

Medicatie

MALIGNE ANTIPSYCHOTICASYNDROOM BIJ KORT- EN LANGWERKEND ANTIPSYCHOTICUM

De toedieningsvorm, depot (langwerkend) of oraal (kortwerkend), lijkt niet uit te maken voor het risico op het ontstaan en beloop van het maligne antipsychotica-syndroom, een potentieel levensgevaarlijke bijwerking bij antipsychoticagebruik. Dat schrijven Guinart en collega's in *Journal of Clinical Psychiatry*.

De auteurs formuleren die conclusie met enige reserve, omdat zij zich baseerden op een analyse van 662 gevalsbeschrijvingen. Ze stellen dat voor bevestiging en nadere onderbouwing onder andere prospectieve studies gewenst zijn, maar dat die studies zich voor deze kwestie lastig laten ontwerpen.

Het maligne antipsychoticasyndroom gaat gepaard met diverse symptomen: spierrigiditeit, hyperthermie, autonome disfunctie en leukocytose. Hoewel de pathofysiologie nog niet is opgehelderd, lijkt dopamineantagonisme een rol te spelen. De eerste stap is uiteraard altijd het stoppen van de uitlokkende medicatie. Echter, dat heeft bij depotmedica-

tie pas na enige tijd effect. De auteurs vroegen zich af of dat leidt tot een ander beloop van het maligne antipsychoticasyndroom dan bij kortwerkende, orale medicatie.

Ze keken naar 662 casussen, waarbij het bij 122 patiënten ging om depotmedicatie en bij 540 om orale medicatie. De gemiddelde leeftijd was 36 jaar en de gemiddelde ziekteduur 10 jaar. In totaal herstelde van de beschreven patiënten 86,3% volledig (82% met depot versus 87,2% met orale medicatie).

Er werden geen verschillen gezien in ernst, noodzaak van intensive care, duur van ziekenhuisopname, herstel,

gevolgen en sterfte. Wel was de duur van het syndroom met twee weken gemiddeld vier dagen langer bij de langwerkende antipsychotica, maar dat was niet het geval bij de tweede generatie antipsychotica. Dit stemt de auteurs voorzichtig positief over de veiligheid van depotmedicatie, in vergelijking met orale medicatie, wat betreft het maligne antipsychoticasyndroom.

LITERATUUR

Guinart D, Misawa F, Rubio JM, Pereira J, Sharma H, Schoretsanis G, e.a. Outcomes of neuroleptic malignant syndrome with depot versus oral antipsychotics: a systematic review and pooled, patient-level analysis of 662 case reports. *J Clin Psychiatry* 2020; doi: 10.4088/JCP.20r13272.

ANTIDEPRESSIVUM NUTTIG BIJ BIPOLARITEIT?

Het verdient aanbeveling om het gebruik van antidepressiva bij een bipolaire stoornis te vermijden. Dat stellen Ghaemi en collega's in *Journal of Clinical Psychiatry*, op basis van een RCT waaruit geen bewijs naar voren komt voor de effectiviteit van citalopram als additief naast een stemmingsstabilisator.

Deze conclusie komt overeen met de bevindingen uit de recentste meta-analyse van RCT's op dit gebied (McGirr e.a., *Lancet Psychiatry* 2016).

Ghaemi en collega's randomiseerden in hun studie 119 patiënten met een acute ernstige depressie (vastgesteld met het SCID) van ten minste 8 weken, vastgesteld na afname van een klinisch gestructureerd interview voor DSM-IV-

stemmingsstoornissen, bij een diagnose van een bipolaire stoornis type I of II. De deelnemers, 18-64 jaar, kregen citalopram of een placebo toegevoegd aan hun al langer lopende behandeling met een stemmingsstabilisator. Gedurende de eerste 6 weken werd wekelijks het effect beoordeeld en daarna maandelijks, gedurende een jaar. Het effect werd onder andere

gemeten met de *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) en de *Mania Rating Scale* van de *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia* (MRS-SADS).

Na zes weken was de score op de MADRS voor de citalopramgroep gedaald van gemiddeld 27,4 (SD 9,1) naar 13,1 (SD 8,4) en voor de placebo-groep van 27,4 (SD 7,3) naar 15,2 (SD 9,9). Er was geen statistisch significant verschil tussen beide groepen. Opvallend is wel dat beide groepen, ook de placebogroep, een aanzienlijke daling lieten zien. Dat suggereert volgens de

auteurs dat er sprake is geweest van een niet-farmacologisch effect, zoals natuurlijke remissie van een bipolaire depressieve episode.

Het aantal manische of hypomanische episoden dat binnen een jaar optrad, was met 9 voor de onderzoeksgroep als geheel laag (3/60 in de citalopramgroep, 6/59 in de placebogroep). Wel was er in de citalopramgroep, ten opzichte van de placebogroep, een jaar na start van het onderzoek mogelijk een lichte verergering van de manische symptomen te zien, met name bij de subpopulatie met een *rapid cycling*-vorm. Het ging om een mogelijk lichte verergering op de MRS-SADS, een verschil van 1,9 (95%-BI: -0,3-4,0) in de citalopramgroep versus een verschil van 0,1 (95%-BI: -1,9-2,0) in de placebogroep.

De auteurs schrijven dat klinici en patiënten relatief vaak gebruikmaken van een antidepressivum in de behande-

ling van bipolaire stoornis. Het bewijs voor veiligheid en effectiviteit is echter onvoldoende om dat te rechtvaardigen en daarom kunnen antidepressiva bij deze populatie beter vermeden worden.

COMMENTAAR

In een begeleidend commentaar schrijft de Amerikaanse psychiater en psychofarmacoloog Goldberg dat het voor het eerst in ruim twintig jaar is dat er een RCT is uitgevoerd waarin de effectiviteit van een antidepressivum is onderzocht, als additief naast een stemmingsstabilisator bij een bipolaire stoornis. Dat op zich is volgens hem al een compliment waard.

Wat Goldberg betreft is de discussie daarover echter nog niet beslecht. Waar deze RCT in eerste instantie 'wederom zo'n negatieve studie lijkt te zijn, met nauwelijks waarneembare effecten, goed of slecht', is het oordeel van Goldberg anders. Hij ziet vooral dat

methodologische tekortkomingen, zoals *underpowering*, bij de tot nu toe uitgevoerde RCT's die het moeilijk maken de 'wat te doen'-vraag die klinici hebben eenduidig te beantwoorden. Ook wijst hij erop dat bipolaire stoornis zich nogal variabel manifesteert en vele factoren, zoals *rapid cycling*, type I of II en verschillende ernstscores bij aanvang, de uitkomsten kunnen beïnvloeden.

LITERATUUR

- Ghaemi SN, Whitham EA, Vohringer PA, Barroilhet SA, Amerio A, Sverdlow O, e.a. Citalopram for acute and preventive efficacy in bipolar depression (CAPE-BD): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2021; doi: 10.4088/JCP.19m13136.
- Goldberg JF. How much is the debate over antidepressant efficacy and safety in bipolar depression an artifact of study methodologies? *J Clin Psychiatry* 2021; doi: 10.4088/JCP.20ed13649.

'ANTIPSYCHOTICA HET OVERWEGEN WAARD BIJ THERAPIERESISTENTE DEPRESSIE'

Wanneer een patiënt met een unipolaire depressie niet voldoende reageert op behandeling met een antidepressivum, biedt een antipsychoticum, met name aripiprazol, als add-ontherapie mogelijk uitkomst. Dat schrijven Cantù en collega's in een beschrijvende review die gepubliceerd is in *Journal of Affective Disorders*.

Zij baseren zich op een analyse van 16 RCT's, waarin de effectiviteit van tweede generatie antipsychotica als toepassing bij therapieresistente depressie werd onderzocht. Als definitie van therapieresistent hanteerden de auteurs onvoldoende respons op ten minste één antidepressivum in optimale dosering.

De onderzoekers spraken van 'effectief' wanneer er ten opzichte van placebo significante verbetering waarneembaar was op een depressie-meetinstrument, veelal was dat de *Montgomery Asberg Depression Rating Scale*, en in de remissiecijfers.

Van de 6 studies waarin aripiprazol onderzocht werd, bleek dit in 5 studies effectief. Wel was acathisie een relatief vaak genoemde bijwerking.

Wanneer er bij een patiënt bovendien sprake is van comorbide angst en

insomnia, loont het volgens de auteurs quetiapine te overwegen. Dat gaf in 4 studies, als add-onbehandeloptie een positief resultaat.

Een enkele studie richtte zich op de middelen risperidon en olanzapine. Het is volgens de auteurs niet verwonderlijk dat naar toepassing van deze medicijnen minder onderzoek is gedaan, omdat er ten opzichte van aripiprazol en quetiapine meer en ernstiger bijwerkingen van bekend zijn. De resultaten van de paar (kleine) studies lijken echter in lijn te zijn met de effectiviteit voor aripiprazol en quetiapine.

Als beperkingen noemen de auteurs het dat in de verschillende RCT's verschillende definities van therapieresistente depressie gehanteerd werden en ook dat de doseringen waarin een antipsychoticum werd toegediend uiteenliepen. De voorlopige conclusie is ech-

ter dat er duidelijke aanwijzingen zijn voor toepassing van antipsychotica van de tweede generatie bij de behandeling van therapieresistente depressie. Waarbij het wel de vraag is of de antipsychotica echt effect hebben op de kernsymptomen van depressie, of dat ze alleen door hun effect op angst en slaap een daling op de depressieschaal (zoals de MADRAS) laten zien.

LITERATUUR

- Cantù F, Ciappolino V, Enrico P, Moltrasio C, Delvecchio G, Brambilla P. Augmentation with atypical antipsychotics for treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2021; 280: 45-53.

NIEUWE ROUTE VOOR BEHANDELING VAN OPIAAT-VERSLAVING

De psychofarmaca tramadol, olanzapine, mirtazapine, bupropion en atomoxetine hebben mogelijk óók een plaats in de behandeling van opiaatafhankelijkheid. Dat schrijven Zhou en collega's in *Molecular Psychiatry*. Zij ontwikkelden een nieuwe methode om na te gaan of bestaande middelen mogelijk ook effectief zijn om opiaatverslaving te behandelen.

Voor de behandeling van opiaatafhankelijkheid zijn weinig geneesmiddelen voorhanden en de farmaceutische industrie zet nauwelijks in op de ontwikkeling van nieuwe middelen voor deze indicatie, constateren de auteurs. En omdat het ontwikkeltraject van medicatie in de regel lang duurt en kostbaar is, initieerden zij een 'drug repurposing'-studie. Daarbij gaat het om het opnieuw definiëren van de toepasbaarheid van medicatie, voor andere indicaties dan waar ze in eerste instantie voor bedoeld waren. Zo bleek eerder lofexidine, oorspronkelijk geregistreerd als hypertensiemedicijn, ook nut te hebben bij opiaatafhankelijkheid.

De werkwijze van Zhou e.a. betrof een integratie van: 1. het identificeren en prioriteren van medicijnen op basis van computermodellen waarin onder andere beschikbare genetische gegevens

en data over bijwerkingen werden meegenomen (algoritmes), 2. klinische bevestiging van uitkomstmaten in elektronische patiëntendossiers en 3. een analyse van de vermoedelijke werkingsmechanismen (terugredenerend).

Stap 2 kunnen we zien als een retrospectieve casus-controlestudie. De auteurs baseerden zich op met IBM Watson Health verzamelde EPD-gegevens op populatieniveau, afkomstig van in totaal 360 ziekenhuizen en ruim 300.000 zorgaanbieders in 50 staten, van 1999 tot augustus 2020. Hierin was 20% van de Amerikaanse bevolking vertegenwoordigd. Van de middelen in de top 20 waren tramadol, olanzapine, mirtazapine, bupropion en atomoxetine het duidelijkst geassocieerd met een verhoogde kans op remissie van opiaatafhankelijkheid. Waarbij we

moeten bedenken dat tramadol zelf een opiaat is en het dus de vraag is of daarmee echt remissie bereikt kan worden.

Genetische en functionele analyses lieten zien dat deze vijf kandidaat-geneesmiddelen zich rechtstreeks richten op meerdere genen die geassocieerd zijn met opiaatafhankelijkheid, waaronder BDNF en CYP2D6, en gericht zijn op routes geassocieerd met opiaatafhankelijkheid, waaronder opioïdesignalering en G-proteïneactivering.

De onderzoekers hopen dat deze methode van het analyseren van data uit zeer grote bestanden nieuwe routes opent om potentieel kansrijke medicijntoepassingen te identificeren.

LITERATUUR

Zhou M, Wang Q, Zheng C, Rush AJ, Volkow ND, Xu R. Drug repurposing for opioid use disorders: integration of computational prediction, clinical corroboration, and mechanism of action analyses. *Mol Psychiatry* 2021; doi: 10.1038/s41380-020-01011-y.

MEDICATIE OM AUTOMUTILATIE TEGEN TE GAAN?

Het verdient aanbeveling meer onderzoek te doen naar medicatie als mogelijke toepassing om herhaling van zelfbeschadiging te voorkomen. Dat schrijven Witt en collega's in een review die recent in geüpdatete vorm is opgenomen in de *Cochrane Library*.

De auteurs gingen op zoek naar RCT's waarin een psychofarmakon werd vergeleken met een ander psychofarmakon of met placebo, als behandeling na een recente vorm van zelfverwonding (maximaal zes maanden voor de aanvang van het onderzoek) waarvoor een bezoek aan een ziekenhuis noodzakelijk was geweest. Ze includeerden 7 studies, met in totaal 574 deelnemers (63,5% vrouw). De gemiddelde leeftijd was 35 jaar, met een SD van 3 jaar.

In de 7 studies (sinds de vorige zoekopdracht, in 2015, waren er geen nieuwe studies bijgekomen) keek men

naar: antidepressiva (3 studies), antipsychotica (2 studies), lithium (1 studie) en omega 3-vetzuren (1 studie). Hoewel de auteurs geen overtuigend bewijs vonden voor de effectiviteit van psychofarmaca in het voorkomen van zelfbeschadiging, constateren ze wel dat antipsychotica ten opzichte van placebo *mogelijk* het risico op herhaling verkleinen (21% versus 75%; OR: 0,09; 95%-BI: 0,02-0,50; n = 30). Alvorens klinische toepasbaarheid bespreekbaar gemaakt kan worden, zijn gegevens uit meer onderzoeken, liefst ook van de tweede generatie antipsychotica, onontbeerlijk.

LITERATUUR

Witt KG, Hetrick SE, Rajaram G, Hazell P, Taylor Salisbury TL, Townsend E, e.a. Pharmacological interventions for self-harm in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; doi: 10.1002/14651858.CD013669.pub2.

COVID-19 in 't kort

Er verschijnen momenteel veel studies naar (mentale) effecten die geassocieerd zijn met COVID-19. In deze deelrubriek lichten we er vanaf heden enkele uit.

MEER MELDINGEN VAN OVERDOSISGERELATEERDE HARTSTILSTAND

In de eerste maanden (2020) van de COVID-19-pandemie was er in de VS een stijging van het aantal aan overdosis gerelateerde hartstilstanden ten opzichte van het gemiddelde van de twee jaar daarvoor. Dat blijkt uit cijfers van medische noodhulpdiensten die Friedman en collega's in een *research letter* in *JAMA Psychiatry* melden.

Het gaat om meldingen waar hulpdiensten voor uitrukten en ter plekke constateerden dat er sprake was van een hartstilstand door een overdosis van onder meer opiaten. In de data van april werd een flinke stijging geconstateerd (74,1 per 100.000 noedmeldingen, 123,4% boven het

gemiddelde). Daarna was er een afname, maar ging het nog steeds om een stijging ten opzichte van het gemiddelde (in juli: 48,7 per 100.000 noedmeldingen; 53,7% boven het gemiddelde). Hoewel het om voorlopige cijfers gaat, baren deze de onderzoekers

toch zorgen. Extra aandacht moet volgens hen in deze pandemietijd uitgaan naar de behandeling van middelengebruik, schadebeperking en structurele oorzaken van overdosering.

LITERATUUR

Friedman F, Beletsky L, Schriger DL. Overdose-related cardiac arrests observed by emergency medical services during the US COVID-19 epidemic. *JAMA Psychiatry* 2021; doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.4218.

DE IMPACT VAN QUARANTAINEMAATREGELEN

De quarantainemaatregelen die in het begin van de pandemie in China werden afgekondigd, zijn geassocieerd met negatieve psychische effecten. Wang en collega's publiceren in *Molecular Psychiatry* de resultaten van een enquête (afgenomen tussen 18 februari en 11 maart 2020) onder ruim 56.000 Chinezen uit 34 provincies. Ongeveer een derde van hen had in het kader van COVID-19-maatregelen te maken gekregen met quarantaine of thuisisolatie.

Quarantainemaatregelen waren geassocieerd met een hogere prevalentie van negatieve psychische uitkomsten, zoals symptomen van angst, depressie, slapeloosheid en stress (34,1% versus 27,3%; OR: 1,34; 95%-BI: 1,28-1,39). Kwetsbare groepen waren:

mensen met al langer bestaande psychische stoornissen of chronische lichamelijke ziekten, eerstelijnsverkeers, mensen in de zwaarst getroffen gebieden, patiënten met COVID-19 en minderbedeelden.

Het 'normaal' kunnen deelnemen aan werk en beschikken over voldoende kennis en informatie over de uitbraak had een beschermend effect op psychische problemen.

LITERATUUR

Wang Y, Shi L, Que J, Lu Q, Liu L, Lu Z, e.a. The impact of quarantine on mental health status among general population in China during the COVID-19 pandemic. *Mol Psychiatry* 2021; doi: 10.1038/s41380-021-01019-y.