelijkheid van J. Harting-Oostinga.*

## LITERATUUR

- Davis JM, Janicak PG, Wang Z, et al. The efficacy of psychotropic drugs: implications for power analysis. *Psychopharmacol Bull* 1992;28(2):151-5.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154 suppl 4:1-63.
- Moller HJ. Novel antipsychotics and negative symptoms. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13 suppl 3:S43-7.
- Sarfati Y, Olivier V, Bouhassira M. Utilisation des nouveaux antipsychotiques dans le traitement de la schizophrénie. Une enquête européenne. *Encephale* 1999;25(6):658-66.
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321(7273):1371-6.
- Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000966.
- Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000059.
- Wahlbeck K, Cheine M, Tuisku K, et al. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000;24(6):911-22.
- Srisurapanont M, Disayavanish C, Taimkaew K. Quetiapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000976.
- Kennedy E, Song F, Hunter R, et al. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000440.
- Buitelaar JK, Ewijk WM, Harms HH, et al. Richtlijnen antipsychoticagebruik bij schizofrene psychosen. Amsterdam; Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, 1998.
- Herings RM, Stricker BH, Bakker A. Farmacomorbiditeitskoppeling: een oriënterende studie naar de technische mogelijkheden in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134(39):1903-7.
- Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index. Oslo: WHO Collaboration Centre for Drugs Statistics Methodology, 2000.
- Tavcar R, Dernovsek MZ, Zvan V. Choosing antipsychotic maintenance therapy: a naturalistic study. *Pharmacopsychiatry* 2000;33(2):66-71.