

Slaap en psyche

Insomnia, waarbij slaapproblemen leiden tot disfunctioneren overdag, speelt een belangrijke rol in de ontwikkeling en behandeling van diverse psychiatrische aandoeningen. Vier recente studies tonen nieuwe klinische inzichten: de verhoogde depressiegevoeligheid bij ouderen met slapeloosheid en ontsteking, de effectiviteit van duale orexine-antagonisten, de toepasbaarheid van cognitieve gedrags-therapie bij psychose, en het beschermende effect van een regelmatig slaap-waakritme.

OUDEREN MET INSOMNIA HEBBEN MEER DEPRESSIEVE KLACHTEN NA ONTSTEKINGSRESPONS

Ontsteking en insomnia zijn bekende risicofactoren voor depressie op latere leeftijd. Ouderen met insomnia blijken bovendien extra gevoelig voor stemmingsklachten na blootstelling aan een ontsteking, zo blijkt uit een experimentele studie van Irwin en collega's, gepubliceerd in *JAMA Psychiatry*.¹

De onderzoekers includeerden in totaal 160 volwassenen zonder depressieve stoornis van 60-80 jaar (gemiddelde leeftijd 65,9 jaar; 52,5% vrouw), 53 met insomnia, 107 zonder. Zij werden gerandomiseerd naar endotoxine ($n = 79$, van wie 27 met insomnia, dosering 0,8 ng per kg lichaamsgewicht) of een zoutoplossing ($n = 81$). Een lage dosis endotoxine bootst de stijging van ontstekingsbevorderende cytokines na, zoals die ook voorkomt bij chronische ontstekingen of infecties. De

primaire uitkomstmaat was verandering in depressieve stemming, gemeten met de *Profiles of Mood States depression subscale* (POMS-D). Deze vragenlijst werd op dag 1 voor het begin van het experiment afgenomen, na 30 minuten en vervolgens elk uur gedurende 8 uur.

Na toediening van endotoxine namen deelnemers met insomnia drie keer sterker toe dan bij deelnemers zonder insomnia (*condition x group interaction*: $F = 4,7$;

$p < 0,001$). Daarbij hield de depressieve stemming bij hen ook langer aan (meer dan 6 uur). De toediening van endotoxine ging gepaard met een vergelijkbare stijging in ontstekingscytokinen in beide groepen. Alleen bij deelnemers met insomnia was er een duidelijke koppeling tussen ontstekingsactiviteit en toename van depressieve stemming ($\beta = 0,33$; $p < 0,001$). Dit onderzoek laat voor het eerst zien dat ouderen met insomnia extra kwetsbaar zijn voor een kortdurende depressieve reactie na blootstelling aan ontsteking. Het moet nog blijken welke rol dit speelt voor het ontstaan van klinische depressie.

LITERATUUR

¹ Irwin MR, Boyle CC, Cho JH, e.a. Inflammatory exposure and depression in older adults with insomnia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2025; 82: 859-67.

DUALE OREXINE-ANTAGONISTEN EFFECTIEF EN VEILIG BIJ SLAAPSTOORNISSEN

Duale orexine-receptorantagonisten (DORA's) zijn veelbelovende nieuwe farmaca voor de behandeling van insomnia. Drie middelen uit deze klasse – daridorexant, lemborexant en suvorexant – blijken effectief en veilig bij de behandeling van slapeloosheid. Dat blijkt uit een systematische review en netwerkmeta-analyse die Kishi en collega's publiceerden in *Translational Psychiatry*.¹

Acht dubbelblinde, placebogecontroleerde studies werden geïncludeerd met in totaal 5198 deelnemers met insomnia (gemiddelde leeftijd 56,3 jaar; 67,8% vrouw). In de studies onderzocht men de werking van daridorexant 25/50 mg, lemborexant 5/10 mg en suvorexant 20/15 mg (15 mg bij deelnemers ouder dan 65 jaar) in vergelijking met placebo.

Alle DORA's verbeterden zowel het inslapen als de totale slaapduur vergeleken met placebo. De grootste verbetering in inslaaptijd werd gezien bij lemborexant 10 mg (gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) -0,430; 95%-BI: -0,568--0,292), gevolgd door lemborexant 5 mg (SMD -0,362; 95%-BI: -0,499--0,224) en daridorexant 50 mg (SMD -0,323; 95%-

BI: -0,452--0,194). Voor de slaapduur scoorde daridorexant 50 mg het hoogst (SMD -0,475; 95%-BI: -0,593--0,357). De DORA's werden goed verdragen; de onderzoekers vonden geen significante verschillen in de mate waarin de groepen het middel stopzetten.

De groepen die daridorexant 25 mg (maar niet 50 mg), lemborexant 10 mg of suvorexant kregen, hadden wel significant meer last van slaperigheid overdag dan de placebogroep. Bij daridorexant was daarop de minste kans, mogelijk door de kortere halfwaardetijd. Geen van de DORA's veroorzaakte tolerantie, ontwenningsverschijnselen of verstoring van de slaaparchitectuur.

DORA's lijken volgens de auteurs een gunstig alternatief te vormen voor benzodiazepines en Z-middelen in de behandeling van insomnia, zeker bij ouderen, gezien de afwezigheid van bijwerkingen als duizeligheid en valrisico. De keuze voor een

specifiek middel kan worden afgestemd op het dominante symptoom: daridorexant bij doorslaapproblemen en lemborexant bij inslaapproblemen. Van de onderzochte DORA's is alleen daridorexant in Nederland en België toegelaten.

CGT EFFECTIEF BIJ SLAAPPROBLEMEN IN PSYCHOSE

Slaapproblemen komen veel voor bij mensen met een psychose en recent onderzoek laat een bidirectioneel verband zien. Cognitieve gedragstherapie gericht op insomnia (CGTi) is over het algemeen de behandeling van eerste keus bij inslaap- en doorslaapproblemen. Wilkinson en collega's rapporteerden in *The British Journal of Psychiatry* dat CGTi tevens een effectieve en acceptabele behandeling is voor slaapproblemen bij mensen met (risico op) psychose.¹

Voor de systematische review includeerden de auteurs 14 studies naar cognitieve gedragstherapie: 5 RCT's, 7 niet-gerandomiseerde onderzoeken, 1 onderzoek met gemengde methoden en 1 kwalitatief onderzoek. Hieraan namen in totaal 419 mensen met (risico op) psychose deel, met een gemiddelde leeftijd variërend van 18,5 tot 51,6 jaar. In 13 studies bood men deelnemers een vorm van CGTi; en in 1 studie keek men naar *imagery rescripting treatment* (IRT), een vorm van CGT gericht op het behandelen van nachtmerries. In de meeste studies gebruikte men standaardprotocollen, met 4 tot 8 wekelijkse sessies. In 66,7% van de CGTi-studies liet

men het onderdeel slaaprestrictie weg om verergering van psychotische symptomen te voorkomen. De kwaliteit van de onderzoeken varieerde, met een groter risico op confounding in de niet-gerandomiseerde studies.

Alle studies lieten verbeteringen van de slaapproblemen zien, met middelgrote tot grote, significante effecten direct na de behandeling ($d = 0,50-1,96$). De verbeteringen hielden tot drie maanden na behandeling aan. Er werden geen significante effecten gevonden op psychotische symptomen, op depressie, angst en kwaliteit van leven.

REGELMATIGE SLAAP VERLAAGT HET RISICO OP DEPRESSIE EN ANGST

Slaapproblemen zijn slecht voor de mentale gezondheid en emotieregulatie. De meeste onderzoeken richtten zich tot nu toe op de slaapduur, waarbij zowel te lang als te kort slapen ongunstige psychische gezondheidssuitkomsten laat zien. Daarnaast is er steeds meer bewijs dat andere slaapdimensies van belang zijn. Li en collega's onderzochten in een grote epidemiologische studie het effect van slaapregelmaat op de ontwikkeling van depressie en angst. Hun prospectieve longitudinale onderzoek verscheen in *Psychological Medicine*.¹

In totaal 79.666 deelnemers van de UK Biobank droegen een week lang een polsaccelerometer. De deelnemers waren gemiddeld 61,5 jaar oud (SD 7,9) en 54,8% was vrouw. Zij hadden bij aanvang van het onderzoek geen depressieve of angststoornissen. Op basis van de ruwe data werd de *Sleep Regularity Index* (SRI) berekend, variërend van 0 tot 100. De deelnemers werden ingedeeld in een van drie groepen: onregelmatige (SRI: $\leq$

51), matig onregelmatige (SRI: 52-70) of regelmatige slapers (SRI: ≥ 71). Ook de slaapduur werd bepaald. Tijdens een follow-upperiode van gemiddeld 7,5 jaar werd bij 1646 deelnemers een depressieve stoornis (2,1%) gediagnosticeerd en bij 2097 een angststoornis (2,6%). Regelmatige slapers hadden een 38% lager risico op een depressieve stoornis (hazardratio (HR): 0,62; 95%-BI: 0,52-0,73) en een 33% lager risico op

LITERATUUR

- 1 Kishi T, Ikuta T, Citrome L, e.a. Comparative efficacy and safety of daridorexant, lemborexant, and suvorexant for insomnia: a systematic review and network meta-analysis. *Transl Psychiatry* 2025; 15: 211.

De behandeling met CGT werd door deelnemers goed geaccepteerd: er waren geen bijwerkingen en de meerderheid van de studies had een laag uitvalpercentage. Patiënten beschreven de therapie als nuttig en prettig. Echter, het klinische beeld van slaapproblemen bij psychose is gecompliceerd en omvat vaak andere slaapproblemen dan insomnia, zoals slaapapneu, hypnagoge en hypnopompe hallucinaties.

De auteurs benadrukken dat het onwaarschijnlijk is dat CGTi voor alle slaapproblemen in deze populatie effectief is. Behandelaars doen er goed aan om de aanwezigheid van andere slaapproblemen en de impact van medicatie mee te nemen in hun behandelplan.

LITERATUUR

- 1 Wilkinson H, Johns LC, Batchelor R, e.a. Cognitive behavioural therapy for sleep problems in psychosis: systematic review of effectiveness and acceptability. *Br J Psychiatry* 2025; online publicatie.

een angststoornis (HR: 0,67; 95%-BI: 0,58-0,77) vergeleken met onregelmatige slapers. De hoogste risico's werden gezien bij deelnemers met zowel onregelmatige slaap als een afwijkende slaapduur. Echter, onregelmatige slapers die voldoende lang sliepen, liepen nog steeds verhoogde risico's.

De resultaten bewijzen dat de consistentie in slaap-waakpatronen, evenals de slaapduur, van belang is bij het voorkomen van depressieve en angststoornissen, aldus de auteurs.

LITERATUUR

- 1 Li D-R, Li Z-X, Li M-H, e.a. Regular sleep patterns, not just duration, critical for mental health: association of accelerometer-derived sleep regularity with incident depression and anxiety. *Psychol Med* 2025; 55: e239.

Suzanne Stougie, wetenschapsredacteur