

Behandeling van fragile-X-syndroom met
acamprosaat: een revolutionaire ontwikkeling?

Wanneer een geneesmiddel gevonden zou worden om autisme te genezen, zou dat een ware revolutie zijn. Het fragile-X-syndroom (FXS) gaat bij één op de drie mannen gepaard met autisme (Erickson e.a. 2010). Daarnaast zijn de volgende gedragskenmerken beschreven: verstandelijke beperking, overgevoeligheid voor prikkels, aandachtstekortproblemen, hyperactiviteit en agressief gedrag naar anderen of zichzelf (Tsiouris & Brown 2004).

Erickson e.a. (2010) beschreven onlangs de resultaten van behandeling met acamprosaat bij patiënten met FXS en autisme. Zij geven weer hoe ze op basis van de pathofysiologie van FXS en het farmacologische effect van acamprosaat tot deze trial gekomen zijn. De auteurs werken in een gespecialiseerde setting voor de behandeling van autisme en Christopher McDougle heeft een reputatie op het terrein van de psychofarmacologie van autisme en verstandelijke beperking.

Bij het FXS vindt men een overmatig aantal (> 200) trinucleotideherhalingen van cysteïne-guanine-guanine (CGG) in het *fragile X mental retardation*(FMR1)-gen. De disfunctie van dit gen leidt tot productievermindering van het FMR-eiwit (FMRP), dat van belang is bij de rijping van de cortex cerebri. FMRP remt normaal gesproken het glutaminerge neurotransmittersysteem; zonder FMRP is er geen remming (Erickson e.a. 2010). Mannen hebben één X-chromosoom en lopen meer risico op (een ernstige vorm van) FXS dan vrouwen (Tsiouris & Brown 2004).

Acamprosaat – bekend van de behandeling van alcoholafhankelijkheid – functioneert als antagonist van de glutamaatreceptor mGluR5. Dit middel kan in theorie de functie van FMRP overnemen. Uit studies met diermodellen van het FXS is bekend dat het remmen van glutamaatreceptoren de gedragskenmerken van dit syndroom vermindert.

De auteurs beschrijven de dossiergegevens van 3 mannen in de leeftijd van 18-23 jaar met FXS en autisme. De doelsymptomen waren sociale beperkingen, beperkingen in de communicatie, agressie en repetitief gedrag. Het resultaat van de behandeling werd afgemeten aan de 'Clinical Global Impression Scale' (CGI-I). De behandeling startte met 2 tabletten van 333 mg. Elke twee weken evalueerden zij de behandeling. De dosering werd verhoogd tot maximaal 6 tabletten per dag of tot er bijwerkingen optraden. De duur van de behandeling was gemiddeld een half jaar. De belangrijkste bijwerkingen waren misselijkheid en braken. Bij één patiënt leidden die tot een halvering van de startdosering. Die patiënt verbeterde toch nog sterk; de andere twee verbeterden zeer sterk. Het meest viel de verbetering op van de verbale communicatie.

Auteurs geven aan dat dit artikel uiteraard een kleine groep betreft in een niet-gerandomiseerde, niet-dubbelblinde onderzoeksopzet. Dat is de belangrijkste beperking. In een vervolgstudie zullen zij de talige communicatie systematischer meten en ook dient het gedrag objectiever gemeten te worden. Ik mis een vermelding over belangenconflicten. Aangezien FXS niet zeldzaam is, ligt hier waarschijnlijk een nieuwe markt voor de fabrikant van acamprosaat.

De resultaten die beschreven worden bij de behandeling van FXS en autisme zijn de moeite waard om te vermelden en te volgen. De auteurs werven op dit moment patiënten voor een vervolgstudie (<http://psychiatry.medicine.iu.edu/research/participate-in-research/>). Mijn patiënten met FXS ga ik een behandeling met acamprosaat voorstellen (Otter 2007).

LITERATUUR

- Erickson CA, Mullett JE, McDougle CJ. Brief report: acamprosaat in fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord* 2010; 40: 1412-6.
- Otter M. Reactie op 'Psychopathologie bij draagsters van de fragile-X-mutatie'. *Tijdschr Psychiatr* 2007; 49: 676-7.

Tsiouris JA, Brown WT. Neuropsychiatric symptoms of fragile X syndrome: pathophysiology and pharmacotherapy. *CNS Drugs* 2004; 18: 687-703.

AUTEUR

M. OTTER is psychiater, Eleos, afdeling Ambulante Volwassenenzorg, Ede, en afdeling Ambulante Jeugdzorg, Amersfoort.

Correspondentieadres: M. Otter, Printerweg 21-23, 3821 AP Amersfoort.

E-mail: maarten.otter@eleos.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Risico op recidief na snelle versus graduele afbouw van antidepressiva

Het is bekend dat plots stoppen of snel afbouwen van antidepressiva ontwenningssymptomen met zich kan brengen. Baldessarini e.a. (2010) gingen na of snelle afbouw van antidepressiva ook gepaard gaat met een verhoogde kans op recidief van een depressieve stoornis of een paniekstoornis. Dit naar analogie met de bevinding dat snelle afbouw van lithium en van antipsychotica gepaard gaat met een sneller recidief bij respectievelijk bipolaire stoornis (Faedda e.a. 1993) en bij schizofrenie (Viguera e.a. 1997).

De auteurs baseerden zich op een klinische gegevensbank van patiënten uit Sardinië met een majeure depressieve stoornis, bipolaire stoornis of paniekstoornis. Patiënten werden in de studie opgenomen indien zij behandeld werden met een antidepressivum en indien de stoornis minstens 30 dagen in remissie was. Er dienden ook voldoende gegevens beschikbaar te zijn over het afbouwschema, met respectievelijk snelle (1-7 dagen) versus een meer graduele afbouw (8-14 dagen). De follow-up duurde minstens 1 jaar. Het behandelingschema van eventuele andere psychotrope preparaten werd in de betreffende periode niet gewijzigd. De primaire uitkomstmaat was de tijdspanne tussen de laatste inname van het anti-

depressivum en het recidief van een depressieve episode of paniekaanval. Daarnaast werd het verband met diverse demografische en klinische factoren onderzocht.

Er namen 398 patiënten deel aan de studie, met een gemiddelde behandelduur van 8,5 maanden en een gemiddelde follow-up van 2,8 jaar. Snelle afbouw ging gepaard met een 2,4 keer zo hoog risico op terugval of recidief: 3,77 maanden (95%-BI: 1,99-5,55) versus 9,07 maanden (95%-BI: 6,78-11,4; mantel-coxtoets $\chi^2 = 20,8$; $df = 1$; $p < 0,0001$). Dit effect bleef significant na correctie voor klinische factoren. Onafhankelijk van de wijze van afbouw gingen moderne antidepressiva gepaard met een sneller recidief, evenals antidepressiva met een korte halfwaardetijd. Het effect was het sterkst bij de bipolaire 1-stoornis, gevolgd door paniekstoornis, bipolaire 2-stoornis en majeure depressieve stoornis. Er was geen invloed van de duur van de stoornis, het aantal episodes, het gebruik van andere farmaca, de duur van de behandeling en de voorgeschreven dosis.

De resultaten van deze studie hebben belangrijke implicaties voor behandelrichtlijnen en voor klinische trials. De auteurs raden aan om elk antidepressivum langzaam af te bouwen.

Er zijn echter enkele beperkingen, waarvan de belangrijkste in het artikel besproken worden. Ten eerste werden patiënten vanwege het retrospectieve karakter van de inclusies niet op een gerandomiseerde wijze toegewezen aan één van beide groepen. Het kan bijgevolg zijn dat het plotse stoppen of snelle afbouwen van de medicatie samenhangt met bepaalde biologische, klinische, demografische of persoonlijkheidskarakteristieken die eveneens samenhangen met een hogere kwetsbaarheid voor de affectieve stoornis. Ten tweede kan men vragen stellen bij de representativiteit van de bevindingen, ondanks het naturalistische karakter van de studie. Zo werden patiënten die bij de aanvang een partiële remissie van de affectieve stoornis toonden niet in de analyse opgenomen, evenmin als patiënten die manische symptomen vertoonden in de follow-upperiode. Bovendien vermelden auteurs niet de

mogelijke rol van genetische factoren: Sardinië kan in genetisch opzicht deels beschouwd worden als geïsoleerd gebied. De effecten zouden daarom minder duidelijk kunnen zijn in andere populaties. Een replicatie van de bevindingen in een onafhankelijke en gerandomiseerde populatie is dan ook noodzakelijk.

LITERATUUR

- Baldessarini RJ, Tondo L, Ghiani C, Lepri B. Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 934-41.
- Faetta GL, Tondo L, Baldessarini RJ, Suppes T, Tohen M. Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 448-55.
- Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JM, Van Kammen D, Tohen M. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 49-55.

AUTEUR

F. VAN DEN EEDE is wnd. medisch coördinator van de dienst psychiatrie in het UZA; hij is tevens verbonden aan het Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), Faculteit Geneeskunde, Universiteit Antwerpen (UA).
Correspondentieadres: prof.dr. F. Van den Eede, Dienst Psychiatrie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem, België.
E-mail: filip.van.den.eede@uza.be.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Omega-3-vetzuren bij de behandeling van depressie

Een aantal kortdurende en kleinschalige onderzoeken naar de effectiviteit van omega-3-vetzuren bij de behandeling van depressie heeft tegenstrijdige resultaten opgeleverd. Lespérance e.a. (2010) hebben onlangs een nieuw onderzoek aan deze reeks toegevoegd.

Zij includeerden 432 ambulante patiënten (gemiddelde leeftijd 46 jaar; 68,5% vrouwen) met een minstens matig ernstige depressieve stoornis. Dezen werden gerandomiseerd en dubbelblind behandeld met 3 capsules per dag omega-3-vetzoursupplement (1050 mg/dag eicosapentaeenzuur en 150 mg/dag docosohexaeenzuur) of placebo. Van de deelnemers gebruikte 40,3% zonder respons antidepressiva bij aanvang van het onderzoek, de andere patiënten verdroegen antidepressiva niet of wensten deze niet te gebruiken. Van hen had 72,5% een recidiverende depressie, 30,8% was al langer dan 2 jaar depressief en 52,8% had een comorbide angststoornis.

Na 8 weken behandeling was er alleen een trend voor meer verbetering van de depressie op de primaire uitkomstmaat, de *Self-Report Inventory of Depressive Symptomatology (IDS-SR₃₀)* en de secundaire uitkomstmaat, de door de arts afgenomen *Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MÅDRS)*. In de geplande subgroepenanalyse bleek een significante interactie tussen de behandeling en de aanwezigheid van een comorbide angststoornis. Bij patiënten zonder comorbide angststoornis (n = 204) was omega-3-suppletie superieur aan placebo, met een gecorrigeerd gemiddeld verschil van 3,17 punten op de IDS-SR en 1,93 punten op de MÅDRS. De bijwerkingen van het omega-3-vetzoursupplement lagen op placeboniveau, afgezien van een vaker voorkomende vis-nasmaak.

Sterke kanten van dit onderzoek zijn de grote omvang en de generaliseerbaarheid door weinig exclusiecriteria (inclusie ook bij gebruik van antidepressiva en andere medicatie, deelname aan psychotherapie, comorbiditeit). De uitval bedroeg in de verumgroep slechts 7% en in de placebogroep

13%. Bijna alle patiënten gebruikten trouw de voorgeschreven medicatie. Door de inclusie van patiënten met en zonder gebruik van antidepressiva kon men deze groepen vergelijken: daarbij bleek dat de (relatief therapieresistente) groep met antidepressiva niet verbeterde, terwijl de groep zonder antidepressiva bijna significant verbeterde. Dit kan betekenen dat omega-3-vetzuren-suppletie alleen als monotherapie werkt, of dat deze niet effectief is bij relatieve therapieresistentie.

Een zwak punt is dat de blinding ondanks toevoeging van een vissmaak aan de placebocapsules niet perfect was. Een op basis van patiëntvermoedens berekende blinderingsindex was echter acceptabel. Er was geen follow-up, waardoor het effect na afloop van de 8 weken behandeling niet bekend is.

Dit onderzoek beslecht de discussie over de plaats van omega-3-vetzuren bij de behandeling van depressie niet. Er is vooralsnog geen reden om deze behandeling actief aan patiënten aan te bieden. Echter, als een patiënt hierom vraagt, kan een omega-3-vetzuursupplement in de genoemde dosis vanwege de goede tolerabiliteit worden geprobeerd. Hiervoor komen vooral patiënten in aanmerking die de gebruikelijke antidepressiva niet willen innemen of niet verdragen en die ook geen psychotherapie wensen. Overigens hebben bij deze indicatie sint-janskruidextracten de voorkeur vanwege een beter bewezen antidepressieve werking, terwijl de bijwerkingen ook van placebo-niveau zijn (Schulte 2010). Omega-3-vetzuursupplement heeft dan wel het voordeel van nagenoeg afwezige geneesmiddeleninteracties en toepasbaarheid bij zwangerschap.

Omega-3-vetzuren zijn overigens niet alleen interessant voor de behandeling van stemmingsstoornissen, maar ook bij psychotische stoornissen. Ze blijken bij patiënten met een ultrahoog risico op een psychotische stoornis het risico op transitie te verlagen (Amminger e.a. 2010). Onderzoek naar omega-3-vetzuren verdient daarom alle aandacht omdat wellicht via deze weg nieuwe werkingsmechanismen ontdekt worden.

LITERATUUR

- Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, e.a. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:146-54.
- Lespérance F, Frasur-Smith N, St-André E, Turecki G, Lespérance P, Wisniewski SR. The efficacy of omega-3 supplementation for major depression: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010 (epub). doi: 10.4088/JCP.10M05966blu.
- Schulte PFJ. Eerste sint-janskruidextract geregistreerd voor behandeling van depressie. *Nederlands Tijdschrift voor Fytotherapie* 2010; 23: 22-4.

AUTEURS

R. TOMOVA is arts in opleiding tot psychiater, opnameafdeling Psychiatrische Voorziening Alkmaar, GGZ Noord-Holland-Noord.

P.F.J. SCHULTE is psychiater, behandelcentrum bipolaire stoornissen Heerhugowaard en opleider psychiatrie, GGZ Noord-Holland-Noord.

Correspondentieadres: R. Tomova, GGZ Noord-Holland-Noord, Opnameafdeling Psychiatrische Voorziening Alkmaar, Wilhelminalaan 12, 1815 JD Alkmaar.

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

Geen strijdige belangen meegedeeld.