

Toevoeging van evenamide aan antipsychoticum bij therapieresistente schizofrenie

S. K. Spoelstra, H. Knegtering, C.A. Baas

Glutamaat is een neurotransmitter die betrokken is bij hersenfuncties zoals leren, geheugen en motoriek. Te veel glutamaatactiviteit kan leiden tot overmatige neuronale prikkeling, wat mogelijk een rol kan spelen bij het ontstaan van psychische aandoeningen zoals schizofrenie. Evenamide, een glutamaatreceptorantagonist, blokkeert selectief spanningsafhankelijke natriumkanalen in de hersenen, waardoor de afgifte van glutamaat in synapsen wordt geremd. Het middel heeft geen invloed op monoaminesystemen. Dieronderzoek suggereert dat evenamide effectief kan zijn in het verminderen van psychotische symptomen, zowel als aanvullende behandeling bij antipsychotica, waaronder clozapine, als bij monotherapie.

Anand e.a. publiceerden onlangs de resultaten van een fase II-studie, een studie die 6 weken duurde en vervolgens werd verlengd met 46 weken.¹ Deze studie was gerandomiseerd, open-label, en geblindeerd voor de beoordelaar. Evenamide werd in doseringen van respectievelijk 7,5 mg, 15 mg en 30 mg tweemaal daags, toegevoegd aan de bestaande behandeling met antipsychotica bij 161 patiënten met therapieresistente schizofrenie. Van de patiënten voltooidde 95% de initiële 6 weken van het onderzoek (één stopte vanwege een bijwerking), en 89% ging door naar de verlengingsfase. De resultaten van de eerste 100 deelnemers toonden een laag uitvalpercentage na een jaar, waarbij 77 participanten het onderzoek voltooiden. Samengevoegde gegevens van alle doseringsgroepen toonden significante verbeteringen aan in de totale score van de *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) vanaf de aanvang bij 6 weken (-9,4), 6 maanden (-12,7) en 1 jaar (-14,7), zoals gemeten met de 'laatste waarneming voortgezet' (LOCF)-methode. Het percentage respondenten (gedefinieerd als $\geq 20\%$ verbetering in PANSS en *Clinical Global Impression*) nam toe van 6 weken (16,5%) tot 6 maanden (39%) tot 1 jaar (47,4%). De werkzaamheid van evenamide leek dus gestaag toe te nemen tijdens het onderzoek. Twee patiënten staakten de behandeling vanwege ongewenste effecten. De meest gerapporteerde ongewenste effecten waren licht van aard, met name duizeligheid, temperatuurstijging en slapeloosheid, elk door vier patiënten gerapporteerd.

De grootste beperking die de auteurs benadrukken, is het ontbreken van een dubbelblinde en placebogecontroleerde opzet. Het is lastig te begrijpen waarom de eerste fase 2-studie een additiestudie is, wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt. Naar onze mening is het bemoedigend dat voor de behandeling van psychotische symptomen

AUTEURS

Kor Spoelstra, psychiater, waarnemend geneesheer-directeur en plaatsvervangend opleider, Verslavingszorg Noord Nederland, Groningen. Associate lector Verslaving en Leefstijl, NHL Stenden Hogeschool, Leeuwarden.

Rikus Knegtering, psychiater, senior onderzoeker, Lentis Research, Rob Giel Onderzoekscentrum en UMC Groningen.

Cees Baas, psychiater, hoofd Gezondheidsdienst, Trajectum, Zwolle.

Correspondentie

Dr. Kor Spoelstra (k.spoelstra@vnn.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

in het kader van schizofrenie nieuwe medicamenten in ontwikkeling zijn, zoals evenamide, met innovatieve werkingsmechanismen.

Niettemin is voorzichtigheid op zijn plaats. Zal een verbetering van 16,5 tot 47,4% op de PANSS bijvoorbeeld ook daadwerkelijk leiden tot meer sociaal en persoonlijk herstel? Het ontbreken van een placeboarm kan betekenen dat de waargenomen toename in werkzaamheid is beïnvloed door het geleidelijk afvallen van deelnemers die minder effect ervoeren. Het is dus mogelijk dat het effect eigenlijk helemaal niet bestaat. Bovendien zijn de beschikbare gegevens over klinische effecten van evenamide uitsluitend afkomstig uit studies uitgevoerd door de fabrikant.

Na een periode van relatief weinig echte innovatie in de medicamenteuze behandeling van schizofrenie, lijken er momenteel interessante ontwikkelingen gaande te zijn. Onlangs werd in dit tijdschrift bericht over de voortgang in de ontwikkeling van TAAR1-agonisten (*trace amine-associated receptor 1*) en M1/M4-cholineagonisten voor de behandeling van schizofrenie, waarbij, net als bij evenamide, andere mechanismen dan dopamineantagonisme worden onderzocht.²

De zoektocht naar nieuwe aangrijpingspunten, zoals bij evenamide, tot het uiteindelijk bereiken van klinische voordelen is buitengewoon uitdagend. Om de waarde van evenamide te kunnen bepalen, zijn in elk geval placebogecontroleerde

dubbelblinde fase III-onderzoeken noodzakelijk, voor evenamide als monotherapie en als additie bij antipsychotica. In het geval van additietherapie bestaat de kans dat, vanwege toevoeging van een extra medicament, dit een ongunstige invloed op de therapietrouw heeft. Dierproeven suggereren dat evenamide als monotherapie ook effectief zou moeten zijn. Onderzoek om dit te bevestigen is begonnen. Deze onderzoeken zouden gericht moeten zijn op effectiviteit, tolerabiliteit en, niet in de laatste plaats, op de impact op sociaal en maatschappelijk functioneren.

LITERATUUR

- 1 Anand R, Turolla A, Chinellato G, e.a. Phase 2 results indicate evenamide, a selective modulator of glutamate release, is associated with clinically important long-term efficacy when added to an antipsychotic in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2023; 26: 523-8.
- 2 Shah AA, Iqbal SZ. Recent advances in psychopharmacology: from bench to bedside novel trends in schizophrenia. *J Pers Med* 2023; 13: 411.