

Belonings- gevoeligheid voorspelt herstel van depressie

Waarom dit onderzoek? Een verminderde capaciteit om je gedrag te laten sturen door belonende prikkels wordt gezien als een mogelijke psychopathologische verklaring voor anhedonie (minder kunnen genieten van dingen). De aanwezigheid van anhedonie bij depressie voorspelt een moeilijk herstel van de ziekte. Weinig studies onderzochten echter of een verminderde beloningsgestuurde leerreactie het herstel van depressie kan voorspellen.

Onderzoeksvragen Hebben patiënten met een depressie een verminderde beloningsgestuurde leercapaciteit dan controlepersonen zonder depressieve klachten? Is er een verschil tussen de beloningsgestuurde leerreactie van patiënten met een depressie en veel en weinig anhedoniekklachten? Voorspelt een verminderde beloningsgestuurde leercapaciteit het herstel van depressie?

Hoe werd dit onderzocht? Er namen 79 patiënten met een depressieve stoornis en 63 controlepersonen deel aan deze studie. Patiënten werden binnen hun eerste opnameweek getest. Na 8 weken werden alle testen herhaald bij de depressieve groep. Majeure depressie werd gediagnosticeerd met een semigestructureerd interview (SCID). Op basis van een zelf in te vullen vragenlijst (SHAPS) werd anhedonie gemeten en werd de depressieve groep ingedeeld in een groep met hoge en met lage anhedoniekklachten. De beloningsgestuurde leerreactie werd gemeten door een computergestuurde monetaire beloningstaak. Groepverschillen werden onderzocht met mixed variantieanalyses. Met logistischeregressieanalyse werd onderzocht of de beloningsgestuurde leercapaciteit bij inclusie het herstel van depressie na 8 weken kon voorspellen.

Resultaten In vergelijking met de controlegroep hadden patiënten met een depressieve stoornis een verminderde leerreactie in functie van beloning. Patiënten met veel anhedoniekklachten hadden een significant lagere beloningsgestuurde leerreactie dan patiënten met weinig anhedonie. Verder was verminderd beloningsgevoelig leergedrag bij inclusie in de studie voorspellend voor het persisteren van de diagnose depressie na 8 weken, zelf na correctie met de ernst van depressie bij inclusie en comorbide angststoornissen.

Consequenties voor de praktijk Deze resultaten versterken het bewijs dat een verminderde beloningsgestuurde leercapaciteit samenhangt met anhedonie en een rol kan spelen in de etiologie van depressie. Een verfijning van de diagnose van depressie is dan ook belangrijk voor de klinische praktijk. Risicofactoren, verloop en herstel van de ziekte kunnen dan beter voorspeld worden en kunnen ook helpen in de keuze van een complementaire behandeling.

LITERATUUR

Vrieze E, Pizzagalli DA, Demyttenaere K, Hompes T, Sienaert P, de Boer P, Schmidt M, Claes S. Reduced reward learning predicts outcome in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2012 doi: 10.1016/j.biopsych.2012.10.014.

AUTEUR

ELSKE VRIEZE
E-mail: elske.vrieze@uc-kortenberg.be

Nalmefeen 'zo nodig': een nieuwe behandeling voor alcohol- afhankelijk- heid

Waarom dit onderzoek? Alcoholafhankelijkheid is verantwoordelijk voor 60-70% van alle schade door alcoholgebruik, maar minder dan 10% van de mensen met alcoholafhankelijkheid wordt behandeld. Een belangrijke reden is dat de meeste behandelinstellingen alleen op abstinentie gerichte behandelingen aanbieden, terwijl de helft van de patiënten zegt niet volledig te kunnen of te willen stoppen, maar wel aanzienlijk wil minderen. Nalmefeen is een modulator van het opioïdsysteem die het belonend effect van alcohol vermindert, waardoor patiënten hun alcoholgebruik kunnen reduceren. Nalmefeen werkt snel en hoeft alleen genomen te worden als er een kans is op overmatig alcoholgebruik: nalmefeen 'zo nodig'.

Onderzoeksvraag Is nalmefeen (18 mg) zo nodig effectiever dan placebo zo nodig in het verminderen van het gebruik van alcohol bij patiënten met alcoholafhankelijkheid?

Hoe werd dit onderzocht? In een dubbelblinde studie kregen 604 patiënten met een diagnose alcoholafhankelijkheid gerandomiseerd een behandeling met nalmefeen + motiverende ondersteuning (n = 306) toegewezen of placebo + motiverende ondersteuning (n = 298) voor de duur van 24 weken. Patiënten werden geïnstrueerd om de medicatie alleen te nemen op dagen met een risico op alcoholgebruik (zo nodig). De primaire uitkomstmaat was een combinatie van vermindering in totale hoeveelheid gebruikte alcohol en vermindering van het aantal dagen dat overmatig gedronken werd (vrouwen > 40 g/dag; mannen > 60 g/dag). De belangrijkste secundaire uitkomstmaat was het percentage patiënten dat in staat was 2 risiconiveaus te dalen in de classificatie volgens de WHO (met respons). Andere secundaire uitkomstmaten waren verbetering van leverfuncties (gamma-glutamyltranspeptidase; alanine-amino-transferase) en klinisch beeld ('Clinical Global Impression'; CGI). Ten slotte werden bijwerkingen nauwkeurig geregistreerd,

Belangrijkste resultaten In de nalmefeengroep daalde het dagelijks gebruik van gemiddeld 84 naar 33 g alcohol per dag (-51 g/dag) en van 19 naar 8 dagen overmatig drinken per maand (-11 dagen), terwijl het alcoholgebruik in de placebogroep daalde van gemiddeld 85 naar 45 g alcohol per dag (-40 g/dag) en van 20 naar 11 dagen overmatig drinken (-9 dagen): een significant verschil in het voordeel van nalmefeen van gemiddeld 11 g alcohol per dag en 2 dagen overmatig drinken per maand. Het percentage met een gunstige respons en de klinische verbetering op de CGI waren ook significant beter in de nalmefeengroep. De nalmefeengroep rap-

porteerde meer bijwerkingen, maar deze waren meestal mild en van voorbijgaande aard.

Consequenties voor de praktijk Nalmefeen zo nodig is een effectief middel bij de behandeling van alcoholafhankelijkheid. In tegenstelling tot de reeds bestaande geneesmiddelen (disulfiram, acamprosaat en naltrexon) kan nalmefeen ook ingezet worden bij patiënten die niet volledig kunnen of willen stoppen.

LITERATUUR

Mann K, Bladström A, Torup L, Gual A, van den Brink W. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry* 2012; doi: 10.1016/j.biopsych.2012.10.020.

AUTEUR

WIM VAN DEN BRINK

E-mail: w.vandenbrink@amc.uva.nl

Genetica van monoaminen in liquor

Waarom dit onderzoek? Monoaminen (dopamine, serotonine en noradrenaline) reguleren verschillende cognitieve en gedragsmatige functies, zoals concentratie, geheugen en stemming. De meeste psychofarmaca grijpen aan op één of meer monoaminen. Inzicht in de fysiologie van monoaminen zou het begrip dat we van de pathofysiologie van psychiatrische aandoeningen hebben daarom kunnen verbeteren. De meest directe mogelijkheid om inzicht te krijgen in het monoaminesysteem is door de in-vivoconcentraties van de voornaamste metabolieten van monoaminen in liquor te meten. Het is onduidelijk welke genetische varianten interindividuele concentratieverschillen in monoaminemetabolieten bepalen. Tot nu toe zijn de meeste genetische studies naar monoaminen uitgevoerd in kleine en heterogene groepen van patiënten met de nadruk op het testen van kandidaatgenen.

Onderzoeksvragen Welke genetische varianten bepalen interindividuele concentratieverschillen van monoaminemetabolieten gemeten in liquor? Hebben deze varianten invloed op genexpressie?

Hoe werd dit onderzocht? De studiepopulatie bestond uit 414 mensen die een spinale anesthesie ondergingen voor een kleine electieve ingreep, bijvoorbeeld een knieoperatie. Het belangrijkste exclusie criterium betrof een voorgeschiedenis van neurodegeneratieve of psychotische aandoeningen. De drie voornaamste monoaminemetabolieten (HVA, 5-HIAA en MHPG) werden in liquor gemeten. Met deze metabolieten als kwantitatief fenotype verrichtten we een genomwijde associatiestudie (5,8 miljoen DNA-polymorfismen) en genomwijde genexpressiestudie (expressie van alle menselijke genen in bloed). Een separate analyse van kandidaatpolymorfismen volgde.

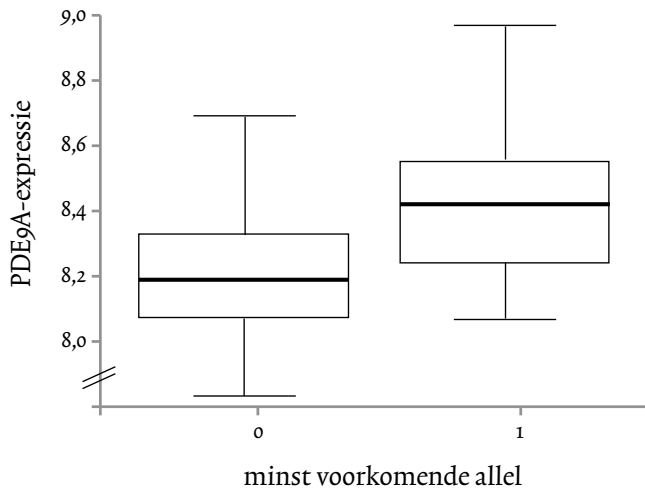
Belangrijkste resultaten Eén genomwijd significant signaal vlak bij het gen *SSTR1* (betrokken bij glutamaatsignaling) werd gevonden ($p = 4,9 \times 10^{-8}$; tabel 1). De polymorfismen bij dit gen waren op hun beurt geassocieerd met genexpressie van *PDE9A* (een gen dat eerder met depressie en respons op antidepressiva werd geassocieerd; $p = 5,6 \times 10^{-7}$; figuur 1). Uit de kandidaatgenanalyse kwam één sterk met schizofrenie geassocieerd gen naar voren dat concentraties van HVA (de metaboliet van dopamine) beïnvloedde: *CSMD1*.

TABEL 1 Per geteste metabooliet of ratio (fenotype) is het meest significant geassocieerde polymorfisme weergegeven (het genoomwijd significante polymorfisme is gecureseerd)

Fenotype	Polymorfisme	Chr.	P-waarde	β	Gen	Afstand (kb)	Reg. Mot.
5-HIAA/MHPG	rs11628551	14	$4,92 \times 10^{-8}$	0,32	SSTR1	11,6	+
HVA	rs2830487	21	$2,23 \times 10^{-7}$	0,37	ADAMTS1	62,4	+
MHPG	rs4766646	12	$4,05 \times 10^{-7}$	0,32	GIT2	binnen intron	-
5-HIAA	rs11221522	11	$4,60 \times 10^{-7}$	-0,24	TP53AIP1/ARHGAP32	2,92	+
Factorscore*	rs2830487	21	$4,82 \times 10^{-7}$	0,25	ADAMTS1	62,4	+
HVA/MHPG	rs7483296	11	$5,74 \times 10^{-7}$	0,34	CADM1	23,5	+
HVA/5-HIAA	rs1881744	12	$7,76 \times 10^{-6}$	0,23	SNORA64.2	74,9	+

Chr. = chromosoom; β = gestandaardiseerde regressiecoëfficiënt; Reg. Mot. = veranderde regulatie van het gen door het betreffende polymorfisme volgens HaploReg (<http://www.broadinstitute.org/mammals/haploreg>).
 *Factorscore = factorscore voor principale componenten (HVA en 5-HIAA; eigenwaarde = 1,60).

FIGUUR 1 Expressie van het gen PDE9A verschilde significant tussen mensen zonder ('0') en met ('1') het minst voorkomende allel van polymorfisme rs11628551 (dat vlak bij SSTR1 gelegen is); $\beta = 0,21$ (gestandaardiseerde regressiecoëfficiënt); $p = 5,6 \times 10^{-7}$ (p-waarde van de associatie tussen allelische variatie in rs11628551 en expressie van PDE9a)



Consequenties voor de praktijk De resultaten tonen aan dat genetische variatie een belangrijke rol speelt bij concentratieverschillen in monoaminemetabolieten tussen personen. Bovendien blijkt dat niet alleen genen die voor de reeds bekende enzymen coderen, betrokken zijn bij de regulatie van concentraties monoaminen in liquor. De gevonden genen kunnen verder onderzocht worden op hun rol bij psychiatrische aandoeningen en in farmacologische studies gericht op de behandeling van psychiatrische aandoeningen.

LITERATUUR

Luykx JJ, Bakker SC, Lentjes E, Neeleman M, Strengman E, Mentink L, Deyoung J, de Jong S, Sul JH, Eskin E, van Eijk K, van Setten J, Buizer-Voskamp JE, Cantor RM, Lu A, van Amerongen M, van Dongen EP, Keijzers P, Kappen T, Borgdorff P, Bruins P, Derks EM, Kahn RS, Ophoff RA. Genome-wide association study of monoamine metabolite levels in human cerebrospinal fluid. *Mol Psychiatry* 2013; doi: 10.1038/mp.2012.183.

AUTEUR

JURJEN LUYKX
 jjluykx@gmail.com

Screening in de beginfase van clozapine- behandeling: meer nodig dan leukocy- tencontrole

Waarom dit onderzoek? Na 8 sterfgevallen aan agranulocytose in Finland (1974) werd clozapine wereldwijd van de markt gehaald. Herintroductie in Europa ging gepaard met verplichte leukocytencontroles: wekelijks in de eerste 18 weken, maandelijks daarna voor de duur van de behandeling. Inmiddels zijn nog drie ernstige, potentieel letale, bijwerkingen beschreven: diabetische ketoacidose (DKA), gastro-intestinale hypomotiliteit (GIH) en myocarditis. De richtlijn voor screening in de beginfase van clozapinebehandeling is tot nu toe ongewijzigd gebleven.

Onderzoeksvraag Dient de richtlijn voor screening aan de drie nieuw beschreven, ernstige bijwerkingen van clozapine te worden aangepast?

Hoe werd dit onderzocht? Via PubMed en Medline zochten we in de Engelstalige literatuur in de periode 1976-2010 met 'clozapine', 'agranulocytosis', 'diabetic ketoacidosis', 'gastro-intestinal hypomotility' en 'myocarditis' als zoektermen. We includeerden onderzoeken met incidenties of gegevens waaruit de incidenties konden worden berekend. De 1-jaarsincidenties en de mortaliteitsratio's voor de gehele populatie van clozapinegebruikers (onderzoekspopulatie) en de gevallen van de betreffende bijwerkingen (vóórkomende gevallen) werden vergeleken. Waar nodig werden de gegevens omgerekend tot 1-jaarsincidenties.

Belangrijkste resultaten De incidentie van agranulocytose en GIH was vrijwel identiek, die van DKA lag een fractie lager (tabel 1). Myocarditis had in Australië een vergelijkbaar tot hogere incidentie; elders in de wereld lag deze een factor 10-100 lager. De mortaliteit van agranulocytose was 2-4%, die van DKA en GIH 15-31%. De mortaliteit van myocarditis toonde een forse spreiding: 0-13% in Australië tot 68% in de rest van de wereld.

TABEL 1 Vergelijking van 1-jaarsincidentie en mortaliteit van drie bijwerkingen van clozapine

	1-jaarsincidentie totale onderzoeks- populatie (in ‰)	1-jaarsmortaliteit totale onderzoeks- populatie (in ‰)	vóórkomende gevallen (in ‰)
Agranulocytose	3,8-8,0	0,1-0,3	2,2-4,2
DKA	1,2-3,1	0,2-4,4	20,0-31,0
GIH	4,0-8,0	0,98-1,19	15,0-27,5
Myocarditis:			
Australië	7,0-34,0	0-1,2	0-13
Rest van de wereld	0,07-0,6	0-0,2	0-68

DKA = diabetische ketoacidose; GIH = gastro-intestinale hypomotiliteit.

Consequenties voor de praktijk De incidentie van agranulocytose, DKA en GIH liggen niet ver uiteen. De lage mortaliteit van agranulocytose is waarschijnlijk het gevolg van verplichte leukocytenscreening. Reductie van de mortaliteit van DKA en GIH naar het niveau van agranulocytose is noodzakelijk en haalbaar. Daar toe is herziening van de richtlijn op twee punten noodzakelijk. Ten eerste: toevoegen van verplichte screening op nuchtere glucose bij start van de behandeling met maandelijkse controle gedurende de eerste 3 maanden. Ten tweede: GIH kan worden voorkomen door standaard preventieve comedicatie met een osmotisch laxans of door standaard navragen van het ontlastingspatroon zo lang de behandeling duurt. De incidentie van myocarditis (hoog in Australië, laag elders) loopt te ver uiteen om hierop een algemeen geldende richtlijn te baseren.

LITERATUUR

Cohen D, Bogers JP, van Dijk D, Bakker B, Schulte PF. Beyond white blood cell monitoring: screening in the initial phase of clozapine therapy. *J Clin Psychiatry* 2012; 73:1307-12.

AUTEUR

DAN COHEN

E-mail: d.cohen@ggz-nhn.nl