

Amisulpride: ook in Nederland een behandeloptie voor patiënten met een psychotische stoornis

C.H. VINKERS, I.E. SOMMER

- ACHTERGROND** In tegenstelling tot de ons omringende landen is het antipsychoticum amisulpride in Nederland niet geregistreerd. Via een versnelde procedure voor ongeregistreerde geneesmiddelen zal het binnenkort mogelijk zijn om in Nederland amisulpride eenvoudiger voor te schrijven.
- DOEL** Een overzicht bieden van de effectiviteit en bijwerkingen van amisulpride.
- METHODE** Bespreken van de beschikbare wetenschappelijke evidentie.
- RESULTATEN** Uit de beschikbare evidentie blijkt dat amisulpride een effectief antipsychoticum is met een acceptabel bijwerkingenprofiel. Dit heeft twee belangrijke voordelen: een psychose zal met dit middel vaker in remissie gaan en patiënten zullen minder vaak stoppen met het middel.
- CONCLUSIE** De beschikbaarheid van amisulpride in Nederland vormt een waardevolle toevoeging aan het therapeutische arsenaal van de psychiater.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)11, 830-834

TREFWOORDEN amisulpride, antipsychotica, schizofrenie



Voor de behandeling van psychose in het kader van schizofrenie zijn in Nederland meer dan twintig antipsychotica beschikbaar. Deze middelen hebben een redelijk tot groot effect op positieve psychotische symptomen, met effect-groottes variërend van 0,33 voor lurasidon (klein-matig effect) tot 0,88 voor clozapine (matig-groot effect) (Leucht e.a. 2013). Vaak lukt het om met deze middelen een remissie van de psychose te bereiken. Veel patiënten krijgen echter opnieuw een psychose, soms nog binnen het jaar. Dat heeft vooral te maken met de lage therapietrouw. Ruim de helft van de patiënten staakt antipsychoticagebruik zonder overleg met de behandelaar, of neemt deze middelen slechts sporadisch in (Rabinovitch e.a. 2009). Belangrijkste reden voor therapieontrouw is een gebrek aan effectiviteit, terwijl bijwerkingen vaker geaccepteerd worden zolang het middel ook duidelijk de psychose vermindert (Ascher-Svanum e.a. 2010; Baloush-Kleinman e.a. 2011; Verdoux e.a. 2000). Het kiezen voor een effectief

antipsychoticum betekent daarom niet alleen dat de patiënt eerder remissie bereikt, maar wellicht ook dat hij of zij langer psychosevrij blijft.

Amisulpride in Nederland niet geregistreerd

In Nederland bestaat een vreemde situatie. De meeste in Europa verkrijgbare antipsychotica zijn in Nederland geregistreerd en kunnen zonder problemen worden voorgeschreven. Er is echter één antipsychoticum waarvoor dit niet geldt: amisulpride. Dit aan sulpiride verwante antipsychoticum werd door het toenmalige Sanofi-Aventis in de jaren 90 op de markt gebracht, maar is in Nederland (in tegenstelling tot de ons omringende landen) niet geregistreerd.

In dit artikel betogen wij dat dit middel niet alleen effectief is, maar ook dat het relatief goed wordt verdragen. Daarmee kan het een belangrijke aanvulling zijn voor de behandeling van psychotische stoornissen. Vanaf het

voorjaar van 2015 is het makkelijker geworden om ook in Nederland patiënten met dit middel te behandelen vanwege een versnelde procedure voor niet-geregistreerde geneesmiddelen (zie verderop in dit artikel).

Reden voor niet-registreren

Er is in Nederland door het toenmalige Sanofi-Aventis eind jaren 90 van de vorige eeuw geprobeerd om amisulpride geregistreerd te krijgen. Op basis van de toen ingediende data hebben de Nederlandse autoriteiten besloten dat er onvoldoende bewijs was voor de meerwaarde van amisulpride. In de ons omringende landen (België, Duitsland, Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk) is amisulpride op basis van dezelfde informatie wel geregistreerd en beschikbaar. In de loop van de jaren wordt amisulpride in veel klinieken als middel van eerste keuze gebruikt voor de behandeling van een eerste psychose in het kader van schizofrenie.

In Nederland is wel een antipsychoticum verkrijgbaar dat qua structuur en naamgeving aan amisulpride verwant is, namelijk sulpiride (Dogmatil). Of dit middel net zo effectief is als amisulpride is niet bekend. Een duidelijk voordeel van amisulpride (in tegenstelling tot sulpiride) is dat het eenmaal per dag gedoseerd kan worden.

Receptorprofiel van amisulpride

Amisulpride is een relatief selectieve D₂- en D₃-receptor-antagonist met enige affiniteit voor 5-HT_{2C}- en 5-HT₇-receptoren en weinig tot geen affiniteit voor de meeste andere (adrenerge, serotonerge en cholinerge) receptoren. Er zijn aanwijzingen uit dierstudies dat amisulpride mogelijk selectiever bindt aan presynaptische D₂- en D₃-autoreceptoren (Schoemaker e.a. 1997). Daarmee zouden lagere doses amisulpride (< 300 mg) de dopaminerge transmissie faciliteren, terwijl hogere doses de postsynaptische receptoren blokkeren (Pani & Gessa 2002).

Effectiviteit van amisulpride

In de afgelopen jaren zijn er in Europa verschillende (vergelijkende) studies verschenen naar de effectiviteit van amisulpride. Een meta-analyse uit 2009 van 150 studies liet zien dat amisulpride effectiever is dan klassieke antipsychotica (Leucht e.a. 2009). Een recente meta-analyse betrof 212 studies (43.049 patiënten), waaruit bleek dat amisulpride, na clozapine, het effectiefste antipsychoticum is met een gemiddelde effectgrootte van 0,66. Bovendien scoorde dit middel van alle antipsychotica het laagste op 'all cause discontinuation' (Leucht e.a. 2013). Dit is een maat die aangeeft welk percentage van de deelnemers met de medicatie stopt. Het stoppen van antipsychotica wordt veroorzaakt door verschillende factoren, waaronder (het gebrek aan) effectiviteit, bijwerkingen en psychologische factoren.

AUTEURS

CHRISTIAAN VINKERS, psychiater, afd. Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht
IRIS SOMMER, hoogleraar Psychiatrie en hoofd Stemmenpoli, afd. Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr.mr. C.H. Vinkers.
E-mail: c.h.vinkers@umcutrecht.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 11-5-2015.

In een cochrane-meta-analyse includeerde men 10 studies (1549 patiënten) en concludeerde dat amisulpride zeker zo effectief is als olanzapine en risperidon (Komossa e.a. 2010). In de Europese EUFEST-studie werden 498 patiënten met een eerste psychose in het kader van schizofrenie gerandomiseerd ingesteld op haloperidol (1-4 mg), amisulpride (200-800 mg), olanzapine (5-20 mg), quetiapine (200-750 mg) of ziprasidon (40-160 mg) (Kahn e.a. 2008). Patiënten die met amisulpride en olanzapine werden behandeld, stopten minder vaak met medicatie en lieten de grootste verbetering zien in de ernst van de ziekte (*Clinical Global Impression scale*) en op de *Global Assessment of Functioning (GAF)*-score. Er werd in deze studie overigens niet op alle uitkomstmaten een verschil gevonden. Uit de beschikbare evidentie blijkt hiermee dat amisulpride een effectief antipsychoticum is. In de multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie (2012) staat daarnaast dat 'het is aangetoond dat amisulpride, clozapine en olanzapine een gunstig effect hebben op de negatieve symptomen, in vergelijking met de andere antipsychotica' (p. 43).

Bijwerkingenprofiel van amisulpride

Amisulpride leidt nauwelijks tot gewichtstoename, ook niet na langdurig gebruik (Bak e.a. 2014; Leucht e.a. 2009). Ook treedt er relatief weinig sedatie op vergeleken met andere antipsychotica (Leucht e.a. 2013). Wel leidt het gebruik van amisulpride tot relatief grote toename van de QTc-tijd (Leucht e.a. 2013; Rybakowski e.a. 2013), ook al is dit gebaseerd op een beperkt aantal studies. Ook kunnen prolactinespiegels stijgen, met als gevolg seksuele bijwerkingen en borstvorming (McKeage & Plosker 2004; Peuskens e.a. 2014). De meest voorkomende bijwerkingen zijn extrapyramidale symptomen, constipatie en symptomen die samenhangen met hyperprolactinemie. Er zijn geen studies naar de langetermijneffecten van hyperprolactine-

mie door amisulpride op osteoporose en mammacarcinoom.

Amisulpride voorschrijven in Nederland?

Het is mogelijk om amisulpride in Nederland voor te schrijven. Omdat er geen handelsvergunning is voor amisulpride, gaat dat via een *named patient*-programma (via een artsenverklaring). Elke Nederlandse apotheek kan met een recept en een artsenverklaring amisulpride via de Internationale Apotheek verkrijgen. Dan wordt amisulpride uit een andere EU-lidstaat (waar het wel geregistreerd is) ingevoerd. Op deze wijze zijn in het UMC Utrecht al meerdere patiënten ingesteld. Het probleem is echter dat levering vanuit de Internationale Apotheek soms even duurt en eerst toestemming voor vergoeding van de zorgverzekeraar verkregen moet worden.

Op dit moment loopt er een initiatief vanuit ACE Pharmaceuticals met instemming van de Inspectie van de Gezondheidszorg (IGZ) om amisulpride in Nederland toegankelijker te maken. Amisulpride zal dan onder de naam Amice in Nederland beschikbaar komen. Dit zal naar verwachting eind 2015 of begin 2016 plaatsvinden. Vanaf dat moment zal dit middel (naar verwachting) gewoon door de zorgverzekering vergoed worden. Een artsenverklaring zal noodzakelijk blijven omdat het een niet-geregistreerd geneesmiddel betreft.

Indicaties van amisulpride

Omdat amisulpride niet in Nederland geregistreerd is, is het belangrijk af te spreken wanneer amisulpride een behandeloptie is. Gezien de effectiviteit en het bijwerkingenprofiel zou amisulpride ook in Nederland een rol kunnen krijgen in de behandeling van schizofrenie. De OPTiMiSE-trial (zie www.optimisetrialeu) was de concrete aanleiding voor de hernieuwde belangstelling voor amisulpride. Deze studie onderzoekt de effectiviteit van amisulpride als eerste keuze in de behandeling van een eerste psychose in het kader van schizofrenie. De resultaten hiervan zullen naar verwachting in 2016 bekend worden. Voor patiënten met schizofrenie die reeds ingesteld zijn op een antipsychoticum, maar dit niet goed verdragen of er onvoldoende door verbeteren, kan amisulpride een goed alternatief vormen. Daarbij moeten we wel opmerken dat amisulpride geen vervanger van clozapine is bij therapieresistente schizofrenie: voor patiënten die op twee of meer antipsychotica onvoldoende gereageerd hebben, is clozapine geïndiceerd (Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie 2012, p. 69).

Voor patiënten met een ernstig metabool syndroom en/of diabetes type 2 kan men overwegen middelen zoals olanzapine, quetiapine en (indien strikt noodzakelijk) clozapine te vervangen door amisulpride, hoewel ook andere

(klassieke) antipsychotica mogelijk geïndiceerd kunnen zijn. In een groot cohortonderzoek naar ouderen met schizofrenie was het gebruik van amisulpride geassocieerd met significant lagere mortaliteit en minder heropname (Pridan e.a. 2014). Dit middel lijkt dus ook bij oudere patiënten effectief en goed te worden verdragen. Of amisulpride ook een plaats in de behandeling van andere ziektebeelden heeft - zoals delier, waanstoornis, gedragsproblemen bij autisme of dementie - is op dit moment onvoldoende onderzocht.

Gebruik van amisulpride

Er zijn verschillende manieren om amisulpride te starten. Men kan bij poliklinische patiënten in principe starten met eenmaal daags 200 mg, en dit per week verhogen met bijvoorbeeld 200 mg, met als doel uit te komen op een dosis van 400-800 mg (een- of tweemaal daags gedoseerd). Net zoals bij andere antipsychotica kan bij klinische patiënten met een ernstige psychose de dosis sneller verhoogd worden (bijvoorbeeld om de dag) om snelle symptoomverbetering te bewerkstelligen. Uiteraard neemt de kans op bijwerkingen, zoals acute dystonie, toe bij snellere opbouw. Een dosering tussen 400-800 mg lijkt een optimaal resultaat te geven, waarbij de dosering nauw samenhangt met de bereikte plasmaspiegel van ongeveer 200-500 ng/ml (Sparshatt e.a. 2009).

Voor jonge patiënten of patiënten die voor het eerst met een antipsychoticum behandeld worden, kan men kiezen voor 100 mg eenmaal daags en dan wekelijks met 100 mg verhogen tot het gewenste resultaat bereikt is (gebaseerd op recente ervaringen in de OPTiMiSE-trial). Bij sommige patiënten kan een lagere onderhoudsdosis al volstaan. Het is belangrijk om rekening te houden met een levertijd van amisulpride aan de apotheek en dus op tijd een nieuw recept te verstrekken. Zodra Amice beschikbaar is, zal amisulpride in principe binnen 24 uur na bestelling beschikbaar zijn bij de eigen apotheek van de patiënt. Verder adviseren wij om bij huidige of eerder doorgemaakte cardiale problemen of bij gelijktijdig gebruik van andere medicamenten met potentiële effecten op de QTC-tijd een ECG aan te vragen voor het starten (als uitgangswaarde) en enkele weken erna. Dit advies geldt zeker bij patiënten die ouder dan 65 jaar zijn. Ook kan men de uitgangswaarde van prolactinespiegels en de waarde na enkele weken bepalen, al is te verwachten dat deze zullen stijgen.

Conclusie

Amisulpride is een effectief antipsychoticum met een relatief beperkt bijwerkingenprofiel. Dit heeft twee belangrijke voordelen: een psychose zal met dit middel over het algemeen relatief snel in remissie gaan. Dit is een significante voorspeller van het beloop van schizofrenie.

Daarnaast zullen patiënten die dit middel gebruiken gemiddeld minder vaak stoppen met onderhoudsmedicatie (Kahn e.a. 2008). Daarmee zal het aantal recidieven afnemen, hetgeen een tweede significante voorspeller is van een gunstig beloop. Via een versnelde procedure via de IGZ voor ongeregistreerde geneesmiddelen zal het mogelijk zijn om dit middel in Nederland makkelijker voor te

schrijven, zoals in België, Engeland en Duitsland al geruime tijd gebeurt. Als het gaat om de behandeling van schizofrenie is amisulpride van toegevoegde waarde in het therapeutische arsenaal van een psychiater.

👉 Dr. Jurjen Luykx gaf waardevol commentaar op dit artikel.

LITERATUUR

- Ascher-Svanum H, Nyhuis AW, Stauffer V, Kinon BJ, Faries DE, Phillips GA, e.a. Reasons for discontinuation and continuation of antipsychotics in the treatment of schizophrenia from patient and clinician perspectives. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 2403-10.
- Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: A meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9.
- Baloush-Kleinman V, Levine SZ, Roe D, Shnutt D, Weizman A, Poyurovsky M. Adherence to antipsychotic drug treatment in early-episode schizophrenia: A six-month naturalistic follow-up study. *Schizophr Res* 2011; 130: 1760-81.
- Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IPM, e.a. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085-97.
- Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Silveira da Mota Neto J, e.a. Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD006624.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, e.a. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951-62.
- Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 31-41.
- McKeage K, Plosker GL. Amisulpride: A review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 2004; 18: 933-56.
- Pani L, Gessa GL. The substituted benzamides and their clinical potential on dysthymia and on the negative symptoms of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 247-53.
- Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: A comprehensive review. *CNS Drugs* 2014; 28: 421-53.
- Pridan S, Baruch Y, Swartz M, Barak Y. Amisulpride for older patients with long-standing schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 736-7.
- Rabinovitch M, Bécharé-Evans L, Schmitz N, Joober R, Malla A. Early predictors of nonadherence to antipsychotic therapy in first-episode psychosis. *Can J Psychiatry* 2009; 54: 28-35.
- Rybakowski J, Vansteelandt K, Remlinger-Molenda A, Fleischhacker WW, Kahn R, Peuskens J, e.a. Extrapyramidal and metabolic side effects of antipsychotic treatment: Data from EUFEST. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: S126-7.
- Schoemaker H, Clautre Y, Fage D, Rouquier L, Chergui K, Curet O, e.a. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 83-97.
- Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. Amisulpride - Dose, plasma concentration, occupancy and response: Implications for therapeutic drug monitoring. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120: 416-28.
- Verdoux H, Lengronne J, Liraud F, Gonzales B, Assens F, Abalan F, e.a. Medication adherence in psychosis: predictors and impact on outcome. A 2-year follow-up of first-admitted subjects. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102: 203-10.

SUMMARY

Amisulpride: a treatment option for psychotic disorders soon to be available in the Netherlands

C.H. VINKERS, I.E. SOMMER

BACKGROUND The antipsychotic drug amisulpride has not yet been officially approved for use in the Netherlands, although it is already available in other European countries, including Belgium, the UK and Germany. However, a fast-track procedure has recently been initiated so that amisulpride will soon become available in the Netherlands as well.

AIM To summarise the efficacy and side effects of amisulpride.

METHOD We discuss the evidence presented in the scientific literature.

RESULTS The scientific literature assures us that amisulpride is an effective antipsychotic drug with an acceptable range of side-effects. This means that there are two main advantages that ensue from the use of amisulpride: a patient's psychosis is more likely to go into remission and patients are less likely to stop taking the drug.

CONCLUSION The availability of amisulpride in the Netherlands will constitute a valuable addition to the pharmacotherapeutic options for treating psychotic disorders in our country.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)11, 830-834

KEY WORDS amisulpride, antipsychotics, schizophrenia