

Verbreden van uitkomsten bij schizofrenie

Er is toenemend aandacht om bij schizofrenie de ziektelast niet alleen te bepalen aan de hand van positieve symptomen als hallucinaties en wanen, maar ook door te kijken naar welbevinden, suïciderisico, metabole ontregeling en cognitieve beperkingen. Recente studies sluiten daarop aan en laten zien hoe behandeling en uitkomsten breder worden benaderd: van continuering en dosisverlaging van antipsychotica tot behandeling van metabole bijwerkingen en aandacht voor subjectief welbevinden.

OBSESSIEVE-COMPULSIEVE SYMPTOMEN BEPALEN WELBEVINDEN BIJ SCHIZOFRENIE

Het welbevinden van patiënten met schizofrenie kan laag zijn door diverse vormen van lichamelijke, psychiatrische en sociale comorbiditeit. Jeong en collega's onderzochten welke factoren samenhangen met dit welbevinden en publiceerden hun bevindingen in *Schizophrenia Bulletin*.¹

De onderzoekers gebruikten gegevens van 637 volwassenen uit 3 openlabelstudies, verricht in meerdere centra. Deelnemers hadden een diagnose schizofrenie (gem. leeftijd 35,7 jaar; 52,9% vrouw) en hadden ten minste 4 weken antipsychotica gebruikt waarbij ze wijzigingen in hun medicatie nodig hadden gehad omdat die onvoldoende effect had, omdat ze die beperkt verdroegen of omdat hun therapietrouw wisselend was. Welbevinden werd gemeten met de *Subjective Well-Being under Neuroleptic Treatment Scale* (SWN-K) en afgezet tegen een groot aantal variabelen, waaronder obsessieve-compulsieve

symptomen (OCS) en somatisatie. Deze werden gemeten met de *Symptom Checklist-90* (SCL90-R), subschalen: insufficiëntie van denken en handelen, en somatische klachten.

Met machinelearning, netwerkmodellen en structurele vergelijkingsmodellen (SEM) keken de onderzoekers welke variabelen het welbevinden het beste voorspelden, bij de start en na 6 maanden follow-up. Op basis van de startmeting bleek dat OCS de sterkste impact hadden op het welbevinden, gevolgd door somatisatie, cognitieve problemen en depressieve symptomen. De ernst van OCS had een direct nega-

tief effect op welbevinden (β -coëfficiënt = -0,59), evenals een indirect effect via depressie. Somatisatie beïnvloedde welbevinden vooral door de samenhang met OCS. Netwerkanalyses bevestigden dat OCS en somatisatie duidelijk samenhangen met welbevinden.

Tijdens de follow-up na 6 maanden bleek de impact van OCS op welbevinden nog steeds aanwezig. Andere factoren, zoals leeftijd, geslacht, werkstatus, metabole stoornissen of antipsychoticadosering, hadden minimale invloed op welbevinden.

De auteurs suggereren dat OCS een sterke voorspeller zijn van welbevinden bij patiënten met schizofrenie en tevens behandeld moeten worden om een betere kwaliteit van leven te bereiken.

LITERATUUR

¹ Jeong JH, Kim J, Kang N, e.a. Modeling the determinants of subjective well-being in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2025; 51: 1118-33.

COGNITIE VERBETERT BIJ DOSISVERLAGING VAN PATIËNTEN IN REMISSIE

Cognitieve beperkingen kunnen bij mensen met schizofrenie het dagelijks functioneren blijven belemmeren, ook wanneer psychotische symptomen in remissie zijn. Antipsychotica dragen mogelijk zelf bij aan cognitieve bijwerkingen. Liu e.a. onderzochten in een 2 jaar durende prospectieve, gerandomiseerde openlabeltrial of verlaging van antipsychoticadosering — mits zorgvuldig begeleid — het cognitief functioneren kan verbeteren zonder het terugvalrisico te verhogen. Hun bevindingen verschenen in *Psychological Medicine*.¹

In totaal werden 91 patiënten met stabiele schizofreniespectrumstoornissen

in remissie gerandomiseerd naar begeleide afbouw van antipsychotica ($n =$

51; gem. leeftijd 34,3 jaar; 49% man) of onderhoudsbehandeling met een vaste dosis ($n = 40$; gem. leeftijd 38,7 jaar; 65% man). Cognitie werd gemeten met onderdelen van de WAIS-III bij aanvang, na 1 jaar en na 2 jaar. 17 deelnemers vielen uit gedurende het eerste follow-upjaar en werden geëxcludeerd. Na 2 jaar was de gemiddelde dosisverlaging groter in de groep met begeleide afbouw dan in de onderhoudsgroep: 38,8% versus 8,5%. De afbouwgroep liet een grotere verbetering zien in totale

intelligentie, gebaseerd op verschillende WAIS-III-subtests en de onderdelen werkgeheugen, informatie en rekenen. De effectgroottes waren matig. Er was geen significant verschil in terugval tussen de groepen. Ook vonden de auteurs een dosis-responsverband: hoe groter de dosisverlaging, hoe groter de verbetering in totale intelligentie (Spearman rangcorrelatie (r) = 0,242; p = 0,041), werkgeheugen (r = 0,284; p = 0,016) en rekenen (r = 0,295; p = 0,012).

Omdat aripiprazol de enige D_2 -partiële agonist was, onderzochten de auteurs of cognitieve veranderingen bij dosisverlaging verschilden tussen aripiprazolgebruikers en gebruikers van andere antipsychotica. Dat verschil vonden zij niet.

Deze studie laat volgens de onderzoekers zien dat begeleide dosisverlaging bij stabiele patiënten met schizofreniespectrumstoornissen in remissie de negatieve impact van antipsychotica op

het cognitief functioneren kan verbeteren. Daarbij blijft de vraag hoe ver de dosis veilig kan worden verlaagd zonder het terugvalrisico te vergroten.

LITERATUUR

- 1 Liu CI, Liu CM, Hsieh MH, e.a. Successful antipsychotic dose tapering leading to better cognition in patients with remitted psychosis: Results of Guided Antipsychotic Reduction to Reach Minimum Effective Dose (GARMED) trial. *Psychol Med* 2025; 27; 55: e247.

CONTINUEREN VAN CLOZAPINE VERMINDERT SUÏCIDERISICO

Ondanks de werkzaamheid bij therapieresistente schizofrenie wordt clozapine vaak met terughoudendheid voorgeschreven vanwege de ernstige, mogelijk levensbedreigende bijwerkingen. Zhou e.a. onderzochten in een populatiegebaseerd cohortonderzoek het verband tussen clozapinegebruik en totale en oorzaaksspecifieke sterfte bij patiënten met schizofrenie. *The British Journal of Psychiatry* rapporteerde hun bevindingen.¹

Op basis van elektronische dossiers werden 9456 patiënten met schizofrenie uit Hongkong geïncludeerd: 3152 clozapinegebruikers en 6304 gematchte gebruikers van andere antipsychotica. De gemiddelde leeftijd bedroeg 39,13 jaar en 50,73% was vrouw. De mediane follow-upduur was 12,37 jaar (interkwartielafstand 9,78-15,22 jaar). De onderzoekers vergeleken continu en discontinu gebruik van zowel clozapine als andere antipsychotica. Continu gebruik betekende: een voorschrift gedurende meer dan 90% van de individuele follow-up én minimaal één keer in het laatste jaar vóór het einde van de follow-up. Omdat de verhouding in

sterfterisico tussen de groepen tijdens de follow-up veranderde, gebruikten de auteurs een *accelerated failure time* (AFT-)model, waarmee zij schatten of clozapinegebruik samenhang met langere of kortere overleving. Continu clozapinegebruik hing samen met een langere tijd tot suïcidegereleerd overlijden dan continu gebruik van andere antipsychotica (*acceleration factor*: 3,01; 99%-BI: 1,41-6,44). Voor totale sterfte, cardiovasculaire en kankersterfte werd geen significant verband gevonden. Continu clozapinegebruik in combinatie met een ander antipsychoticum hing eveneens samen met lagere suïcidemortaliteit (accele-

ration factor: 3,67; 99%-BI: 1,41-9,60) en lagere totale sterfte (*acceleration factor*: 1,42; 99%-BI: 1,07-1,88), vergeleken met continu gebruik van andere antipsychotica. Voor infectiesterfte was het beeld niet eenduidig: in één analyse leek het risico hoger bij continu clozapinegebruik, maar dit werd niet in alle aanvullende analyses bevestigd. Continu clozapinegebruik lijkt dus op de lange termijn samen te hangen met een lagere suïcidemortaliteit, aldus de auteurs. De studie blijft echter observationeel, en familiale belasting, sociaaleconomische factoren en leefstijl zijn niet meegenomen. Voor de praktijk wijst dit onderzoek op het belang van zorgvuldige continuering bij geschikte patiënten met een hoog suïciderisico.

LITERATUUR

- 1 Zhou H, Luo H, Tang, e.a. Population-based study of long-term mortality risk associated with clozapine use among patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2025; 227: onlinepublicatie.

SEAGLUTIDE EFFECTIEF BIJ CLOZAPINEGERELATEERDE GEWICHTSTOENAME

Clozapinegebruik gaat vaak samen met gewichtstoename en metabole ontregeling. Deze gewichtstoename verbreedt de ziektelast: ze hangt samen met een hoger cardio- en cerebrovasculair risico, lagere kwaliteit van leven, negatiever zelfbeeld en verminderde medicatietrouw.¹ Voor deze gewichtstoename zijn nog weinig effectieve behandel mogelijkheden beschikbaar. Siskind en collega's onderzochten de werkzaamheid en veiligheid van semaglutide (Ozempic) bij mensen met schizofrenie die clozapine gebruikten; *The Lancet Psychiatry* publiceerde de resultaten.²

In deze Australische gerandomiseerde placebogecontroleerde fase 2-studie, die niet door de farmaceutische industrie gesponsord was, werden 31 volwassenen geïncludeerd. Zij gebruikten minimaal 18 weken clozapine, hadden een BMI ≥ 26 kg/m² en in de voorafgaande 3 maanden minder dan 5% gewichtsverandering. Zij werden gerandomiseerd naar een wekelijkse injectie semaglutide, getitreerd tot 2,0 mg (n = 15; gem. leeftijd 39,47 jaar; 20% vrouw) of placebo (n = 16; gem. leeftijd 38,31 jaar; 44% vrouw). Alle deelnemers kregen de interventie als aanvul-

ling op de gebruikelijke zorg. Naast gewichtsverandering werden metabole, psychiatrische en veiligheidsuitkomsten gevolgd.

Na 36 weken was het lichaamsgewicht in de semaglutidegroep significant meer gedaald (verschil tussen de groepen -13,46%; $p < 0,0001$). Twee derde van de deelnemers in de semaglutidegroep verloor meer dan 10% van het lichaamsgewicht. Semaglutide verlaagde daarnaast BMI, vetmassa en HbA1c-waarde. De groepen verschilden niet in psychotische symptomen en clozapine- en norclozapinespiegels. De

semaglutide werd goed verdragen: er waren geen ernstige behandelingsgerelateerde bijwerkingen en obstipatie kwam weinig voor.

De auteurs zien hun resultaten als bemoedigend bewijs dat semaglutide gewichtsverlies kan ondersteunen bij patiënten met schizofrenie die clozapine gebruiken. Of semaglutide ook gewichtstoename kan voorkomen, medicatietrouw vergroot en de cardiovasculaire ziektelast verlaagt, moet in toekomstige studies worden onderzocht.

LITERATUUR

- 1 Veerman S, Cohen D. Preventie en behandeling van gewichtstoename bij antipsychotica. *Tijdschr Psychiatr* 2023; 65: 259-65.
- 2 Siskind D, Baker A, Arnautovska U, e.a. Efficacy and safety of semaglutide versus placebo for people with schizophrenia on clozapine with obesity (COaST): a phase 2, multi-centre, participant and investigator-blinded, randomised controlled trial in Australia. *Lancet Psychiatry* 2025; 12: 493-503.

Suzanne Stougie, wetenschapsredacteur