

Clozapine voor therapieresistente schizofrenie: hoe sterk is de evidentie?

Referentie

Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2016;209:385-92. DOI: 10.1192/bjp.bp.115.177261

Duiding

Kirsten Catthoor, psychiater psychosezorg PZ
ZNA Stuivenberg

Klinische vraag

Is clozapine effectiever dan eerste- of tweedegeneratieantipsychotica voor het verminderen van psychotische symptomen bij patiënten met therapieresistente schizofrenie?

Achtergrond

Clozapine wordt voorbehouden als behandeling voor therapieresistente schizofrenie (1-5). Het gebruik van deze molecule wordt echter vaak uitgesteld uit vrees voor ernstige en potentieel lethale ongewenste effecten zoals agranulocytose (1) en wegens de beperkte evidentie over de voordelen. De enige meta-analyse die het effect van clozapine onderzocht bij therapieresistente patiënten vergeleek immers enkel met de (oudere) eerstegeneratieantipsychotica (chlorpromazine en haloperidol) (6). Intussen werden meerdere RCT's uitgevoerd die het effect van clozapine vergelijken met tweedegeneratieantipsychotica (risperidon, olanzapine, quetiapine).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Schizophrenia Group's Trials Register, PubMed, EMBASE; tot 6/2/2015
- referentielijsten van geselecteerde artikels, systematische reviews, posters, conferentiesyllabi, case studies, lezersbrieven, editoriaalen
- contacteren van domeinexperten om ongepubliceerde gegevens op te sporen
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- 21 gerandomiseerde gecontroleerde studies, waarvan 18 dubbelblind en 3 open label met geblindeerde uitkomstevaluatie, die clozapine vergeleken met een eerste- of tweedegeneratieantipsychoticum (in totaal 25 controlegroepen) en rapporteerden over psychotische symptomen, therapierespons, ongewenste effecten en studie-uitval
- exclusie van crossover-studies.

Bestudeerde populatie

- 2 364 patiënten met therapieresistente schizofrenie, schizo-affectieve of schizofreniforme stoornis; therapieresistentie gedefinieerd als minstens 1 (liefst 2) behandelingspogingen met een eerste- of tweedegeneratieantipsychoticum gedurende minstens 6 weken aan een equivalente dosering van minstens 600 mg chlorpromazine.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering in psychotische symptomen, gemeten met de **Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)** of de **Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)**
- secundaire uitkomstmaten: verandering in positieve en negatieve symptomen, responsratio (gedefinieerd als 20% daling van BPRS-score én een **Clinical Global Inventory (CGI)-schaal** ≥ 3 of een BPRS-score ≤ 35 na behandeling), studie-uitval, ongewenste effecten
- gebruik van zoveel mogelijk intention-to-treat-gegevens
- random effects model
- subgroepanalyses voor korte- (< 3 maanden) en lange- (≥ 3 maanden) termijneffecten
- sensitiviteitsanalyses om de invloed van dosis, eerste- of tweedegeneratieantipsychotica, sponsoring door de farmaceutische industrie, zorgcontext op de resultaten te achterhalen.

Resultaten

- meer verbetering van psychotische symptomen met clozapine versus controle op korte termijn (SMD -0,39 met 95% BI van -0,61 tot -0,17; N=20 vergelijkingen; $I^2=68\%$) maar niet op lange termijn (N=11 vergelijkingen; $I^2=39\%$); meer verbetering van positieve psychotische symptomen met clozapine versus controle op korte (SMD -0,27 met 95% BI van -0,47 tot -0,08; N=8 vergelijkingen; $I^2=32\%$) en op lange termijn (SMD -0,25 met 95% BI van -0,43 tot -0,08; N=7 vergelijkingen; $I^2=0\%$); meer verbetering van negatieve psychotische symptomen met clozapine versus controle op korte termijn (SMD -0,25 met 95% BI van -0,40 tot -0,10; N=7 vergelijkingen; $I^2=6\%$) maar niet op lange termijn (N=8 vergelijkingen; $I^2=64\%$); betere resultaten (zowel op korte als op lange termijn) in studies met gehospitaliseerde patiënten en in studies zonder farmaceutische sponsoring; betere resultaten op lange termijn wanneer de score voor psychose hoger was in het begin van de studie
- versus een controlegroep was er meer therapierespons met clozapine op korte (RR 1,17 met 95% BI van 1,07 tot 2,73; ARR 12,48% met 95% BI van 7,52 tot 17,43; NNT 9; N=8 studies) maar niet op lange termijn (N=5 studies); geen statistisch significant verschil wanneer men vergeleek met alleen tweedegeneratieantipsychotica; meer winst na exclusie van studies zonder farmaceutische sponsoring
- geen verschil tussen clozapine en controle in studie-uitval
- statistisch significant meer sialorree (NNH 4), tachycardie (NNH 7), stuipen (NNH 17), koorts (NNH 19), duizeligheid (NNH 11), sedatie (NNH 7), obstipatie (NNH 12), nausea en braken (NNH 19) en minder insomnia (NNT 13) en droge mond (NNT 7) met clozapine versus controle.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat clozapine superieur is voor therapieresistente ziekte, maar wanneer een respons na 6 maanden uitblijft, zouden geneesmiddelen met minder ongewenste effecten overwogen moeten worden.

Financiering van de studie

De eerste auteur kreeg gedeeltelijke financiële ondersteuning van het National Health and Medical Research Council via een beurs voor onderzoekers aan het begin van de carrière, Early Career Fellowships (NHMRC ECF).

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten aangegeven.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De onderzoekers volgden de PRISMA-richtlijnen voor de rapportering van hun systematische review. Therapieresistentie is duidelijk gedefinieerd, maar slechts 6 studies voldeden aan alle criteria.

11 studies includeerden patiënten met behandelingsintolerantie in plaats van therapieresistentie. Er rijzen daarom vragen over de klinische homogeniteit van de geïncludeerde patiëntengroep. Een recente publicatie constateerde dat 50% van de studies over schizofrenie geen criteria en 45% onduidelijke criteria over therapierespons en therapieresistentie hanteerden (7). Op basis van deze vaststelling pleiten de auteurs voor striktere criteria, namelijk: de huidige symptomen zijn met een minimale duur en ernst volgens een gestandaardiseerde schaal aanwezig, er is daarnaast ook sprake van een matige tot ernstige functionele beperking (er was minstens 1 voorafgaande behandelingspoging), een eerdere behandeling bestond uit minstens 2 andere voldoende gedoseerde antipsychotica gedurende een minimale duur gegeven, therapietrouw werd systematisch gemonitord en de minimale criteria voor therapietrouw zijn bereikt, criteria die responsiviteit duidelijk aflijnen van resistentie zijn aanwezig. Ook op vlak van andere karakteristieken, zoals setting (ambulant of hospitaal), gebruikte controlemedicatie (eerste- of tweedegeneratieantipsychotica), follow-up (6 weken tot 78 weken) was er veel klinische heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies van de huidige systematische review. De onderzoekers voerden daarom een **subgroepanalyse** (korte versus lange termijn) en verschillende **sensitiviteitsanalyses** uit.

De zoektocht in de literatuur was uitgebreid en er kon geen selectiebias aangetoond worden. Selectie van studies, extractie van gegevens en beoordeling van studiekwaliteit gebeurde telkens door twee onafhankelijke onderzoekers. Door consensus werden discrepanties opgelost en een derde onderzoeker valideerde de data-extractie.

Globaal was de kwaliteit van de 21 geïncludeerde studies redelijk goed. 18 studies rapporteerden een adequate randomisatie en in 17 studies was er **concealment of allocation**. Alhoewel moeilijk te realiseren wegens het specifieke profiel van de ongewenste effecten zouden 18 studies toch **dubbelblind** uitgevoerd zijn. Voor alle studies was de studie-uitval correct beschreven en 17 studies rapporteerden intention-to-treat-gegevens.

Interpretatie van de resultaten

Zowel op korte als op lange termijn scoorde clozapine beter dan andere antipsychotica in het verminderen van positieve symptomen bij therapieresistente schizofrenie. Voor wat betreft de negatieve symptomen zag men enkel op korte termijn meer verbetering met clozapine. Alhoewel consistent met de bevindingen van een gelijkaardige recente meta-analyse (8) kunnen de auteurs hiervoor geen directe verklaring geven. Ze suggereren wel de mogelijkheid dat clozapine in sommige studies ondergedoseerd is. Echter, zonder gegevens over plasmaconcentraties (slechts in 3 studies bekend) kan deze hypothese niet hard gemaakt worden. Omdat er ook voor therapierespons alleen meer effect was met clozapine op korte termijn, adviseren de auteurs om bij afwezigheid van respons na 6 maanden over te schakelen naar antipsychotica met minder negatieve bijwerkingen. Ze wijzen op het afwegen van een NNT=9 voor therapierespons op korte termijn met een NNH tussen 4 voor sialorree en 19 voor koorts. Klinisch relevante gegevens zoals herval en hospitalisatie werden buiten beschouwing gelaten. Evenmin zijn er voldoende gegevens over hematologische ongewenste effecten, maar kon men anderzijds geen verhoogde studie-uitval met clozapine vaststellen. In observationele studies is de meerwaarde van clozapine in het aantal opnamedagen of hospitalisaties wel aangetoond (9).

De sensitiviteitsanalyses leverden enkele interessante resultaten op. Zo blijkt dat – in tegenstelling tot vorige systematische reviews (7) – gesponsorde studies minder goede resultaten opleverden. De auteurs verklaren dit met het feit dat 12 van de 14 meest recente studies gesponsord waren door de producenten van tweedegeneratieantipsychotica terwijl oudere studies meestal gesponsord zijn door de producent van clozapine.

Andere studies

Een ongeveer gelijktijdig gepubliceerde meta-analyse van Samara et al. (8) onderzocht de effectiviteit en tolerantie van verschillende antipsychotica voor de behandeling van therapieresistente schizofrenie. De onderzoekers includeerden ongeveer dezelfde studies met clozapine. Op basis van een gewone en een netwerk meta-analyse concludeerde men dat er onvoldoende bewijs bestaat voor de superioriteit van clozapine tegenover tweedegeneratieantipsychotica, maar wel tegenover haloperidol.

Besluit van Minerva

Op basis van deze correct uitgevoerd systematische review en meta-analyse kunnen we besluiten dat clozapine op korte termijn beter dan andere antipsychotica positieve symptomen kan onderdrukken bij therapieresistente patiënten met schizofrenie. Verder onderzoek met een correcte definiëring van therapieresistentie en voldoende aandacht voor ongewenste effecten is absoluut noodzakelijk.

Voor de praktijk

Hoewel alle belangrijke internationale richtlijnen clozapine als eerste farmacologische keuze vooropstellen voor de behandeling van therapieresistente schizofrenie (1-5), kunnen we op basis van twee recent gepubliceerde meta-analyses besluiten dat er hiervoor weinig harde wetenschappelijke evidentie bestaat. In afwachting van verder onderzoek blijft clozapine een belangrijke tweedelijnsbehandelingsoptie voor patiënten met aanhoudende psychotische symptomen na eerdere behandelingspogingen met andere antipsychotica. Gedurende de eerste 18 weken van de behandeling moeten wekelijks bloedafnames met bepaling van de witte bloedcellen gebeuren, en vervolgens maandelijks tot 4 weken na het beëindigen van de behandeling. Ook moet de patiënt geïnformeerd worden over alarmsignalen, zoals plotse koorts, die kunnen wijzen op hematotoxiciteit (1,10). Een andere complicatie die de nodige aandacht vraagt, is het risico van ernstige obstipatie.

Productnamen

- clozapine = Leponex

Referenties

1. Clozapine. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. BCFI, oktober 2017.
2. Clozapinebehandeling. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 13/10/2014. Laatste review: 05/08/2013.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical guideline [CG 178]. NICE, March 2014.
4. Barry SJ, Gaughan TM, Hunter R. Schizophrenia. BMJ Clinical Evidence. Web publication date: 28 June 2012 (based on May 2010 search).
5. Warnez S, Alessi-Severini S. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. BMC Psychiatry 2014;14:102. DOI: 10.1186/1471-244X-14-102
6. Moncrieff J. Clozapine v. conventional antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a re-examination. Br J Psychiatry 2003;183:161-6.
7. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group consensus guidelines on diagnosis and terminology. Am J Psychiatry 2017;174:216-29. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503
8. Samara MT, Dold M, Gianasi M, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis. JAMA Psychiatry 2016;73:199-210. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2955
9. Nyakyoma K, Morriss R. Effectiveness of clozapine use in delaying hospitalization in routine clinical practice: a 2 year observational study. Psychopharmacol Bull 2010;43:67-81.
10. Schizofrenie. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 25/02/2014. Laatste review: 25/02/2014. Laatste contextuele review: 11/12/2015.