

Antipsychotica

POLYFARMACIE MET ANTIPSYCHOTICA: NUTTIG EN VEILIG?

Polyfarmacie met antipsychotica komt vaak voor. Dit terwijl er nog veel onduidelijk is over de veiligheid hiervan vergeleken met monotherapie. Taipale en collega's probeerden met hun onderzoek meer duidelijkheid te schetsen over de veiligheid van verschillende doseringen van mono- en polyfarmacie. Dit deden ze door verschillende periodes van antipsychoticagebruik bij dezelfde persoon te vergelijken. Zij publiceerden hun bevindingen in *American Journal of Psychiatry*.¹

Via Finse gezondheidsregisters verzamelden de onderzoekers gegevens van 61.889 patiënten met schizofrenie, die tussen 1972 en 2014 een intramurale behandeling kregen (gemiddelde leeftijd: 46,7 jaar; SD: 16,0). In de periode 1996-2017 keken ze vervolgens of patiënten opgenomen werden vanwege psychiatrische, niet-psychiatrische of cardiovasculaire redenen. Ook is nagegaan of patiënten één of meerdere antipsychotica tegelijkertijd hadden gebruikt. De antipsychoticadoseringen werden uitgedrukt in *defined daily doses* (DDD): de gemiddelde dagelijkse onderhoudsdosering van een medicijn voor de behandeling van een volwassen patiënt, voor de belangrijkste

indicatie van dat medicijn.

Bijna 70% van de patiënten gebruikte tijdens de onderzoeksperiode polyfarmacie, hiervan had de grote meerderheid ook monotherapie gehad. Polyfarmacie bleek geassocieerd te zijn met een 6% lager risico op een psychiatrische ziekenhuisopname. Tijdens polyfarmacie met doseringen van $\geq 1,1$ DDD was het risico op niet-psychiatrische ziekenhuisopnames lager dan tijdens monotherapie met dezelfde doseringen (met verschillen tot 13%). Hetzelfde patroon werd gevonden voor het risico op cardiovasculaire ziekenhuisopnames voor doseringen van $\geq 1,6$ DDD. De onderzoekers vonden vergelijkbare

resultaten wanneer clozapinevoorschriften weggelaten werden.

Ten slotte bleek dat combinaties van clozapine plus aripiprazol en olanzapine plus risperidon bij doseringen van $\geq 1,6$ DDD ook geassocieerd waren met een lager risico op niet-psychiatrische ziekenhuisopnames vergeleken met dezelfde doseringen van deze antipsychotica als monotherapie. Hetzelfde gold voor olanzapine plus quetiapine en het risico op cardiovasculaire ziekenhuisopnames. De resultaten laten zien dat polyfarmacie met antipsychotica veilig kan worden toegepast, zonder een verhoogd risico op somatische of psychiatrische opnames. Op basis hiervan stellen de auteurs dan ook dat behandelrichtlijnen geen voorkeur dienen te tonen voor het gebruik van monotherapie.

LITERATUUR

- 1 Taipale H, Tanskanen A, Tiihonen J. Safety of antipsychotic polypharmacy versus monotherapy in a nationwide cohort of 61,889 patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2023; 180: 377-85.

MANIE DOOR ATYPISCHE ANTIPSYCHOTICA: WEINIG BEWIJS

In de loop der jaren zijn circa 40 casusbeschrijvingen gepubliceerd over manie door atypische antipsychotica bij patiënten met een depressie of bipolaire stoornis. Côte-Real en collega's onderzochten daarom met een meta-analyse of atypische antipsychotica (hypo)manie induceren bij patiënten met stemmingsstoornissen. De resultaten zijn gepubliceerd in *Journal of Affective Disorders*.¹

De onderzoekers includeerden 21 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies, met ruim 8000 patiënten met een depressie of bipolaire stoornis. Van hen gebruikte 60% een atypisch antipsychoticum gedurende meestal 6-8 weken. De rest kreeg

een placebo voorgeschreven. De studies rapporteerden de ontwikkeling van een (hypo)manie vaak in de context van een ongewenst voorval (*adverse event*). Tegen de verwachting van de auteurs in bleek het gebruik van atypische antipsychotica juist beschermend tegen

de ontwikkeling van (hypo)manie in vergelijking met placebo (OR: 0,68; 95%-BI: 0,52-0,89).

De resultaten doen vermoeden dat het gebruik van atypische antipsychotica geen risicofactor is voor de ontwikkeling van (hypo)manie bij patiënten met stemmingsstoornissen. Het anekdotische bewijs uit casusbeschrijvingen wordt dus niet bevestigd.

LITERATUUR

- 1 Côte-Real B, Saraiva R, Cordeiro CR, e.a. Atypical antipsychotic-induced mania: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2023; 333: 420-35.

AUGMENTATIE MET SAMIDORFAN KAN GEWICHTS-TOENAME DOOR OLANZAPINE BEPERKEN

Vrijwel alle antipsychotica kunnen gewichtstoename veroorzaken. Naast lichamelijk ongemak vergroot dit de kans op obesitas, hart- en vaatziekten en diabetes mellitus. Er is dan ook behoefte aan nieuwe manieren om gewichtstoename bij antipsychoticagebruik te beperken. René Kahn en collega's onderzochten of het toevoegen van samidorfan, een middel dat de μ -opioïdreceptor blokkeert, aan een behandeling met olanzapine kan zorgen voor minder gewichtstoename bij 408 patiënten met schizofrenie, schizofreniforme stoornis of bipolaire stoornis. Hun onderzoek werd gepubliceerd in *Journal of Clinical Psychiatry*.¹

De onderzoekers zetten een groot gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek op, de ENLIGHTEN-Early studie, waaraan 62 instellingen in 11 verschillende landen meededen. Er deden geen Nederlandse zorginstellingen mee. Patiënten van 16-39 jaar oud werden gerandomiseerd naar een groep die gedurende 12 weken 5-20 mg olanzapine met (n = 202) of zonder 10 mg samidorfan kreeg (n = 206). Patiënten bevonden zich in de eerste 4 jaar van de ziekte en mochten tijdens het onderzoek geen medicijnen voor gewichtsverlies gebruiken.

Drie op de vier patiënten voltooiden de behandeling. Na 12 weken was de gewichtstoename lager in de olanzapine/samidorfangroep (4,91%) dan in de olanzapinegroep (6,77%; *least mean squared difference*: -1,87% (SE: 0,75); p: 0,012). Dit verschil was zichtbaar vanaf een behandelduur van 6 weken. Voor een aanvullende analyse selecteerden de onderzoekers alleen patiënten met $\geq 10\%$ gewichtstoename. Het risico hierop, na 12 weken behandeling, verschilde niet tussen de twee groepen (OR: 0,64; 95%-BI: 0,39-1,05). De groepen verschilden ook niet qua afname

in symptoomernst, gemeten met de *Clinical Global Impressions-Severity Scale*. Olanzapine/samidorfan en olanzapine hadden soortgelijke veiligheidsprofielen, met kleine vergelijkbare veranderingen in metabolische parameters, zoals totaal cholesterol. De conclusie is dat samidorfan een geringe, maar significante vermindering van de gewichtstoename geeft. Het middel voorkomt echter geen zeer ernstige gewichtstoename. In de Verenigde Staten is olanzapine/samidorfan inmiddels goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met schizofrenie en bipolaire stoornis. In Nederland is dit nog niet het geval.

LITERATUUR

- 1 Kahn RS, Kane JM, Correll CU, e.a. Olanzapine/samidorphan in young adults with schizophrenia, schizophreniform disorder, or bipolar I disorder who are early in their illness: results of the randomized, controlled ENLIGHTEN-Early Study. *J Clin Psychiatry* 2023; 84: 22m14674.

BEHANDELRESPONS OP AMISULPRIDE: HET BELANG VAN HET IMMUUNSTEEEM

Behandeluitkomsten op antipsychotica kunnen mogelijk voorspeld worden met informatie over het complementsysteem. Dat schrijven Susai en collega's in *Schizophrenia Bulletin*.¹

Het complementsysteem is onderdeel van het immuunsysteem en bestaat uit een netwerk van meer dan 30 eiwitten. Deze eiwitten, zoals C1R en C4A, hebben allemaal hun eigen functie. Het complementsysteem wordt geactiveerd door antilichamen, pathogenen en het eiwit mannosebindend lectine. Na activatie volgt een kettingreactie, waarbij verschillende eiwitten na elkaar actief worden. Samen beschermt dit ons lichaam tegen binnendringende micro-organismen. Met massaspectrometrie bepaalden de auteurs de concentratie van 48 complement- en stollingseiwitten in het bloedplasma van 243 patiënten met een eerste psychose (gemiddelde leeftijd: 25,5; SD: 6,4). Zij deden mee aan de OPTiMiSE-studie, een multicenteronderzoek in 15 verschillende landen, waaronder Nederland. Patiënten waren in de eerste 2 jaar van hun ziekte

en mochten in het verleden beperkt antipsychotica hebben gebruikt. Na de bloedafname startten alle patiënten met amisulpride voor 4 weken. De onderzoekers definieerden remissie als een score van maximaal 3 op 8 specifieke items van de *Positive and Negative Syndrome Scale*, gedurende een half jaar.² De plasmaconcentratie van complementeiwit C4A bij aanvang van het onderzoek bleek lager bij patiënten die na de behandelperiode niet in remissie kwamen, vergeleken met patiënten bij wie dit wel het geval was. Een hogere concentratie was voorspellend voor het bereiken van remissie (*area under the curve*; AUC: 0,63). De onderzoekers vonden geen verband tussen remissiestatus en de plasmaconcentraties van andere complement- of stollingseiwitten. Wel bleken hogere plasmaconcentraties van meerdere complement- en stollings-

eiwitten (o.a. complementeiwit C1R) geassocieerd te zijn met een afname van psychotische symptomen en een verbetering in het functioneren na 4 weken. De complementeiwitten C1R en C4A dragen beide bij aan de activatie van het complementsysteem. De auteurs suggereren dan ook dat nieuwe therapeutische benaderingen voor psychose mogelijk gericht kunnen worden op dit systeem. Daarnaast zou informatie over deze complementeiwitten mogelijk in de toekomst, voorafgaand aan een behandeling, gebruikt kunnen worden om behandelingen te personaliseren. Daarvoor dienen echter eerst aanvullende studies te worden uitgevoerd.

LITERATUUR

- 1 Susai SR, Föcking M, Mongan D, e.a. Association of complement and coagulation pathway proteins with treatment response in first-episode psychosis: a longitudinal analysis of the OPTiMiSE clinical trial. *Schizophr Bull* 2023; 49: 893-902.
- 2 Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, e.a. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 441-9.

C.F.M. van Hooijdonk, wetenschapsredacteur