

Farmacotherapie

CARIPRAZINE TEGEN GEWELD

In Nederland is er geen aparte richtlijn over hoe te handelen bij acute agressie. Toch is er behoefte aan behandelopties. Geweld kan voortkomen uit symptomen van vijandigheid, prikkelbaarheid en agitatie, zoals die onder meer voor kunnen komen bij patiënten met een bipolaire I-stoornis. Citrome en collega's onderzochten, in een post-hocanalyse, of het antipsychoticum cariprazine deze symptomen vermindert bij patiënten met een bipolaire I-stoornis. Zij publiceerden hun bevindingen in *Journal of Affective Disorders*.¹

De onderzoekers combineerden de gegevens van 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken, met ruim 900 patiënten met een bipolaire I-stoornis met manische of gemengde episodes. Ongeveer drie vijfde van hen kreeg 3 weken cariprazine (3-12 mg per dag). De anderen kregen een placebopil. Van tevoren namen de auteurs de *Young Mania Rating Scale* en de *Positive and Negative Syndrome Scale* af. Met de

scores op specifieke items selecteerden ze vervolgens patiënten met klachten van vijandigheid, prikkelbaarheid en agitatie. De ernst van deze symptomen was bij aanvang van de behandeling vergelijkbaar in de cariprazine- en placebogroepen. In de cariprazinegroep bleek de afname van klachten van vijandigheid, prikkelbaarheid en agitatie na 3 weken groter dan in de placebogroep (*least squares mean difference* variërend van -2,32 tot -0,43). Dit

was zowel voor lage (dagelijks 3-6 mg) als hoge (dagelijks 6-12 mg) cariprazinedoseringen en na correctie voor de verandering in maniesymptomen en de aanwezigheid van acathisie of sedatie.

Een beperking is dat alleen patiënten zonder alcohol- en drugsmisbruik mee mochten doen. Dit terwijl deze middelen het risico op geweld kunnen verhogen. Tevens is het belangrijk om te bepalen hoe het positieve effect van cariprazine zich verhoudt tot andere (niet-)medicamenteuze behandelingen.

LITERATUUR

1 Citrome L, Li C, Yu J, e.a. Effects of cariprazine on reducing symptoms of irritability, hostility, and agitation in patients with manic or mixed episodes of bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2024; 358: 353-60.

XANOMELINE-TROSPIUM (KARXT): EEN NIEUW ANTIPSYCHOTICUM

Alle antipsychotica op de Nederlandse markt blokkeren (deels) de dopamine-2-receptor. Toch zijn ze niet altijd effectief en hebben veel patiënten last van bijwerkingen. Er is daarom behoefte aan antipsychotica met andere werkingsmechanismen. Eén veelbelovende nieuwe behandeloptie voor schizofrenie is xanomeline-trospium (KarXT). Xanomeline stimuleert de M1- en M4-muscarinerge-acetylcholinereceptoren, terwijl trospium de perifere, maar niet de centrale muscarinerge-acetylcholinereceptoren blokkeert en hierdoor bijwerkingen mogelijk vermindert. Kaul en collega's publiceerden de resultaten van hun fase 3-geneesmiddelenonderzoek naar de effectiviteit, veiligheid en tolerantie van KarXT bij patiënten met acute psychoses in *JAMA Psychiatry*.¹

In de periode april 2021-december 2022 voerden de onderzoekers een gerandomiseerd onderzoek met controlegroep uit in 30 klinische settings in de VS en Oekraïne. Ruim 250 patiënten met schizofrenie, zonder tekenen van behandelresistentie, en met matige tot ernstige psychotische klachten deden mee. Ongeveer de helft van hen kreeg 2 keer daags, 5 weken lang, KarXT (maximaal 125 mg xanomeline en

30 mg trospium). De anderen kregen een placebopil.

Na 5 weken was de afname van de totale score op de *Positive and Negative Syndrome Scale* in de KarXT-groep groter dan in de placebogroep (Cohens d: 0,60). Dit verschil was zichtbaar vanaf 2 weken en nam toe gedurende de rest van de behandeling. De onderzoekers vonden hetzelfde effect voor positieve, maar niet voor negatieve symptomen.

Gastro-intestinale klachten en hypertensie werden in de KarXT-groep twee keer zo vaak waargenomen als in de placebogroep. Ze waren licht tot matig en doorgaans tijdelijk. Extrapiramidale symptomen, gewichtstoename en slaperigheid kwamen evenveel voor in beide groepen.

De auteurs concluderen dat KarXT effectief is en goed getolereerd wordt. Het heeft de potentie om de eerste te worden in een nieuwe klasse antipsychotica. Echter, onafhankelijke vergelijkingen met andere antipsychotica en longitudinale studies zijn nodig om de effectiviteit te bevestigen, waarbij auteurs en onderzoeksproject niet (deels) door de producent worden betaald.

LITERATUUR

1 Kaul I, Sawchak S, Walling DP, e.a. Efficacy and safety of xanomeline-trospium chloride in schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2024; doi: 10.1001/jama-psychiatry.2024.0785.

CLOZAPINE: HOE LANG IS MONITORING OP AGRANULOCYTOSE NOODZAKELIJK?

Eén op de drie patiënten met schizofrenie reageert niet op reguliere antipsychotica en is therapieresistent. Clozapine is de enige goedgekeurde behandeling voor deze groep, maar wordt vaak niet voorgeschreven vanwege zorgen over levensbedreigende bijwerkingen, zoals agranulocytose. Regelmatig bloedonderzoek kan het risico hierop beperken, maar is belastend. Rubio en collega's ontdekten dat het risico op deze bijwerking bij clozapine aanhoudend hoger blijft vergeleken met andere antipsychotica. Hun onderzoek werd gepubliceerd in *Lancet Psychiatry*.¹

De onderzoekers gebruikten gegevens uit Finse gezondheidsregisters. Ze selecteerden 61.769 patiënten met schizofrenie of schizoaffectieve stoornis. Ongeveer één op de vijf patiënten gebruikte clozapine, terwijl de rest andere antipsychotica kreeg. Tussen 1996 en 2017 kregen 398 van alle antipsychoticagebruikers agranulocytose. Meer dan de helft (58%) gebruikte clozapine. 2% van de patiënten overleed binnen een maand na het optreden van deze bijwerking. Het risico op agranulocytose is verhoogd tijdens de eerste 6 maanden van een behandeling met antipsychotica. Bij clozapine daalde dit risico na verloop

van tijd, maar het bleef op lange termijn hoger dan bij andere antipsychotica (behandelduur < 6 maanden, aOR: 36,01, 95%-BI: 16,79-77,22; behandelduur > 54 maanden, aOR: 4,38, 95%-BI: 1,86-10,34). Hierbij kozen de onderzoekers reguliere antipsychoticagebruikers met een behandelduur van 12-23 maanden als vergelijkingsgroep. Vergeleken met deze groep was het risico op agranulocytose bij reguliere antipsychoticagebruikers aanvankelijk ook hoger (behandelduur < 6 maanden, aOR: 4,23, 95%-BI: 2,02-8,88), waarna het risico afnam en stabiel bleef. Het risico op agranulocytose bleek hoger

bij hogere doseringen, polyfarmacie en bij comorbide hart- en vaatziekten of kanker.

Volgens de auteurs is het belangrijk om het aanhoudende risico in perspectief te plaatsen: de oddsratio lijkt hoog, maar de incidentie blijft erg laag. Bovendien moet het risico worden afgewogen tegen de voordelen van clozapine, zoals symptoomafname bij eerdere therapieresistentie. De onderzoekers adviseren om bij clozapine wekelijks laboratoriumwaarden te bepalen gedurende de eerste 6 maanden, om de week tussen 6 en 12 maanden, en daarna maandelijks tot 3 jaar. Hierna is het risico op agranulocytose vergelijkbaar met het risico bij andere antipsychotica, waarvoor geen monitoring verplicht is. Levenslange monitoring lijkt dan ook niet nodig.

LITERATUUR

- 1 Rubio JM, Kane JM, Tanskanen A, e.a. Long-term persistence of the risk of agranulocytosis with clozapine compared with other antipsychotics: a nationwide cohort and case-control study in Finland. *Lancet Psychiatry* 2024; 11: 443-50.

NUMBER NEEDED TO TREAT VAN SUCCESVOLLE KETAMINEBEHANDELINGEN BIJ DEPRESSIE

Eind 2019 keurde de Europese geneesmiddelenautoriteit EMA esketamine-neusspray goed als middel tegen therapieresistente depressie. Hoewel de eerste resultaten positief lijken, beschrijven onderzoekers hun resultaten vaak in relatieve in plaats van absolute termen. Dit kan een vertekend beeld geven. Een oplossing hiervoor is het *number needed to treat* (NNT). Deze maat geeft aan het aantal patiënten dat men moet behandelen om één extra gunstige uitkomst te zien vergeleken met een referentiebehandeling. Calder en collega's gebruikten het NNT om de effectiviteit van esketaminebehandelingen uit te drukken. De resultaten van hun meta-analyse werden gepubliceerd in *Journal of Affective Disorders*.¹

De onderzoekers selecteerden 4 gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken naar het effect van esketamine bij 939 patiënten met therapieresistente depressie. Bij hen werkte minimaal één behandeling met een antidepressivum niet. 60% van de patiënten kreeg 8 keer 26-84 mg esketamine als mono- of aanvullende therapie. De rest kreeg een placebo. In één studie gebruikte men intraveneuze toediening van esketamine, terwijl men in de andere studies nasale toediening gebruikte.

Uit een analyse naar de effectiviteit van esketamine na 4 weken bleek een NNT van 11 (95%-BI: 8-16): om na 4 weken bij één extra patiënt een 50% afname van depressieve klachten te bereiken moeten 11 patiënten behandeld worden met esketamine. Hoewel dit getal hoog lijkt, variëren de NNT's van tricyclische antidepressiva van 7 tot 16, en die van selectieve serotonineheropnameremmers van 6 tot 42.² Naast het NNT berekenden de auteurs ook een soortgelijke maat: het *number needed*

to harm (NNH). Dit geeft weer hoeveel patiënten men moet behandelen voor één extra ongewenste uitkomst. In dit geval keken de onderzoekers naar uitval na de eerste behandeling. Ze vonden een NNH van 34 (95%-BI: 21-93) na 4 weken behandeling.

De NNT en NNH kunnen de klinische relevantie van therapeutische effecten inzichtelijk maken. Zo laat dit onderzoek, aldus de auteurs, zien dat esketamine een veilige en getolereerde behandeling is voor patiënten met therapieresistente depressie.

LITERATUUR

- 1 Calder CN, Kwan ATH, Teopiz KM, e.a. Number needed to treat (NNT) for ketamine and esketamine in adults with treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2024; 356: 753-62.
- 2 Arroll B, Chin WY, Martis W, e.a. Antidepressants for treatment of depression in primary care: a systematic review and meta-analysis. *J Prim Health Care* 2016; 8: 325-34.

Carmen van Hooijdonk, wetenschapsredacteur