

## Somatiek en psychiatrie

### LAGERE STERFTE ONDER PSYCHIATRISCHE PATIËNTEN DOOR SEPSIS

Sepsis is een zeer heftige ontstekingsreactie van het lichaam op een infectie. Hierbij raken organen beschadigd. Bij sommige patiënten daalt de bloeddruk zo sterk dat er onvoldoende zuurstof bij de organen komt en er een septische shock ontstaat. Sepsis en septische shock zijn beide zeer ernstige aandoeningen, met een kans op overlijden van 30-40% onder patiënten op de intensive care. Lakbar en collega's onderzochten het aantal sterfgevallen door sepsis onder patiënten met ernstige psychische aandoeningen. *Molecular Psychiatry* publiceerde hun meta-analyse.<sup>1</sup>

De onderzoekers gebruikten gegevens van 335.506 personen met en 1.788.566 personen zonder ernstige psychiatrische aandoeningen (o.a. schizofrenie, depressie en bipolaire stoornis). Zij deden mee aan 6 verschillende onderzoeken in Europa, Azië en Noord-Amerika. In al deze studies vergeleek men het percentage sterfgevallen

onder patiënten met sepsis of septische shock bij ontslag uit het ziekenhuis (of 30 dagen daarna) tussen beide groepen. Psychiatrische patiënten bleken jonger dan controlepersonen. Ook zaten er meer vrouwen in deze groep. Het sterftepercentage door sepsis of septische shock bleek lager onder patiënten met ernstige psychiatrische aandoeningen

dan onder personen zonder deze aandoeningen (OR: 0,73; 95%-BI: 0,65-0,81). Psychofarmaca, die het immuunsysteem beïnvloeden, veroorzaken mogelijk het overlevingsvoordeel bij sepsis en septische shock onder psychiatrische patiënten. Daarnaast speelt een overschot aan ontstekingsbevorderende cytokines bij patiënten, zoals IL-12 en IFN- $\gamma$ , wellicht een rol. Dit zou de werking van het door sepsis verzwakte immuunsysteem mogelijk verbeteren. Vervolgonderzoek waarbij men rekening houdt met medicatiegebruik en het functioneren van het immuunsysteem, onder verschillende patiëntengroepen, is nodig.

#### LITERATUUR

- 1 Lakbar I, Maakaron E, Leone M, e.a. Severe mental illness and mortality in sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2024; 29: 3857-64.

### MENTAAL WELBEVINDEN EN HET PRIKKELBAREDARM-SYNDROOM

Buikpijn en problemen met ontlasting zijn symptomen van het prikkelbaredarmsyndroom (PDS). Hoe dit syndroom ontstaat, is nog onduidelijk. Mogelijk speelt de balans tussen darmbacteriën en mentale gezondheid een rol. Dit blijkt ook uit nieuw onderzoek van Huang en collega's. Zij vonden, met mendeliaanse randomisatie, dat verschillende groepen darmbacteriën de kans op PDS beïnvloeden. In sommige gevallen waren depressieve klachten hierbij een cruciale schakel. De onderzoekers publiceerden hun bevindingen in *Journal of Affective Disorders*.<sup>1</sup>

De onderzoekers gebruikten publiekelijk beschikbare genetische data van 7738 deelnemers aan het *Dutch Microbiome Project*, uitgevoerd in Noord-Nederland en selecteerden 73 single-nucleotide-polymorfismen (SNP's) die geassocieerd zijn met de darmmicrobiota. Vervolgens keken de onderzoekers bij 9323 patiënten met PDS en 301.931 controlepersonen, die meededen aan een Fins onderzoek (de *FinnGen study*), naar de associatie met PDS. Verschillende groepen darmbacteriën

verhoogden de kans op PDS (bijvoorbeeld *g. Streptococcus*: OR: 1,1327; 95%-BI: 1,0011-1,2817) of verlaagden deze juist (bijvoorbeeld *c. Clostridia*: OR: 0,7989; 95%-BI: 0,6392-0,9984). Voor sommige bacteriegroepen, zoals *c. Clostridia*, fungeerden de depressieve klachten hierbij als mediator. Dit betekent dat deze bacteriestammen de kans op een depressie beïnvloeden, die vervolgens de kans op PDS bepaalt. Deze resultaten benadrukken dat mentale gezondheid mogelijk een belangrijke fac-

tor is bij gastro-intestinale stoornissen. Tevens kunnen interventies gericht op het verbeteren van de mentale gezondheid van personen met een ongunstige samenstelling van de darmflora mogelijk het later ontstaan van PDS voorkomen. Dit sluit ook aan bij eerder onderzoek waaruit blijkt dat bij patiënten met PDS die goed reageerden op cognitieve gedragstherapie, de compositie van de darmflora veranderde en de PDS-gerelateerde klachten verbeterden.<sup>2</sup>

#### LITERATUUR

- 1 Huang Y, Zheng E, Hu M, e.a. The impact of depression-mediated gut microbiota composition on irritable bowel syndrome: A Mendelian study. *J Affect Disord* 2024; 360: 15-5.
- 2 Jacobs JP, Gupta A, Bhatt RR, e.a. Cognitive behavioral therapy for irritable bowel syndrome induces bidirectional alterations in the brain-gut-microbiome axis associated with gastrointestinal symptom improvement. *Microbiome* 2021; 9: 236.

## HOGЕ BLOEDDRUK: HET GEVOLG VAN EEN DEPRESSIE?

**Depressie en hypertensie komen vaak samen voor. Toch is er weinig bekend over hun onderlinge relatie. Zhang en Li onderzochten daarom de oorzaak-gevolgrelatie tussen depressie en primaire hypertensie met mendeliaanse randomisatie. Zij publiceerden hun resultaten in *Journal of Affective Disorders*.<sup>1</sup>**

Mendeliaanse randomisatie is een statistische methode die met genetische data inzicht geeft in causale verbanden. Belangrijk is dat deze gegevens minder vatbaar zijn voor het versturende effect van andere niet-gemeten factoren en de kans op een omgekeerde causaliteit (X lijkt Y te veroorzaken, maar eigenlijk is het Y dat X veroorzaakt).

Met publiekelijk beschikbare genetische gegevens van 135.458 patiënten met een depressie en 344.901 controlepersonen selecteerden de onderzoekers 44 genetische varianten (ook wel single-nucleotid polymorfismen (SNP's) genoemd). Deze SNP's zijn geassocieerd met depressie. Vervolgens keken de onderzoekers naar de associ-

atie tussen 28 van deze SNP's en hypertensie met gegevens van 54.358 patiënten met hypertensie en 408.652 controlepersonen. Alle deelnemers hadden een Europese afkomst. Uit de analyse bleek dat depressie de kans op hypertensie licht verhoogt (oddsratio (OR): 1,0004990; 95%-BI: 1,0000188-1,00098000). Het regelmatig screenen op hypertensie bij patiënten met depressie is dan ook belangrijk.

### LITERATUUR

1 Zhang X, Li C. Major depressive disorder increased the risk of hypertension: A Mendelian randomization study. *J Affect Disord* 2024; 355: 184-9.

## ANTIPSYCHOTICA VERHOGEN HET RISICO OP BORSTKANKER BIJ VROUWEN

In eerder onderzoek vond men een link tussen verhoogde prolactinespiegels en een grotere kans op borstkanker bij postmenopauzale vrouwen. Veel vrouwen met ernstige psychiatrische stoornissen gebruiken antipsychotica, die de dopaminereceptoren blokkeren. Dit remt de afgifte van prolactine door de hypofyse, waardoor de prolactinewaarde in het bloed stijgt. Hierdoor is het risico op borstkanker mogelijk hoger bij vrouwen met ernstige psychiatrische stoornissen dan bij vrouwen zonder deze aandoeningen.

Toch wijzen de resultaten van eerder onderzoek niet allemaal deze richting op, zoals ook de meta-analyse van Sabbe en collega's eerder gepubliceerd in het *Tijdschrift voor Psychiatrie* liet zien.<sup>1</sup> Aangezien eerdere studies echter belangrijke methodologische beperkingen hadden, onderzochten Solmi en collega's opnieuw de relatie tussen antipsychoticagebruik en borstkanker met een grote hoeveelheid gegevens uit Zweedse gezondheidsregisters. Zij publiceerden hun resultaten in *Schizophrenia Bulletin*.<sup>2</sup>

De gezondheidsregisters bevatten de medicatiegegevens van 132.061 vrouwen van 16 jaar of ouder met schizofrenie, schizoaffectieve stoornis, een andere niet-affectieve psychotische stoornis of bipolaire stoornis. Van hen kreeg 1,24% tussen 2010 en 2021 voor het eerst de diagnose kwaadaardige borstkanker (gemiddelde leeftijd bij diagnose: 63,2; SD: 11,7). De onderzoekers koppelden de vrouwen met borstkanker aan maximaal 5 controlepatiënten met dezelfde psychiatrische stoornis, maar zonder borstkanker. Voor iedereen keken ze vervolgens naar het cumulatieve gebruik van prolactinesparende antipsychotica (clozapine, quetiapine, aripiprazol, bex-

piprazol en cariprazine) en -verhogende antipsychotica (alle andere). Voor patiënten met borstkanker waren deze medicatiegegevens minimaal 4,5 jaar voor de diagnose borstkanker beschikbaar. Na correctie voor versturende factoren, zoals het aantal kinderen van de deelnemers en het gebruik van andere medicatie en hormoonvervangende therapie, bleek dat patiënten die in totaal 1 tot 4 jaar prolactineverhogende antipsychotica hadden gebruikt, 20% meer kans hadden op borstkanker dan patiënten die korter dan 1 jaar medicatie gebruikten (gecorrigeerde oddsratio (aOR): 1,20; 95%-BI: 1,03-1,41). Bij gebruik van prolactineverhogende antipsychotica langer dan 5 jaar was deze

kans zelfs 47% hoger (aOR: 1,47; 95%-BI: 1,26-1,71). Dit verhoogde risico na 5 jaar gebruik vonden de onderzoekers ook voor twee vormen van borstkanker (ductaal en lobulair carcinoom), in alle leeftijdscategorieën (< 55 jaar, 55-69 jaar en ≥ 70 jaar) en diagnosegroepen (behalve voor bipolaire stoornis). Solmi en collega's vonden geen link tussen het gebruik van prolactinesparende antipsychotica en het risico op borstkanker.

De auteurs benadrukken dat terughoudendheid bij het voorschrijven van prolactineverhogende antipsychotica aan vrouwen geboden is en dus bij voorkeur middelen als aripiprazol of quetiapine gebruikt kunnen worden. Zelfs na 1 jaar gebruik van prolactineverhogende antipsychotica is het risico op borstkanker al aanzienlijk verhoogd. Dit is extra zorgwekkend omdat uit ander onderzoek blijkt dat vrouwen met schizofrenie aanzienlijk minder vaak een mammografiescreening ondergaan dan vrouwen zonder schizofrenie.

### LITERATUUR

1 Sabbe T, Detraux J, De Hert M. Prolactine, antipsychotica en borstkanker: is er een verband? *Tijdschr Psychiatr* 2016; 58: 641-9.  
2 Solmi M, Lähteenvuo M, Tanskanen A, e.a. Antipsychotic use and risk of breast cancer in women with severe mental illness: replication of a nationwide nested case-control database study. *Schizophr Bull* 2024; 50: 1471-81.

## DEPRESSIE EN OBSTIPATIE

Bijna 15% van alle volwassenen heeft last van obstipatie (minder dan 3 keer per week ontlasting). Voeding en medicatiegebruik, maar ook ziekten, waaronder depressie, kunnen dit veroorzaken. Dit laatste blijkt uit onderzoek van Wu en collega's. Ze vonden met mendeliaanse randomisatie dat depressie leidt tot obstipatie en publiceerden hun bevindingen in *Journal of Affective Disorders*.<sup>1</sup>

De onderzoekers gebruikten gegevens van 11.585 Amerikanen die meededen aan het *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). Van hen had zo'n 8% obstipatie (type 1 of 2 volgens de *Bristol Stoelgangsschaal*). Bij ruim 1 op de 10 patiënten met obstipatie was hun score op de *Patient Health Questionnaire-9* hoger dan 10, wat wijst op een depressie. Onder deelnemers met normale ontlasting was dit slechts 1 op de 6. Het vermoeden van depressie bleek geassocieerd met een grotere kans op obstipatie (aOR: 1,50; 95%-BI:

1,12-2,01). Hoe ernstiger de depressie, hoe groter de kans op obstipatie. Om niet alleen een associatie, maar ook een oorzaak-gevolgrelatie vast te stellen tussen depressie en obstipatie, gebruikten de onderzoekers vervolgens mendeliaanse randomisatie. Zij selecteerden, uit meerdere genoombrede associatiestudies (GWAS), single-nucleotidepolymorfismen die geassocieerd zijn met depressie of obstipatie. Alle deelnemers aan deze GWAS waren afkomstig uit Europa. Wu en collega's vonden dat zowel een depressie (OR: 1,285; 95%-BI: 1,173-1,407) als een

ernstige depressieve stoornis (OR: 1,191; 95%-BI: 1,074-1,320) obstipatie veroorzaakt. Bewijs voor het tegenovergestelde, waarbij obstipatie leidt tot depressie, vonden ze echter niet.

Hoe depressie obstipatie veroorzaakt, is nog onduidelijk. Mogelijk speelt serotonine in beide ziektebeelden een rol. Aangezien antidepressiva vaak maag-darmstoornissen als bijwerking hebben, benadrukken de auteurs dat behandelaren rekening moeten houden met het risico op obstipatie bij patiënten met een depressie. Wellicht kunnen probiotica dit risico verlagen.

### LITERATUUR

- 1 Wu S, Yuan G, Wu L, e.a. Identifying the association between depression and constipation: An observational study and Mendelian randomization analysis. *J Affect Disord* 2024; 359: 394-402.

## GROTERE KANS OP LONGKANKER BIJ PSYCHIATRISCHE PATIËNTEN

Al jaren is longkanker wereldwijd een van de meest voorkomende kankersoorten. De belangrijkste risicofactor is roken, een gewoonte die veel psychiatrische patiënten hebben. Shi en collega's onderzochten, met mendeliaanse randomisatie, de oorzaak-gevolgrelatie tussen psychiatrische stoornissen en longkanker, alsmede de rol die roken hierin speelt. *Journal of Affective Disorders* publiceerde hun onderzoek.<sup>1</sup>

De onderzoekers gebruikten genetische gegevens van Europeanen uit meerdere genoombrede associatiestudies. Hiermee selecteerden ze single-nucleotidepolymorfismen, die geassocieerd waren met longkanker, roken (sigaretten per dag) of één psychiatrische stoornis (schizofrenie, depressie, ernstige depressieve stoornis, autismespectrumstoornis, aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis (ADHD), bipolaire stoornis, slapeloosheid of neuroticisme). Het deelnemersaantal van de afzonderlijke studies varieerde van 46.350 tot 1.331.010.

Zoals verwacht vergrootte genetische aanleg voor roken het risico op longkanker (OR: 3,42; 95%-BI: 2,77-4,22). Dit bleek ook zo voor de genetische aanleg voor schizofrenie (OR: 1,05; 95%-BI: 1,02-1,08), depressie (OR: 1,13; 95%-BI: 1,00-1,29), ADHD (OR: 1,18; 95%-BI: 1,09-1,28) en slapeloosheid (OR: 1,10; 95%-BI: 1,04-1,15), maar niet voor de andere psychiatrische stoornissen. De onderzoekers vonden dit grotendeels niet toen ze corrigeerden voor roken. Dit betekent dat rookgedrag deels verklaart hoe deze aandoeningen met longkanker gelinkt

zijn, maar dat er ook andere factoren zijn, zoals overgewicht, die hierin meespelen. Uit vervolganalyses bleek dat de genetische aanleg voor slapeloosheid het risico op specifiek plaveiselcelcarcinoom vergrootte. Dat gold bij ADHD zowel voor plaveiselcelcarcinoom als kleincellige longkanker. De onderzoekers vonden geen bewijs voor omgekeerde relaties, waarbij longkanker leidt tot schizofrenie, depressie, ADHD of slapeloosheid. De resultaten suggereren dat effectieve behandelingen voor deze psychiatrische aandoeningen tezamen met het stoppen van roken het risico op longkanker mogelijk verminderen.

### LITERATUUR

- 1 Shi J, Wen W, Long J, e.a. Genetic correlation and causal associations between psychiatric disorders and lung cancer risk. *J Affect Disord* 2024; 356: 647-56.

Carmen van Hooijdonk, wetenschapsredacteur