

Pimavanserine: een nieuwe behandeling voor psychose bij de ziekte van Parkinson

J.H. DUIJS, M.S. ONGERING, H.J.M. MARTENS, P.F.J. SCHULTE

ACHTERGROND Clozapine is effectief voor psychose bij de ziekte van Parkinson. Het is hiervoor in Nederland geregistreerd, maar heeft een aantal nadelen waaronder agranulocytose. Recent is in de Verenigde Staten het nieuwe geneesmiddel pimavanserine voor dezelfde indicatie geregistreerd.

DOEL In dit artikel vatten we de literatuur over pimavanserine samen en bediscussiëren we de plaatsbepaling in Nederland.

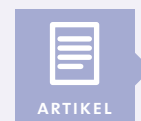
METHODE Een systematisch literatuuronderzoek.

RESULTATEN We vonden 4 gerandomiseerde onderzoeken (RCT's), een review en 6 artikelen over de farmacokinetiek en -dynamiek. Pimavanserine is effectief bij de behandeling van psychose bij de ziekte van Parkinson en heeft net als clozapine weinig negatieve invloed op de motoriek. Alle RCT's werden echter gefinancierd door de fabrikant van pimavanserine en uitgevoerd in een zeer geselecteerde patiëntenpopulatie, wat de generaliseerbaarheid verlaagt. Langetermijnresultaten zijn er nog niet. Clozapine vertoonde in eerdere trials een groter en sneller optredend antipsychotisch effect en er is ruime klinische ervaring mee. Ten slotte ontbreekt nog een vergelijkingsstudie tussen clozapine en pimavanserine.

CONCLUSIE Aangezien bij quetiapine, de huidige tweede keuze, geen werkzaamheid bij psychose bij de ziekte van Parkinson is vastgesteld, zou pimavanserine – in geval van registratie in Nederland – naar onze mening ingezet kunnen worden als de huidige eerste keuze, clozapine, onvoldoende werkt of slecht verdragen wordt. Bij patiënten met tevens cognitieve stoornissen adviseren we een cholinesteraseremmer voordat een antipsychoticum wordt gestart.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)9, 528-536

TREFWOORDEN antipsychoticum, psychose bij de ziekte van Parkinson, pimavanserine, ziekte van Parkinson



ARTIKEL



De ziekte van Parkinson (zvp) is een progressieve neurodegeneratieve ziekte met een vooralsnog onbegrepen etiologie. De diagnose wordt gesteld op basis van klinische criteria, met als hoofdsymptomen rusttremor, hypo- en bradykinesie en rigiditeit. De symptomen beginnen meestal eenzijdig. Daarnaast is er een aantal niet-motorische symptomen zoals orthostatische hypotensie, balansstoornissen en slaapstoornissen (Roos 2003). Pathofysiologisch is er verlies van dopamine-producerende neuronen in de substantia nigra (Roos 2003; Bloem e.a. 2010). Het nigrostriatale systeem beïnvloedt via de thalamus de motorische cortex, zodat bij zvp een verstoord bewegingspatroon ontstaat. De behandeling berust vooral op herstel van het

dopaminetekort, middels levodopa of dopaminergica (Bloem e.a. 2010).

In Nederland is de prevalentie van zvp 100 tot 150 per 100.000 mensen per jaar (Roos 2003). Naar schatting zullen er in 2025 in Nederland 50.000 tot 90.000 patiënten zijn (Bloem e.a. 2010). Psychose komt frequent voor in een meer gevorderd stadium van de ziekte en is een belangrijk klinisch probleem. Er wordt geschat dat 25 tot 60% van de patiënten met zvp tijdens het ziektebeloop hallucinaties krijgt waarbij bij een deel van de patiënten secundaire waanvorming ontstaat (Levin e.a. 2016; Weintraub e.a. 2016). Een psychose heeft negatieve gevolgen voor de kwaliteit van leven van de patiënt en geeft een hoge belas-

ting van de mantelzorgers, zoals blijkt uit het feit dat het de belangrijkste reden is voor verpleeghuisopname (Bijl e.a. 2004; Levin e.a. 2016).

Er zijn verschillende hypothesen over de pathofysiologie van de psychose bij de ziekte van Parkinson (zvp). Ten eerste zijn de antiparkinsonmiddelen debet aan de psychotische symptomen, aangezien deze de dopaminerge (D_2)-transmissie versterken. Voordat deze middelen werden geïntroduceerd, werden psychotische symptomen echter ook al waargenomen (Bijl e.a. 2004). Derhalve wordt bij psychose in het kader van de zvp ook gedacht aan een afname van cholinerge neuronen en diensgevolg een disbalans tussen dopamine en acetylcholine (Hausmann e.a. 2015). Tot slot werken de bij zvp vaak voorgeschreven anticholinergica psychosebevorderend (Levin e.a. 2016).

De rol van serotonine bij pp is niet geheel opgehelderd. Een hypothese is, doordat er een verhoogd aantal serotonine type 2A- (ofwel 5-HT_{2A})-receptoren werd gezien bij patiënten met pp, dat deze receptor daar een rol in zou kunnen spelen (Cummings e.a. 2014). Remmen van de receptoractiviteit zou kunnen leiden tot minder hallucinaties en psychoses bij zvp (Ballanger e.a. 2010; Huot e.a. 2010; Meltzer e.a. 2011). De affiniteit van clozapine voor deze 5-HT_{2A}-receptor, in Nederland geregistreerd voor pp, onderstreept dit (Ballanger e.a. 2010).

Huidige behandeling van de psychose bij de ziekte van Parkinson

De behandeling van de pp is in eerste instantie gericht op het verminderen van psychosebevorderende invloeden. Aangeraden wordt eerst algemene maatregelen te nemen, zoals herstel van het dag-nachtritme, verbeteren van zintuigelijke functies en psycho-educatie (Knuijver e.a. 2013; Levin e.a. 2016). Vervolgens dient onderzoek plaats te vinden naar lichamelijke oorzaken en dient een delier te worden uitgesloten.

De volgende stap is het verminderen van medicatie die minder noodzakelijk is, vooral anticholinergica en sedativa. Bij onvoldoende effect is men op vermindering van dopaminerge medicatie aangewezen. Als er naast een psychose cognitieve stoornissen zijn, heeft een cholinesteraseremmer een plaats (Bloem e.a. 2010). Indien ook dit onvoldoende is, dienen antipsychotica te worden gestart (Bloem e.a. 2010; Levin e.a. 2016).

De gebruikelijke antipsychotica werken antidopaminerg en verergeren daarom de motorische symptomen van zvp. In het schaarse gerandomiseerde onderzoek naar behandeling met antipsychotica bij pp is de aandacht dan ook uitgegaan naar de atypische antipsychotica vanuit de veronderstelling dat deze minder extrapiramidale klachten zouden veroorzaken.

AUTEURS

JANNEKE DUITS, arts in opleiding tot klinisch geriater, Noordwest Ziekenhuisgroep, locatie Alkmaar.

M.S. (MAX) ONGERING, ziekenhuisapotheker i.o., Noordwest Ziekenhuisgroep, locatie Alkmaar; thans: Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

H.J.M. (HARRIE) MARTENS, ziekenhuisapotheker, Noordwest Ziekenhuisgroep, locatie Alkmaar.

P.F.J. (RAPHAEL) SCHULTE, opleider psychiatrie en klinische geriatrie, GGZ Noord-Holland-Noord, Alkmaar.

CORRESPONDENTIEADRES

Mw. J.H. Duits, Noordwest Ziekenhuisgroep, locatie Alkmaar, Wilhelminalaan 12, 1815 JD Alkmaar.

E-mail: jannekeduits@gmail.com

Strijdige belangen: P.F.J. Schulte is plaatsvervangend voorzitter van de ClozapinePlusWerkGroep.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 3-5-2017.

Er zijn twee RCT's verricht met clozapine, die beide een positief resultaat op psychotische klachten toonden (gemeten met de *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS), respectievelijk *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS)), met daarnaast als bijkomend positief effect een reductie van de tremor (Parkinson Study Group 1999; Pollak e.a. 2004). Er was geen verslechtering van de motoriek. Van de vier RCT's met quetiapine lieten drie geen effect op de psychose zien. Ook hierbij was er geen verslechtering van de motoriek. De enige (kleine) trial met quetiapine waarbij een klein positief effect werd gezien, was een pilot waarin meerdere uitkomstmaten zonder correctie werden gemeten, onder andere REM-slaapparameters (Borek & Friedman 2014).

Tot slot zijn er drie RCT's met olanzapine verricht, waarbij geen effect op de psychose werd gezien, maar wel een verslechtering van de motoriek. Dit middel komt derhalve niet in aanmerking (Borek & Friedman 2014).

In Nederland is voor de behandeling van pp clozapine als enige geneesmiddel geregistreerd. Een relatief lage dosering van 6,25 tot 37,5 mg is meestal voldoende, te verhogen tot maximaal 100 mg. De multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson (Bloem e.a. 2010) beveelt als tweede keuze quetiapine aan. Clozapine heeft risico's waarvan agranulocytose het bekendst is, maar ook myocarditis, epileptische insulten en diabetes mellitus zijn beschreven (samenvatting van de productkenmerken (SPC) Laponex). Bij patiënten met zvp is echter het verhoogde valrisico door toegenomen orthostatische hypotensie en sedatie een

belangrijker bezwaar. De positieve keerzijde van de sedatieve werking is dat het bij inname voor de nacht het dag-nachtritme bevordert.

Tot slot wordt een associatie gevonden tussen gebruikers van antipsychotica met de ZVP en een verhoogde mortaliteit (Ballard e.a. 2015; Weintraub e.a. 2016). Clozapine wordt echter in deze Amerikaanse studies niet expliciet genoemd, waarschijnlijk omdat in de vs de registratie voor de behandeling van PP ontbreekt.

Uit het voorgaande blijkt dat de behoefte aan nieuwe behandel mogelijkheden groot is. In april 2016 is in de vs het nieuwe middel pimavanserine geregistreerd, een inverse agonist van de 5-HT_{2A}-receptor. Tot dusver is pimavanserine niet geregistreerd buiten de vs, maar de fabrikant ervan heeft aangekondigd in 2017 een verzoek tot registratie in te dienen bij de European Medicines Agency (EMA). In dit artikel bespreken we de ontwikkeling, farmacodynamiek en farmacokinetiek van pimavanserine en de gerandomiseerde onderzoeken. Vervolgens doen we een voorstel voor plaatsbepaling in Nederland.

METHODE

We zochten tot juli 2016 in PubMed en Embase naar artikelen met zoektermen 'pimavanserin', 'psychose', 'parkinson' en varianten. Van de gevonden artikelen werden de referenties nagegaan.

RESULTATEN

We vonden 15 artikelen met specifiek als onderwerp pimavanserine bij PP, waarvan 2 RCT's en een review met meta-analyse. In de ClinicalTrials-database (ClinicalTrials.gov) vonden we nog 2 ongepubliceerde onderzoeken. Alle

RCT's zijn door de fabrikant gefinancierd. Hiernaast vonden we 6 artikelen over de ontwikkeling en farmacokinetiek en -dynamiek van pimavanserine.

De ontwikkeling van pimavanserine

Hoewel, zoals we reeds stelden, de etiologie van de ZVP en de daarbij samenhangende PP niet geheel is opgehelderd, zijn er voldoende aanwijzingen dat stimulatie van serotonine (5-HT_{2A})-receptor een belangrijke rol speelt bij het optreden van hallucinaties (Chang e.a. 2016; Meltzer e.a. 2010). De huidige behandeling van PP met clozapine en quetiapine onderstreept dit: beide vertonen antagonisme op de 5-HT_{2A}-receptor en geringe activiteit op de dopamine-2(D₂)-receptor (Hacksell e.a. 2014; Meltzer e.a. 2003). Eind jaren 90 is Acadia Pharmaceuticals een zoektocht gestart om de juiste 5-HT_{2A}-ligand te vinden; hieruit is pimavanserine ontwikkeld (Hacksell e.a. 2014). De zoektocht naar een 5-HT_{2A}-ligand kwam voort uit de wetenschap dat de meeste antipsychotica disfunctie van het bewegingsapparaat induceren door het dopamineantagonisme. Bij pimavanserine ontbreekt enige affiniteit voor dopamine-receptoren (Hunter e.a. 2015).

Farmacodynamiek

Pimavanserine werkt als inverse agonist (zie **TABEL 1**) en antagonist op de 5-HT_{2A}-receptor en heeft ook geringe affiniteit voor de 5-HT_{2C}-receptor (Cummings e.a. 2014; Markham 2016). De voornaamste bijwerkingen (bij 1-10% van de patiënten) zijn perifeer oedeem (7% bij pimavanserine, 2% bij placebo), misselijkheid (7% vs. 4%), verwardheid (6% vs. 3%), hallucinaties (5% vs. 3%), constipatie (4% vs. 3%) en loopstoornissen (2% vs. < 1%) (SPC Nuplazid). Deze

TABEL 1 Werking van inverse agonist

Inverse agonist is geen gangbare agonist

Bij het binden van een agonist zal de activiteit (biologische respons) van de receptor worden verhoogd. Het binden van een antagonist aan een receptor geeft in principe geen biologische respons als direct gevolg van de binding. De verandering in biologische respons berust in dat geval op competitie van de antagonist met de agonist op dezelfde bindingsplaats, of een structuurverandering van de receptor, door toedoen van de antagonist, zodat de agonist niet meer kan binden.

Inverse agonist is geen antagonist

Een inverse agonist geeft wel een biologische respons, maar impliceert een inverse (een omgekeerde) activiteit ten opzichte van een agonist. De voorwaarde voor de werking van een inverse agonist is een intrinsieke activiteit van de receptor. Een agonist zal de activiteit van de receptor verhogen, een inverse agonist zal de activiteit van de receptor verlagen; zelfs onder de basale activiteit van de receptor zonder binding van een ligand (De Ligt e.a. 2000; Khilnani & Khilnani 2011). Pimavanserine verlaagt de activiteit van de 5HT_{2A}-receptor tot onder de activiteit van de receptor waarop geen 5-HT (serotonine) is gebonden.

bijwerkingen traden, weliswaar in iets mindere mate, ook op in de placebogroep. Daarmee valt niet uit te sluiten dat deze bijwerkingen voortkomen uit het onderliggende ziektebeeld.

Misselijkheid, verwardheid en constipatie zijn ook beschreven bij clozapine, weliswaar in een lagere incidentie (zelden > 1/10.000 tot < 1/1000). Hallucinaties treden bij clozapine op bij overdosering. Perifeer oedeem en loopstoornissen zijn niet beschreven bij clozapine (SPC Lepo-nex).

Mogelijk verlengt pimavanserine het QTc-interval, nader onderzoek naar de klinische relevantie is noodzakelijk (Hunter e.a. 2015; Markham 2016; SPC Nuplazid).

Farmacokinetiek

Pimavanserine wordt gemetaboliseerd in de lever, slechts een klein gedeelte wordt geklaard met de urine en feces. Pimavanserine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en CYP3A5, in mindere mate ook door CYP2J2, CYP2D6. CYP3A4 is verantwoordelijk voor het metabolisme van pimavanserine tot de actieve metaboliet AC-279. Noch pimavanserine noch de actieve metaboliet vertoont CYP-inductie of -remming.

De aanbevolen dosering is 1 maal per dag 34 mg. In het onderzoek van Cummings e.a. (2014) wordt gesproken over doseringen van 10, 20 en 40 mg pimavanserinetartraat, waarvan 40 mg gelijk staat aan 34 mg pimavanserine. In aanwezigheid van (sterke) CYP3A4-remmers kan de spiegel stijgen; dit betreft o.a. de medicijnen claritromy-cine, erytromycine, itraconazol, ketoconazol, cimetidine, diltiazem, verapamil, cobicistat en proteaseremmers en ook grapefruitsap. De fabrikant adviseert om hierbij de dosering te verlagen naar 17 mg eenmaal per dag. De aanwezigheid van (sterke) CYP3A4-inductoren kan daarentegen leiden tot onvoldoende effect, waarbij de dosis moet worden verhoogd; het gaat daarbij om o.a. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine en hypericum (sint-janskruid). De klinische relevantie van deze interacties is echter nog onvoldoende onderzocht.

De halfwaardetijd van pimavanserine is ongeveer 57 h, van de actieve metaboliet AC-279 is dat 200 h. De mediane T_{max} wordt bereikt na 6 h, biologische beschikbaarheid van de tabletten is goed (ca. 95%) en voedsel heeft nagenoeg geen effect op de opname van pimavanserine. Pimavanserine heeft een hoge eiwitbinding (ca. 95%) (SPC Nuplazid).

Gerandomiseerd onderzoek

GEPUBLICEEERDE TRIALS

Meltzer e.a. (2010) voerden een fase 2-, *non-inferiority* onderzoek uit bij 60 patiënten met PP gedefinieerd volgens de

NINDS-NIMH-criteria van Ravina e.a. (2007). Zij onderzochten of pimavanserine 20 mg tot maximaal 60 mg ten opzichte van placebo de motoriek beïnvloedde. Patiënten met dementie, andere ziekten die kunnen bijdragen aan psychose en andere psychiatrische aandoeningen behoudens depressie werden geëxcludeerd. Gebruik van andere antipsychotica was niet toegestaan. De primaire uitkomst was de *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS), een maat voor motoriek en algemeen dagelijkse levensverrichtingen (ADL). Met 30 patiënten per groep was de power 95% voor 5 punten verschil op de UPDRS. De SAPS en de *Clinical Global Impression Severity Scale* (CGI-S) waren secundaire uitkomsten. Patiënten werden 4 weken behandeld met pimavanserine of placebo en konden vervolgens opteren voor deelname aan een vervolgstudie met open label.

Bij beide groepen werd een klinisch niet relevante verbetering gezien op de UPDRS, zonder significant verschil tussen de groepen. Pimavanserine lijkt derhalve geen effect te hebben op de motoriek bij ZVP. Ook werden bij pimavanserine niet meer (ernstige) bijwerkingen, laboratoriumafwijkingen of ecg-afwijkingen gerapporteerd dan bij placebo. Een aantal subscores van de SAPS verschilden ten gunste van pimavanserine, met matige effectgroottes (0,56-0,71). De totale score van de SAPS verschilden niet significant tussen de groepen.

Cummings e.a. (2014) voerden een fase 3-onderzoek uit waarbij zij bij 199 patiënten met PP de effectiviteit van pimavanserine onderzochten. Ook hier werden patiënten met dementie, andere oorzaak voor de psychose en myocardinfarct geëxcludeerd, maar ook patiënten met een recent CVA, 'ongecontroleerde andere ziekte', hartfalen en een lange QTc-tijd. Andere antipsychotica, centraal werkende anticholinergica en QT-verlengende middelen waren niet toegestaan.

De primaire uitkomstmaat was de SAPS-Parkinson's Disease (SAPS-PD), een ingekorte SAPS waarin specifiek de bij PP veelvoorkomende symptomen worden gemeten. Er waren 100 patiënten per groep nodig voor 90% power om 3 punten verschil op de SAPS-PD aan te tonen. De UPDRS, de CGI, scores voor nachtelijke slaap en slaperigheid overdag en een mantelzorgbelastingsschaal waren secundaire uitkomstmaten.

Patiënten werden eerst behandeld met 2 weken korte psychosociale therapie om het effect van de placeborepsons te verlagen en vervolgens geïncubeerd bij een minimale SAPS-PD-score van 3 op wanen of hallucinaties. Onduidelijk is hoeveel mensen na deze psychosociale therapie alsnog afvielen. Behandeling bestond uit 6 weken pimavanserine 40 mg of placebo. Ook hier bestond de optie deel te nemen aan een openlabelstudie.

Hoewel het benodigde aantal patiënten net niet gehaald werd, was op de totale SAPS-PD-scores een significante verbetering te zien in de pimavanserine- versus de placebogroep. Hetzelfde werd gezien op de CGI-scores, de mantelzorgbelasting, kwaliteit van de nachtelijke slaap en de slaperigheid overdag. De effectgroottes waren matig, rond de 0,50. Op de UPDRS werd wederom geen verschil gevonden. Wel werden iets meer bijwerkingen gezien in de pimavanserinegroep, waaronder ook een kleine verlenging van het QTc-interval (gemiddeld 7,3 ms).

Deze studie suggereert een matig effect van pimavanserine ten opzichte van placebo op de psychotische symptomen en goede verdraagbaarheid wat betreft de motoriek. Wel betreft het een zeer selecte groep patiënten, vrijwel zonder comorbiditeit, zodat de generaliseerbaarheid betwijfeld kan worden.

NIET-GEPUBLICEEERDE TRIALS

Helaas zijn twee RCT's met pimavanserine tot nu ongepubliceerd. De resultaten zijn wel beschikbaar op ClinicalTrials.gov. Beide trials hadden dezelfde studieopzet als in het voorgaande beschreven, echter zonder de psychosociale therapie vooraf. In één ongepubliceerde studie (NCT00477672) vond men geen significante verschillen tussen de pimavanserine 10 mg, 40 mg en de placebogroep. In een artikel over de ontwikkeling van pimavanserine wijten Hacksell e.a. (2014) dit aan een grote placeborespons (42%) en het gebruik van de SAPS in plaats van de SAPS-PD. De andere ongepubliceerde studie (NCT00658567), waarin lagere doseringen van 10 mg en 20 mg werden gebruikt, werd afgebroken na het bekend worden van deze resultaten. Voorlopige resultaten van deze studie toonden geen significante verschillen tussen de placebogroep en de pimavanserinegroepen.

De details van de RCT's beschrijven we in **TABEL 2 EN 3**.

Review en meta-analyse

Yasue e.a. (2016) beschrijven in hun recente review en meta-analyse alle vier genoemde RCT's. De totale patiëntenpopulatie bestond uit 417 patiënten in de pimavanserinegroepen en 263 patiënten in de placebogroep. De meta-analyse toont een significant verschil op de totale SAPS-PD (WMD -2,26 (95%-BI -3,86 - -0,67; $I^2 = 30\%$)). Voor het meten van de verschillen op de subschalen waren alleen de resultaten van de gepubliceerde studies beschikbaar. Op beide subschalen werden in de meta-analyse significante verschillen gevonden (hallucinaties: WMD -2,15 (95%-BI -3,45 - -0,86); $I^2 = 0\%$; wanen: WMD -1,32 (95%-BI -2,32 - -0,32); $I^2 = 0\%$).

Deze meta-analyse toont een antipsychotisch effect van pimavanserine bij PP, ook als de onderzoeken met negatieve resultaten worden meegewogen. Hoewel alle primaire

studies door Acadia Pharmaceuticals gefinancierd zijn, werd de meta-analyse uitgevoerd door onafhankelijke onderzoekers.

DISCUSSIE

De gevonden publicaties waarin pimavanserine werd vergeleken met placebo voor de behandeling van PP tonen een matig effect van pimavanserine op de psychotische symptomen. Mogelijk zijn er ook positieve effecten op de slaap. Pimavanserine lijkt geen verslechtering te geven van de motoriek bij ZVP, maar wel een kleine QTc-tijdverlenging. Bijwerkingen zoals in de studies gerapporteerd zijn onder andere vallen, verwardheid, urineweginfectie, misselijkheid, obstipatie, hallucinaties en perifeer oedeem. Dit zijn ook veelvoorkomende klachten bij ZVP. Door het geringe verschil met de placebogroep valt het effect van het onderliggende ziektebeeld niet uit te sluiten. Vooralsnog lijkt het middel veilig.

Vergelijking met clozapine

Misselijkheid, verwardheid en constipatie zijn ook beschreven bij clozapine, zij het in een lagere incidentie. Hallucinaties treden bij clozapine op bij overdosering. Perifeer oedeem en loopstoornissen zijn niet beschreven bij clozapine.

In vergelijking met clozapine is het effect op de psychose wellicht kleiner bij pimavanserine, maar een directe vergelijking ontbreekt. Bij de placebogecontroleerde studies van clozapine werden grotere verschillen op de psychoschalen en de CGI-S gevonden (Parkinson Study Group 1999; Pollak e.a. 2004). Het antipsychotisch effect van clozapine treedt binnen een aantal dagen op, terwijl bij pimavanserine mogelijk twee tot zes weken moet worden afgewacht (Friedman 2013). Over de werkingssnelheid van pimavanserine is echter nog weinig bekend. Dit behoeft nog nader onderzoek. Pimavanserine bereikt later de *steady state*, dat is echter in de praktijk niet de verklaring voor het verschil met clozapine.

Beide middelen veroorzaken weinig of geen extrapiramidale bijwerkingen. Wat bijwerkingen en risico's betreft zijn deze ongunstiger voor clozapine, met name het risico op agranulocytose en de sedatieve werking van clozapine. De sedatieve bijwerking en orthostatische hypotensie kan, vooral bij de oudere patiënten met balansstoornissen, valrisico's met zich meebrengen. Bij pimavanserine lijkt sedatie geen rol te spelen, en dosistitratie en bloedcontroles zijn niet nodig.

Beperkingen

De onderzoeken met pimavanserine tonen echter een aantal beperkingen.

TABEL 2 Details van gepubliceerde gerandomiseerde studies naar pimavanserine

Studie	Opzet	N	Gem. leeftijd	Exclusie/inclusie	Uitkomst-maten	Resultaten: LSM verschil	Bijwerkingen
Meltzer 2010	Pim oplopende dosis: 20-60 mg Placebo 4 weken Fase 2-RCT	29 31	72,3 (SE 1,43) 69,6 (SE 1,68)	Inclusie: psychose bij de ZvP > 4 weken, NPI hallucinaties + wanen $\geq$ 4, stabiele parkinsonmedicatie > 1 week Exclusie: zwangerschap, ziekte bijdragend aan psychose, dementie, myocardinfarct < 3 maanden	Primair: UPDRS II+III Secundair: SAPS H+D PPRS CGI-S	0,81; p = 0,74 (ns) -4,6; p = 0,09 (ns); ES = 0,56 -1,2; p = 0,11 (ns); ES = 0,48 -0,4; p = 0,20 (ns); ES = 0,58	Evenveel bij Pim en Plb Pim meest voorkomend: somnolentie, oedeem, verhoogd ureum Ernstige: 4. Pim: enkelfractuur, AV-junctioneel ritme. Plb: volvulus, psychose
Cummings 2014	Pim 40 mg Placebo 6 weken Fase 3-RCT	95 90	72,4 (SD 6,55) 72,4 (SD 7,92)	Inclusie: > 40 jaar, Parkinson > 1 jaar, psychose bij de ZvP > 4 weken, MMSE > 21/30, stabiele parkinsonmedicatie > 1 week, NPI hallucinaties + wanen $\geq$ 6 Exclusie: secundaire psychose, dementie, herseninfarct, ongecontroleerde ziekte, myocardinfarct < 6 maanden, hartfalen, lange QTc-tijd, antipsychotica, anticholinergica, QT-verlengende medicatie	Primair: SAPS-PD Secundair: CGI-S CGI-I CBS SCOPA-NS SCOPA-DS UPDRS II+III	-3,06; p = 0,001; ES = 0,50 -0,58; p = 0,0007; ES 0,52 -0,67; p = 0,0011; ES 0,51 -4,34; p = 0,0016; ES 0,50 -0,93; p = 0,0446; ES 0,31 -1,22; p = 0,0120; ES 0,39 -0,29; ns*	Plb (n) / Pim (n): Misselijkheid 6/6, oedeem 3/7, UWI 11/14, val 8/11, verwardheid 3/6, hoofdpijn 5/1, hallucinaties 4/7. Ernstige (niet gespecificeerd): Pim: 11, Plb: 4 Pim: gemiddelde verlenging QTc-tijd met 7,3 ms

Uitleg afkortingen: zie tabel 3.

Ten eerste zijn alle RCT's gefinancierd door de fabrikant van pimavanserine. Verder is er sprake van een publicatiebias zoals blijkt uit de review van Yasue e.a. (2016).

Ten tweede zijn uitgebreide exclusiecriteria gebruikt ter bevordering van de veiligheid en de homogeniteit van de groepen, resulterend in negatieve gevolgen voor de generaliseerbaarheid. Psychose komt met name voor bij de oudere patiënten met langer bestaande ZvP, met meer comorbiditeit (in het bijzonder dementie) en polyfarma-

cie. We kunnen derhalve geen duidelijke conclusies trekken over de werkzaamheid bij de gemiddelde patiënt met PP. Bij de clozapinetrials werden patiënten met dementie niet expliciet uitgesloten en met clozapine is inmiddels in de algemene praktijk veel ervaring opgedaan. Ook onduidelijk is of de QTc-tijdverlenging klinisch relevant wordt als er andere QTc-tijdverlengende medicatie wordt gebruikt of als sprake is van hartfalen of een recent myocardinfarct.

TABEL 3 Details van niet-gepubliceerde gerandomiseerde studies naar pimavanserine

Studie	Opzet	N	Gem. leeftijd	Exclusie/ inclusie	Uitkomst- maten	Resultaten: LSM verschil	Bijwerkingen
NCT 00658567	Pim 20 mg	41	72,1 (SD 7,44)	Inclusie: conform Cummings 2014	Primair: SAPS H+D	20 mg: -2,1; ns*	Meer bij Plb dan bij Pim ernstige: Pim 20 mg: 1 Pim 10 mg: 3, 1 val met heupfractuur, 2 waan Plb: 2, 1 gastro-enteritis, 1 delier
	Pim 10 mg	42	71,0 (SD 7,44)		Secundair: UPDRS II+III	10 mg: NA	
	Placebo 6 weken Fase 3-RCT	40	73,0 (SD 7,91)			20 mg: -2,1; ns* 10 mg: NA	
NCT 00477672	Pim 40 mg	99	69,4 (SD 7,84)	Inclusie: conform Cummings 2014	Primair: SAPS H+D	40 mg: -0,8; ns*	Evenveel in alle 3 groepen Ernstige: Pim 40 mg: 6, dyspnoe, hallucinaties, verwardheid, hoofdpijn, borstkanker Pim 10 mg: 7, hartinfarct, sepsis, encefalopathie, syncope, dementie, liesbreuk Plb: 3, anemie, GI- bloeding, bronchitis
	Pim 10 mg	101	69,0 (SD 8,61)		Secundair: UPDRS II+III	10 mg: 0,1; ns*	
	Placebo 6 weken Fase 3-RCT	98	69,6 (SD 9,67)			40 mg: -0,19; ns* 10 mg: 1,53; ns*	

Negatieve getallen = meer effect in pimavanserinegroep.

Pim: pimavanserine; Plb: placebo; SD: standaarddeviatie; RCT: dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde trial; NPI: neuropsychiatric inventory; MMSE: Mini Mental State Examination; SAPS H+D: Scale for the Assessment of Positive Symptoms totale score voor hallucinaties en wanen; PPRS: Parkinson's Psychosis Rating Scale; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; LSM: least square means; SAPS-PD: Scale for the Assessment of Positive Symptoms – Parkinson's Disease; CBS: Caregiver Burden Scale; SCOPA-NS: Scales for Outcomes in Parkinson's disease – Night Sleep; SCOPA-DS: Scales for Outcomes in Parkinson's disease – Daytime Wakefulness; ns: niet significant; ES: effect size; NA: niet beschikbaar

* P-waarde niet beschikbaar

Ten derde zijn er geen vergelijkende studies van pimavanserine met clozapine en ontbreekt onderzoek bij patiënten die niet reageren op clozapine.

Ten slotte kunnen we nog geen conclusies trekken over de effectiviteit, de zeldzame bijwerkingen en risico's op lange termijn (o.a. mortaliteit). De resultaten van de vervolgstudie met open label zullen hierslechts gedeeltelijk antwoord op geven.

CONCLUSIE

Gezien de beschreven bedenkingen en de te verwachten hoge kosten van pimavanserine lijkt ons terughoudendheid op zijn plaats. Meer onderzoek met pimavanserine is nodig; met name ontbreken nog de langetermijnresultaten en een vergelijkingsstudie met clozapine. Aangezien bij quetiapine, de huidige tweede keuze, geen werkzaamheid bij PP is vastgesteld, zou pimavanserine – in geval van registratie in Nederland – naar onze mening ingezet kunnen worden als de huidige eerste keuze, clozapine, onvoldoende werkt of slecht verdragen wordt. Hierbij dienen we te vermelden dat bij patiënten met tevens cognitieve stoornissen een cholinesteraseremmer wordt aangeraden alvorens met een antipsychoticum te starten.

LITERATUUR

- Acadia Pharmaceuticals. Prescribing information for Nuplazid (pimavanserin) tablets, for oral use. 2016. SPC Nuplazid. <http://www.acadia-pharm.com/product>.
- A Study of the Safety and Efficacy of Pimavanserin (ACP-103) in Patients With Parkinson's Disease Psychosis. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00477672> en study NCT 00658567.
- Ballard C, Isaacson S, Mills R, Williams H, Corbett A, Coate B, e.a. Impact of current antipsychotic medications on comparative mortality and adverse events in people with Parkinson disease psychosis. *JAMDA* 2015; 16: 898e1-e7.
- Ballanger B, Strafella AP, van Eimeren T, e.a. Serotonin 2A receptors and visual hallucinations in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; 67: 416-21.
- Bijl D, Schulte PFI, Van Laar T, Van Gool WA, Leentjens AFG, Verhey FRJ. De ziekte van Parkinson. II. Behandeling van neuropsychiatrische stoornissen. *Geneesmiddelenbulletin* 2004; 38: 49-56.
- Bloem BR, Van Laar T, Keus SHJ, De Beer H, Poot E, Buskens E, e.a., namens de Centrale Werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Parkinson 2006-2010. Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2010.
- Borek LL, Friedman JH. Treating psychosis in movement disorder patients: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 1553-64.
- Chang A, Fox S. Psychosis in Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Drugs* 2016; 76: 1093-118.
- Cummings J, Isaacson S, Mills R, Williams H, Chi-Burris K, Corbett A, e.a. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 533-40.
- Friedman JH. Pimavanserin for the treatment of Parkinson's disease psychosis. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 1969-75.
- Hacksell U, Burstein E, McFarland K, Mills R, Williams H. On the discovery and development of pimavanserin: a novel drug candidate for Parkinson's psychosis, *Neurochem Res* 2014; 39: 2008-17.
- Haussmann R, Bauer M, Donix M. Evidenz zur Behandlung der Parkinson-assoziierten Psychose. *Nervenarzt* 2015; doi: 10.1007/s00115-015-4438-y.
- Hunter N, Anderson K, Cox A. Pimavanserin. *Drugs of Today* 2015; 51: 645-52.
- Huot P, Johnston TH, Darr T, Hazrati LN, Visanji NP, Pires D, e.a. Increased 5-HT_{2a} receptors in the temporal cortex of parkinsonian patients with visual hallucinations. *Mov Disord* 2010; 25: 1399-408.
- Jankovic J. Etiology and pathogenesis of Parkinson disease. *UpToDate* 2016.
- Khilnani G, Khilnani AK. Inverse agonism and its therapeutic significance. *Indian J Pharmacol* 2011; 43: 492-501.
- Knuijver T, Tendolcar I, Esselink R, Van Eijndhoven P. Parkinson-psychose: een complex samenspel van ziekte- en medicatie-gerelateerde factoren. *Tijdschr voor Neuropsychiatrie en Gedragsneurologie* 2013; 1: 45. doi:10.1007/s40533-013-0010-x.
- Levin J, Hasan A, Höglinger G. Psychosis in Parkinson's disease: identification, prevention and treatment. *J Neurol Transm* 2016; 123: 45-50.
- Ligt RAF de, Kourounakis AP, IJzerman AP. Inverse agonism at G protein-coupled receptors: (patho)physiological relevance and implications for drug discovery. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 1-12.
- Markham A. Pimavanserin: first global approval. *Drugs* 2016; 76: 1053-7.
- Meltzer HY, Mills R, Revell S, Williams H, Johnson A, Bahr D, e.a. Pimavanserin, a serotonin(2A) receptor inverse agonist, for the treatment of Parkinson's disease psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 881-92.
- Meltzer HY, Massey BW. The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Curr Opin Pharmacol* 2011; 11: 59-67.
- Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 757-63.
- Pollak P, Tison F, Rascol O, Destée A, Péré JJ, Senard JM, e.a. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 689-95.
- Ravina B, Marder K, Fernandez HH, Friedman J, McDonald W, Murphy D, e.a. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: Report of an NINDS, NIMH Work Group. *Movement Dis* 2007; 22: 1061-8.
- Roos RAC. Neurodegeneratieve aandoeningen. In: Hijdra A, Koudstaal PJ, Roos RAC, redactie. *Neurologie*. Maarssen: Elsevier; 2003. p. 356-61.
- Samenvatting van de productkenmerken Leponex (Clozapine). <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h10459.pdf>
- Weintraub D, Chiang C, Kim HM, Wilkinson J, Marras C, Stanislawski B, e.a. Association of antipsychotic use with mortality risk in patients with Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2016; 73: 535-41.
- Yasue I, Matsunaga S, Kishi T, Fujita K, Iwata N. Serotonin 2A receptor inverse agonist as a treatment for Parkinson's disease psychosis: a systematic review and meta-analysis of serotonin 2A receptor negative modulators. *J Alzheimers Dis* 2016; 50: 733-40.

SUMMARY

Pimavanserin: a new treatment for the Parkinson's disease psychosis

J.H. DUIJS, M.S. ONGERING, H.J.M. MARTENS, P.F.J. SCHULTE

BACKGROUND Clozapine is an effective drug for treating psychosis in Parkinson's disease (PDP) and is registered as such in the Netherlands. However, clozapine can have adverse effects, including agranulocytosis. The new drug pimavanserin was recently registered in the United States for the treatment of PDP.

AIM To review the literature on pimavanserin and discuss the position it currently occupies in the Netherlands as a potential treatment for PDP.

METHOD Systematic search of the literature.

RESULTS We found reports on four randomised controlled trials (RCTs), one review and six articles about the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pimavanserin. Pimavanserin is an effective treatment for PDP, and, like clozapine, it has very few negative effects on motor skills. However, all of the RCTs were funded by the manufacturer of pimavanserin and the trials were conducted in a very selective patient population. This means that results cannot be generalised. Long-term results are not yet available. In earlier trials clozapine was shown to have a greater and faster antipsychotic effect. Many clinicians and psychiatrists have a great deal of experience with this drug. Another important point is that no-one has yet conducted a trial comparing clozapine and pimavanserin.

CONCLUSION Given that the current second drug of choice, namely quetiapine, has not been found to be effective for PDP, we are of the opinion that – if pimavanserin is registered in the Netherlands – pimavanserin could be used when the current drug of choice, clozapine, is not completely effective or is poorly tolerated. For patients who have cognitive impairments in addition to psychosis, we advise testing the patient's reaction to a cholinesterase inhibitor before starting the patient on a course of antipsychotics.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)9, 528-536

KEY WORDS antipsychotic, Parkinson's disease, Parkinson's disease psychosis, pimavanserin