

EEN APP ALS MEDISCH HULPMIDDEL?

10 maart 2021

Anton J.F.A. Kerst, Peter H.Th.J. Slee,
Mariëlle A.E. Nieuwhof

De inzet van apps als medisch hulpmiddel kan voor zowel de patiënt als de zorgverlener voordelen bieden. Voorwaarde is echter dat deze producten goed worden onderzocht en dat ze voldoen aan de eisen die aan medische hulpmiddelen worden gesteld. In dit Ge-Bu-artikel illustreert een onderzoek naar de inzet van een smartwatch-app bij het screenen op atriumfibrilleren de mogelijkheden en beperkingen van onderzoek naar nieuwe technologieën. In dit onderzoek werden gegevens over hartritme verzameld met een app voor de smartwatch en vervolgens gebruikt om mogelijk atriumfibrilleren te signaleren.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **De onderzoekers van de Apple Heart Study concluderen dat een ritmestoornismelding bij dragers van een smartwatch in 70% van de gevallen voorspellend blijkt te zijn voor atriumfibrilleren.**
- **Door de tekortkomingen in dit onderzoek kan niet worden geconcludeerd dat de app geschikt is voor screening op atriumfibrilleren.**
- **Zorgverleners zullen vaker te maken krijgen met patiënten met een smartwatch-diagnose, omdat fabrikanten van apps naar hen doorverwijzen.**
- **Zonder goede informatie over de waarde en werking van de app zijn de gezondheidsrisico's van een app-melding niet goed in te schatten.**
- **Naast het gevaar op medicalisering is het geruststellen van patiënten met morbiditeit door het onterecht uitblijven van een melding eveneens een gezondheidsrisico.**

Een smartwatch voor medische doeleinden

Er zijn vele apparaten en apps op de markt waarmee de gebruiker wordt aangespoord meer te bewegen en een gezondere levensstijl aan te houden. Apps, geïnstalleerd op een smartwatch, kunnen, naast veel andere fysiologische parameters, ook de hartslag registreren. De opgeslagen gegevens zouden, met toestemming van de gebruiker, kunnen worden ingezet voor medische doeleinden. Dergelijke toepassingen kunnen met name vanwege de laagdrempeligheid zowel voor de patiënt als de zorgverlener voordelen bieden. Voor techbedrijven biedt een medische toepassing van hun consumentenproduct finan-

ciële kansen. Om deze producten medisch toepasbaar te maken, dienen ze op methodologisch correcte wijze te worden onderzocht op betrouwbaarheid en veiligheid, en te voldoen aan de eisen die aan medische hulpmiddelen worden gesteld.

In dit artikel wordt een onderzoek besproken waarin wordt verkend of de inzet van een app voor de smartwatch van Apple voordelen zou kunnen bieden bij het screenen op atriumfibrilleren. Dit onderzoek dient als voorbeeld voor de verschuivende markt van gadgets en apps voor consumenten richting de gezondheidszorg. Wat zijn de problemen die ontstaan bij het gebruik van een consumentenproduct voor de screening, diagnose of behandeling van een ziekte? Waar moeten zorgverleners rekening mee houden?

Smartwatch eenvoudig te gebruiken bij screening

Het gebruik van commercieel beschikbare, draagbare hartritmemonitoren bij onderzoek, diagnose en behandeling van atriumfibrilleren zou waardevol kunnen blijken bij sommige patiënten verdacht van ritmestoornissen. Met pragmatische hartslagcontrole met behulp van een smartwatch, zo nodig aangevuld met ECG-controle kunnen grote groepen mensen worden onderzocht zonder hoge kosten.¹

Apple Heart Study

De Apple Heart Study onderzocht de mate van betrouwbaarheid van het gebruik van een smartwatch-app bij het opsporen van atriumfibrilleren en -flutter (in dit artikel samen aangeduid met atriumfibrilleren).^{1,2} Dit door Apple Inc. gesponsorde, prospectieve observationele onderzoek, had als primaire uitkomst het percentage proefpersonen dat een melding kreeg bij een onregelmatige hartslag, en bij wie vervolgens atriumfibrilleren werd vastgesteld via ECG-monitoring. Daarnaast wilden de auteurs de positief

I · N · H · O · U · D

Een app als medisch hulpmiddel? 17

Amisulpride: een nieuw leven bij schizofrenie? 21

voorspellende waarde van deze methode berekenen. De signalering van atriumfibrilleren gebeurde door de hartslag te monitoren met behulp van een hartslag-app voor de Apple Watch. In nieuwere versies van deze smartwatch kan dit inmiddels ook met een enkele ECG-sensor, maar deze techniek werd in de Apple Heart Study nog niet meegenomen.

De onderzoekers slaagden erin om binnen een tijdsbestek van 8 maanden meer dan 400.000 deelnemers te rekruteren. Uit de resultaten van deze studie blijkt dat de app in ongeveer 70% van de gevallen in staat is een diagnose van atriumfibrilleren te kunnen voorspellen, maar het onderzoek had te veel methodologische beperkingen om een definitieve conclusie te kunnen trekken.¹

Onderzoekopzet

In de Verenigde Staten konden bezitters van een Apple Watch en een Apple iPhone op vrijwillige basis, zonder persoonlijke uitnodiging deelnemen aan het onderzoek door de hartslag-app te installeren.^{1,2} Deze app is voorzien van een algoritme dat onregelmatigheden in de hartslag aan de pols kan analyseren en melden. De deelnemers moesten 22 jaar of ouder zijn en Engels spreken. De hartslagmeting bij de Apple Watch is gebaseerd op foto-plethysmografie, een techniek waarbij met ledlampjes en lichtgevoelige dioden veranderingen in de lichtabsorptie in het bloed worden gemeten. Wanneer er tussen de hartslagen door minder bloed in de vaten stroomt wordt minder licht geabsorbeerd en wordt meer licht teruggekaatst.

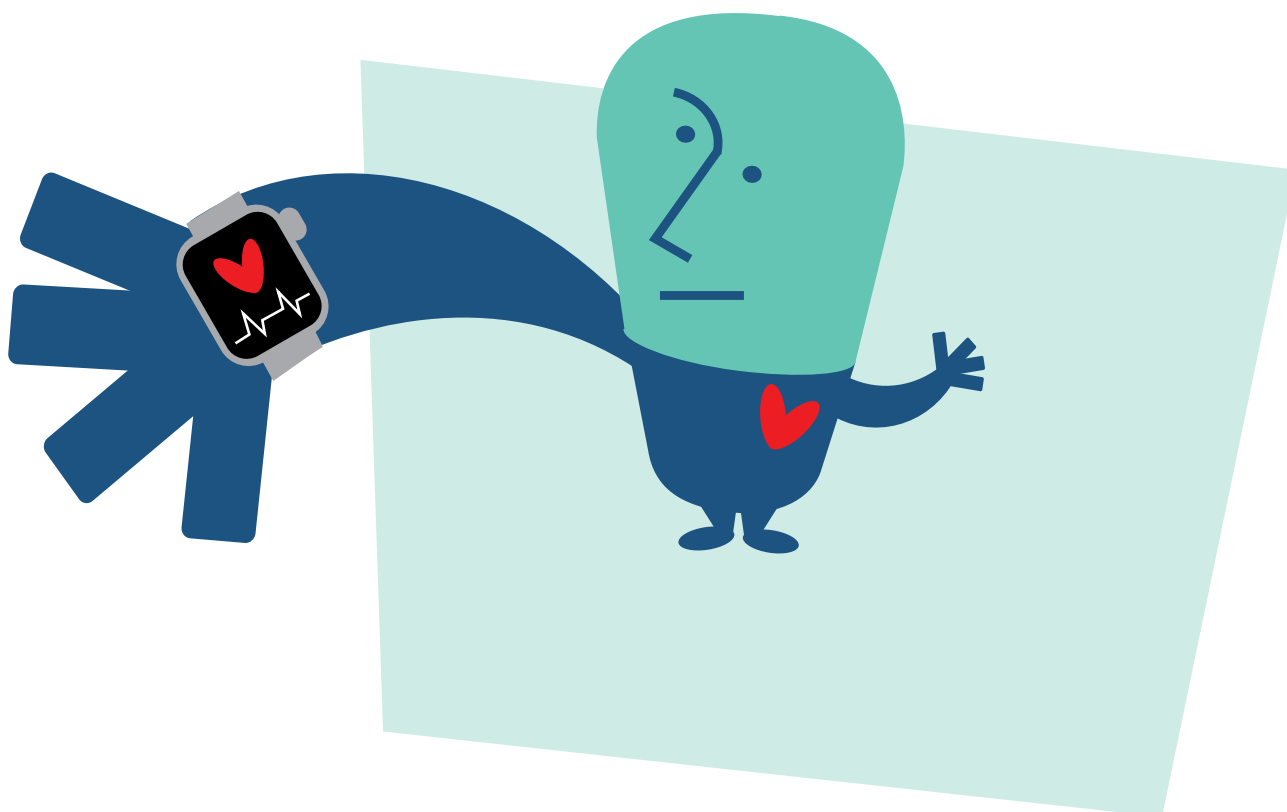
Uitsluitingscriteria waren eerder gediagnosticeerd atriumfibrilleren en actueel gebruik van orale antistolling. Er was uitsluitend telefonisch of online contact tussen onderzoekers en proefpersonen, zoals contact over toe-

stemming, uitleg en procedurele uitwisseling van gegevens. Het systeem werkte alleen als de arm minimaal werd bewogen en wanneer de iPhone of Apple Watch niet werden opgeladen. De onregelmatigheid moest minstens 30 seconden duren en optreden in minstens vijf perioden in een periode van 24 uur, voordat een melding werd afgegeven en de gebruiker werd gevraagd contact op te nemen met de onderzoekers. Na het contacteren van de onderzoekers werd bij vermoeden van ernstige problematiek geadviseerd direct een afspraak met de eigen zorgverlener te maken. De overige deelnemers kregen meetapparatuur met een enkelpolige ECG-plakker opgestuurd. Deze moest 7 dagen, tegelijkertijd met de smartwatch, worden gedragen en vervolgens worden teruggestuurd naar de onderzoekers.^{1,2}

Resultaten

In totaal werden 419.297 deelnemers geïncludeerd, 52% jonger dan 40 jaar (gemiddelde leeftijd 41 jaar, 57% man).¹ 6% van de deelnemers was ouder dan 65 jaar. 2.161 (0,52%) van deze deelnemers kreeg een melding van een onregelmatige pols binnen een mediane controletijd van 117 dagen. De meldingen varieerden van 0,16% in de groep 22- tot 40-jarigen tot 3,1% in de groep ouder dan 65 jaar. De metingen waarop de melding was gebaseerd werden doorgestuurd naar de onderzoekers. Van de 2.161 deelnemers met een melding stuurden 450 personen een analyseerbare ECG-strook terug. De ECG-meetapparatuur werd gemiddeld 6 dagen gedragen.

Bij 153 van de 450 personen (34%) bleek uit het ECG dat het inderdaad ging om atriumfibrilleren (97,5% betrouwbaarheidsinterval (BI) 29 tot 39%). In 20% van de gevallen betrof dit persistent atriumfibrilleren. In totaal



werd bij 0,04% van alle geïnccludeerde personen de diagnose atriumfibrilleren gesteld. De positief voorspellende waarde van de hartslag-app bij gelijktijdige registratie van een ECG was 0,71 (97,5%BI 0,69 tot 0,74). Deze waarde gaf aan bij welk deel van de deelnemers met een melding van de hartslag-app, tegelijkertijd ook met de ECG-monitor bewijs voor atriumfibrilleren werd gevonden. De groep die meteen werd doorgestuurd naar hun eigen zorgverlener vanwege de ernst van de klachten is hierin niet meegenomen omdat zij niet deelnamen aan de ECG-meting.

Andere ernstige ritmestoornissen waren zeer zeldzaam. 15 van de deelnemers meldden angstklachten die gerelateerd waren aan het gebruik van de app. Van de 2.161 personen met een melding van een onregelmatige pols bleek bij controle na 3 maanden meer dan de helft medische hulp buiten het onderzoeksprogramma te hebben gezocht.¹

Beperkingen van de Apple Heart Study

Hoewel de onderzoekers zelf aangeven dat hun studie slechts een eerste aanzet was om de inzet van een smartwatch bij de screening op atriumfibrilleren te evalueren, zijn er wel degelijk vraagtekens te plaatsen bij de onderzoeksopzet. Niet in de minste plaats omdat de app inmiddels wel op de markt is en de consument wordt verwezen naar de zorgverlener wanneer deze een melding van atriumfibrilleren ontvangt. Hieronder een overzicht van de belangrijkste kritiekpunten die onder meer in 'letters-to-the-editor' werden vermeld.

Gegevens over sensitiviteit van de methode ontbreken

In deze studie is slechts de positief voorspellende waarde bepaald en niet de sensitiviteit van de meting met de smartwatch. Om de sensitiviteit te kunnen bepalen, hadden ook de deelnemers zonder een melding van een onregelmatige hartslag steekproefsgewijs een ECG-controle moeten ondergaan. Daarmee had ook het aantal valsnegatieven kunnen worden bepaald en daarmee de mate waarin patiënten die wel degelijk risico lopen, onterecht worden gerustgesteld. Ook bij de bepaalde specificiteit zijn vraagtekens te zetten. De auteurs geven zelf in een antwoord op kritiek op het onderzoek aan dat het onderzoek niet was ontworpen om sensitiviteit en specificiteit te meten. De cijfers zijn niet gevalideerd en er was een hoge lost-to-follow-up.^{3,4,5,6}

Onderzoekspopulatie niet representatief

Door de onderzoeksmethode zijn deelnemers onder meer geselecteerd op de mogelijkheid om geld uit te kunnen geven aan een smartwatch en hun vaardigheid met het gebruik van de bijbehorende technologie. Mede daardoor bestond de onderzoeksgroep ook uit relatief veel jonge mensen terwijl de patiënten met een aritmie voornamelijk tot de groep ouderen behoren. Includeren van deelnemers boven de 40 jaar was een meer voor de hand liggende keuze geweest.⁷

Ontbrekende gegevens

Naast de methodologische problemen bleek een grote groep deelnemers het onderzoeksprotocol niet te vol-

gen. Lang niet alle deelnemers die een melding hadden ontvangen, namen contact op met de onderzoekers. Ook retourneerden minder deelnemers dan verwacht de meetapparatuur. Hier werden geen nadere analyses op uitgevoerd.¹

Ook kunnen gevallen van paroxysmaal atriumfibrilleren zijn gemist omdat het hartritme niet continu werd gemeten.⁴ Bij opladen van de smartwatch stopt de meting, en om de batterij te sparen werd de hartslag voor de screening slechts 1 keer per 12 minuten gemeten. Omdat voor een melding 5 van de 6 metingen positief moeten zijn, bestaat een kans dat atriumfibrilleren die minder dan 1 uur duurde niet werd opgemerkt.

Surrogaateindpunt

Het in deze studie onderzochte eindpunt, namelijk de diagnose atriumfibrilleren, betreft een surrogaateindpunt. Atriumfibrilleren kan de oorzaak zijn van het ontstaan van onder meer een ischemische beroerte, en dit zou een interessanter eindpunt zijn geweest. Met dit onderzoek is nog onduidelijk of aan de met een smartwatch-app opgespoorde, dikwijls korte, episodische atriumfibrilleren dezelfde embolisatierisico's kleven als aan het atriumfibrilleren dat op gebruikelijke wijze is opgespoord. De op deze manier opgespoorde patiënten komen echter wel eerder in het medische circuit.

Knelpunten van medische apps

In een redactioneel commentaar op de Apple Heart Study wordt gewaarschuwd voor mogelijk misbruik van op deze wijze verkregen medische gegevens voor commerciële doelen. Bij de beschrijving van het onderzoek wordt vermeld dat de verkregen data eigendom zijn van Apple. Een tweede vraag is hoe toegankelijk deze informatie is voor hackers, vooral als medische apps gebruikmaken van het 'Internet of things', het netwerk van apparaten die via internetverbindingen op elkaar of op computersystemen zijn aangesloten.^{7,8} Ook zou het geloof in algoritmes en kunstmatige intelligentie niet ten koste moeten gaan van basaal klinisch inzicht, gericht op de individuele patiënt.⁷

Een overzichtsartikel over mobiele apparaten en gezondheid voegt daar nog een aantal nadelen aan toe. Het is de vraag hoe dergelijke toepassingen zullen worden gefinancierd. Nu zijn smartwatches vaak privébezit, maar wie betaalt de kosten als ze breder worden ingezet? Zijn deze toepassingen in de toekomst voorbehouden aan de hogere inkomens en mensen die digitaal vaardig zijn?^{5,8}

Onder meer het Centrum voor Ethiek en Gezondheid (een samenwerkingsverband van de Gezondheidsraad en de Raad voor Volksgezondheid en Samenleving) waarschuwt in het algemeen voor medicalisering: ongerustheid en overmatige nadruk op gezondheid veroorzaken medicalisering, maar cijfers hierover ontbreken.^{9,10} De individuele vrijheid om apps en wearables te gebruiken kan bovendien resulteren in een toename van zorggebruik, waardoor de collectief gefinancierde zorg onder druk kan komen te staan.¹¹

Wet- en regelgeving rondom medische apps

Is een App een medisch hulpmiddel?

Een hulpmiddel wordt een medisch hulpmiddel wanneer kan worden aangetoond dat met dit hulpmiddel een gezondheidsprobleem kan worden opgelost en wanneer dat hulpmiddel daarin effectief is.^{12,13} Volgens de huidige regelgeving wordt alle software die op basis van een aantal ingevoerde parameters een suggestie doet over een diagnose of therapie geclassificeerd als risicoklasse I.¹⁴ De fabrikant kan volstaan met zelfcertificatie als de app beantwoordt aan de eisen die de EU stelt. In de nieuwe wetgeving die vanaf 26 mei 2021 gefaseerd ingaat is een aparte classificatieregeling geformuleerd.¹⁵ Als software een meetfunctie heeft en verder geen diagnose of therapie suggestie doet, wordt de software ingedeeld in risicoklasse Im (= klasse I measure), waarbij een Notified Body uitsluitend deze meetfunctie beoordeelt.¹⁶ Software die informatie verstrekt die wordt gebruikt bij het nemen van beslissingen voor diagnostische of therapeutische doeleinden moet tenminste als klasse IIa worden beschouwd. Wanneer deze beslissingen kunnen leiden tot overlijden of onomkeerbare verslechtering van iemands gezondheidstoestand, behoort de medische software tot klasse III.¹⁶ Veel medische apps die op basis van een aantal ingevoerde parameters een suggestie doen aan de arts over een diagnose vallen nu nog in klasse I, maar dat verandert dus per mei 2021. Dit geldt eveneens voor de in het onderzoek gebruikte hartslag-app.

Achtergrondinformatie

Hoe werkt de hartslag-app op de Apple Watch?

Op de website van de Apple Watch is na te lezen hoe de hartslag-app werkt (<https://support.apple.com/nl-nl/HT208931>). De hartslag-app is standaard beschikbaar op alle Apple Watches vanaf versie 1, maar moet worden ingeschakeld voor deze kan worden gebruikt. Als de functie om een onregelmatige hartslag te detecteren is ingeschakeld dan wordt op gezette tijden de hartslag gemeten wanneer de gebruiker niet beweegt. Het aantal metingen per dag hangt af van de mate waarin de gebruiker actief is en wordt niet nader gespecificeerd op de website. Nadat via meerdere metingen (niet gespecificeerd) is vastgesteld dat er sprake is van een onregelmatig ritme wordt via de Apple Watch een melding naar de gebruiker verstuurd. De website van Apple adviseert de melding te bespreken met de huisarts. De hartslag-app wordt niet aangeraden voor patiënten met gediagnosticeerd atriumfibrilleren en bij jongeren onder de 22 jaar. Sinds eind 2018 kan via een nieuwe app met toevoeging van extra hardware op nieuwere versies van de Apple Watch ook een ECG worden gemaakt die kan worden doorgestuurd naar een zorgverlener.¹⁷

Atriumfibrilleren

Atriumfibrilleren is een hartritmestoornis die gekenmerkt wordt door een onregelmatige sterk verhoogde atrium-

frequentie die meestal gepaard gaat met een verhoogde ventrikelfrequentie. Er wordt onderscheidt gemaakt tussen paroxysmaal en persistent atriumfibrilleren. Bij paroxysmaal atriumfibrilleren duren de aanvallen niet langer dan 7 dagen en herstellen spontaan. Bij atriumflutter is er een regelmatige maar sterk verhoogde atriumfrequentie.

Prevalentie

De prevalentie van atriumfibrilleren neemt vooral toe met het stijgen van de leeftijd. In de totale Nederlandse populatie is deze prevalentie 0,5%. Deze neemt toe van 0,04% in de leeftijd 25 tot 45 jaar tot ongeveer 6% bij patiënten vanaf 75 jaar. Ruim de helft van de patiënten met atriumfibrilleren is 75 jaar of ouder.¹⁸ De incidentie op basis van gegevens uit de negentiger jaren uit de vorige eeuw is 9,9 per 1.000 persoonsjaren bij mensen boven de 55 jaar.¹⁹

Gevolgen van atriumfibrilleren

Atriumfibrilleren is geassocieerd met een verhoogde kans op ischemische beroerte, hartfalen, cardiovasculaire mortaliteit en chronische nierziekte. Als een behandeling met elektrocardioversie of medicamenteuze cardioversie niet lukt, krijgen patiënten met atriumfibrilleren meestal voor de rest van hun leven antitrombotische medicatie.¹⁸

Screening

De gangbare methode voor het screenen op atriumfibrilleren in een algemene populatie van mensen ouder dan 65 jaar is polsvoelen bij de huisarts wanneer ook de bloeddruk wordt gemeten. De diagnose wordt bevestigd met behulp van een ECG.¹⁸

Onderzoeksdetails

Apple Heart Study^{1,2}

Onderzoeksnaam: Apple Heart Study

Opzet: prospectief observationeel met een enkele onderzoeksarm en uitsluitend virtueel patiëntencontact

Insluitlecriteria: bezit van een Apple iPhone en Apple Watch, inwoner van de VS, leeftijd ≥ 22 jaar, Engelssprekend

Belangrijke uitsluitingscriteria: (eerder) atriumfibrilleren, gebruik van orale anticoagulantia

Primair(e) eindpunt(en) en looptijd: proefpersonen die een melding kregen bij een onregelmatige hartslag bij wie atriumfibrilleren of -flutter werd vastgesteld via ECG-pleistermonitoring. Groep werd verdeeld in leeftijd vanaf 22 jaar en vanaf 65 jaar. De looptijd was 8 maanden

Beoogd patiëntenaantal en power: 503 afleesbare ECG-stroken per leeftijdsgroep nodig om de positief voorspellende waarde van de melding te kunnen bepalen met een 97,5%BI $< 0,10$

Aantal ingesloten patiënten: 419.297

Trialregistratie: ClinicalTrials.gov: NCT03335800

Financiering: Apple Inc.

Belangenverstrengeling: 2 van de 22 auteurs

Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website www.ge-bu.nl

AMISULPRIDE: EEN NIEUW LEVEN BIJ SCHIZOFRENIE?

18 maart 2021

Erik P Schwarz

Er zijn verschillende studies gedaan naar de effectiviteit en bijwerkingen van amisulpride bij patiënten met schizofrenie en deze onderzoeken werden in verschillende (netwerk) meta-analyses ingesloten. Hieruit blijkt dat amisulpride de kenmerkende symptomen van schizofrenie sterk vermindert. De verschillen met andere antipsychotica zijn echter klein. Ook blijkt dat significant minder mensen de behandeling met amisulpride staken vanwege bijwerkingen of gebrek aan effectiviteit dan bij placebo en de meeste andere antipsychotica. Het bijwerkingenprofiel lijkt mild te zijn. Alhoewel de onderzoeken met amisulpride tekortkomingen vertonen, lijkt amisulpride bij de behandeling van schizofrenie werkzaam met een mild bijwerkingenprofiel. Een ondubbelzinnige conclusie is op grond van de bestaande onderzoeken echter niet te trekken. Op grond daarvan krijgt dit middel een pilwaardering +/-.



Ge-Bu Plaatsbepaling

- **De antipsychotica (met uitzondering van clozapine) zijn vergelijkbaar qua werkzaamheid en effectiviteit, maar verschillen sterk wat betreft bijwerkingen.**
- **Het oude, maar pas recent in Nederland geregistreerde, amisulpride komt uit onderzoeken als werkzaam en effectief naar voren met een mild bijwerkingenprofiel, maar op de kwaliteit van deze onderzoeken is kritiek mogelijk.**
- **Op dit moment is amisulpride (als Aktiprol®) wel 2,5 tot 100 maal duurder dan andere antipsychotica, waardoor het om deze reden als tweede keuze zou moeten worden ingezet.**

Het oude amisulpride herontdekt?

Het antipsychoticum amisulpride is in Nederland sinds november 2019 beschikbaar als het merkproduct Aktiprol® en heeft als geregistreerde indicatie acute en chronische schizofrene stoornissen met positieve en negatieve symptomen. Amisulpride is echter niet nieuw en is in een aantal landen al vanaf 1986 op de markt.

Weinig verschil in effectiviteit, iets minder bijwerkingen

Amisulpride is onderzocht in een aantal (netwerk) meta-analyses.^{1,2,3} Daaruit blijkt dat amisulpride beter werkt dan haloperidol en flupentixol, en net zo effectief is als olanzapine en risperidon. In deze onderzoeken is amisulpride zelfs het meest effectieve antipsychoticum op clozapine na.³ De kwaliteit van de ingesloten onderzoeken, specifiek gericht op amisulpride, is echter beperkt. In de netwerk meta-analyse werd zelfs geen enkel placebo-gecontroleerd onderzoek naar amisulpride ingesloten en is het bewijs voor effectiviteit op geheel indirecte wijze verkregen. Daardoor zijn de conclusies minder robuust dan gewenst.³ In een recent gerandomiseerd on-

derzoek wordt een goede effectiviteit gevonden, maar deze verschilt niet significant ten opzichte van aripiprazol of olanzapine.⁴

Amisulpride lijkt iets minder bijwerkingen te veroorzaken dan andere antipsychotica.^{1,3,4,5} De verschillende onderzoeken vinden geen tot slechts een minimale gewichtstoename. Ten opzichte van olanzapine en aripiprazol worden hogere prolactinespiegels gevonden, maar de klinische relevantie hiervan is onduidelijk.⁴ Ook lijkt het er op dat amisulpride de QT-tijd verlengt en wordt onder meer afgeraden het voor te schrijven aan patiënten met een aangeboren lange QT-syndroom.⁶

Lage bewijskracht van onderzoek

De in de (netwerk) meta-analyses ingesloten onderzoeken hebben geen hoge bewijskracht. Het is daarom niet mogelijk de ondubbelzinnige conclusie te trekken dat amisulpride effectief en veilig is. De lage bewijskracht heeft een aantal oorzaken:

- De meeste onderzoeken zijn kortdurend (2-13 weken, één studie 52 weken) terwijl schizofrenie een chronische aandoening met levenslang klachten is.
- De meeste onderzoeken hebben een hoog percentage (> 35%) uitvallers.
- De mate van placeborespons is de afgelopen 60 jaar toegenomen; inclusie van oude onderzoeken met een lage placeborespons verhoogt de heterogeniteit van de geïncludeerde onderzoeken.
- Bij veel onderzoeken is sprake van een of andere vorm van bias, zoals randomisatiebias of rapportagebias, of bias veroorzaakt doordat de behandelend arts ook de onderzoeker is die de subjectieve symptomescoring doet.

Amisulpride in onderzoek

In dit artikel worden de meta-analyses en de meest omvangrijke netwerk meta-analyses besproken.^{1,2,3} Ook wordt een zeer recente studie besproken waarin amisulpride direct wordt vergeleken met aripiprazol en olanzapine.⁴ Daarnaast wordt een netwerk meta-analyse besproken waarin de metabole bijwerkingen en effecten op het gewicht en Body Mass Index (BMI) van 18 antipsychotica zijn onderzocht.⁵

Effectiviteit van amisulpride

Cochrane-review 2002

In een Cochrane-meta-analyse zijn 19 gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken uit 1985 tot 2000 geïncludeerd.¹ Hierin werd amisulpride onder andere vergeleken met placebo (4 onderzoeken) en de eerstegeneratieantipsychotica: haloperidol (10), flufenazine (2), perazine (1) en flupentixol (1). De resultaten van de studies zijn voor amisulpride qua effectiviteit significant gunstiger dan placebo en de onderzochte eerstegeneratieantipsychotica. Deze boeten echter aan waarde in door de tekortkomingen van de onderzoeken.

Onderzoeksopzet

De primaire uitkomstmaat in deze meta-analyse was het aantal patiënten dat stopte met de behandeling om welke reden dan ook (de uitval), een gebruikelijke en objectieve uitkomstmaat bij onderzoek naar de effectiviteit van een behandeling bij schizofrenie (zie Achtergrondinformatie). In de vier placebogecontroleerde onderzoeken werden 312 schizofreniepatiënten met voornamelijk negatieve symptomen gedurende 6 tot 26 weken behandeld met een lage dosis amisulpride (50-300mg/dag) en 202 patiënten met placebo. In de vergelijking met de eerste generatieantipsychotica werden 14 onderzoeken met 1.071 patiënten in de amisulpride-groep geanalyseerd, en 630 patiënten in de eerste generatieantipsychotica-groep.¹

Resultaten versus placebo

Amisulpride werd in vier onderzoeken met 514 patiënten vergeleken met placebo. In de amisulpride-groep was significant minder uitval dan in de placebogroep (relatief risico 0,6, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,5 tot 0,8). Dit verschil was groter wanneer werd gekeken naar de uitval door gebrek aan werkzaamheid. Bij de uitval door gebrek aan werkzaamheid was het relatieve risico 0,5 (0,3 tot 0,8) in het voordeel van amisulpride.¹

Resultaten versus eerste generatieantipsychotica

In de amisulpride-groep was er significant minder uitval dan in de eerste generatieantipsychotica-groep (relatief risico 0,8 [95%BI 0,7 tot 0,9, n=1.512]). Bij de uitval door gebrek aan werkzaamheid was het relatieve risico 0,6 (0,5 tot 0,9, n=1.401). De ernst van de schizofreniesymptomen, gemeten met de 'Brief Psychiatric Rating Scale' (BPRS, zie Achtergrondinformatie), nam significant meer af in de amisulpride-groep met een gewogen gemiddeld verschil (WMD, <http://www.minerva-ebm.be/Results/Glossary/1434>) van -4,2 (-6,5 tot -1, n=695). De negatieve symptomen, gemeten met de 'Positive And Negative Syndrome Scale' (PANSS, zie Achtergrondinformatie), verminderden significant in de amisulpride-groep ten opzichte van de haloperidolgroep (WMD -2,8 [-4,3 tot -1,3, n=506]).¹

Discussie

Deze meta-analyse is van belang omdat deze de enige is waarin ook placebogecontroleerde studies werden besproken. In de meta-analyse kon echter alleen de primaire uitkomstmaat uitval voor alle vier de studies worden berekend. De meeste studies werden uitgevoerd in het ziekenhuis, waar de behandelend arts ook de symptoomschaal heeft gescoord. Dit kan bias veroorzaken. Daarnaast waren er veel uitvallers (35%) in de meestal kortdurende onderzoeken, wat de validiteit en generaliseerbaarheid van de resultaten kan verlagen. Tenslotte kan ook de manier van randomisatie een bron van bias zijn. In 12 van de 19 onderzoeken werd de randomisatiemethode geclassificeerd als 'onduidelijk'.¹

Cochrane-review 2010

In een tweede Cochrane-review werd amisulpride vergeleken met de tweedegeneratieantipsychotica olanzapine

(5 onderzoeken), risperidon (4) en ziprasidon (1).² De resultaten zijn niet betrouwbaar genoeg om robuuste conclusies te trekken. De redenen daarvoor zijn:

- Er zijn slechts tien onderzoeken geïncludeerd.
- De onderzoeken zijn slechts van korte tot middellange duur (6 tot 26 weken).
- Amisulpride is maar met drie antipsychotica vergeleken.
- Het risico op selectiebias is onduidelijk bij negen van de tien onderzoeken.
- Bij alle onderzoeken is er een risico op bias voor de subjectieve uitkomsten, het scoren van de BPRS of PANSS.
- Het aantal uitvallers is behoorlijk hoog, namelijk 34,7%.
- Het risico op selectieve rapportage is hoog. Zo ontbreekt bijvoorbeeld informatie over het effect op de prolactinespiegel.

Deze Cochrane-review wordt om deze redenen niet verder besproken.

Netwerk meta-analyse effectiviteit amisulpride

In een netwerk meta-analyse werden 32 antipsychotica direct en indirect vergeleken qua werkzaamheid en belangrijkste bijwerkingen, zodat de volgorde van effectiviteit voor deze antipsychotica kon worden bepaald.³ Voor amisulpride werden 16 onderzoeken in de meta-analyse opgenomen. De auteurs concluderen dat de antipsychotica meer verschillen qua bijwerkingen dan qua werkzaamheid. Uit dit onderzoek komt amisulpride als een van de effectievere antipsychotica naar voren.

Opzet

In deze netwerk meta-analyse werden 402 placebogecontroleerde of 'head-to-head' gerandomiseerde studies geïncludeerd. De totale studieperiode besloeg een periode van 60 jaar en er werden in totaal 53.463 patiënten met schizofrenie, schizofreniforme- of schizoaffectieve stoornis geïncludeerd (gemiddelde ziekte duur: 11,9 jaar). Amisulpride werd onderzocht in 16 studies over een periode van 1985 tot 2016. 12 van de onderzoeken werden dubbelblind uitgevoerd. In zeven onderzoeken werd amisulpride vergeleken met haloperidol, in drie onderzoeken met olanzapine, twee met risperidon, één met perazine, één met flupentixol en twee met diverse andere antipsychotica waaronder ook olanzapine en risperidon. Er werden geen placebogecontroleerde studies met amisulpride ingesloten. De primaire uitkomstmaat was een verandering in de 'overall' symptomen, een maat voor de effectiviteit van het antipsychoticum, gemeten met de PANSS, BPRS of een andere gevalideerde schaal.³

Verandering in de symptomen

Uit de resultaten van 218 studies met 40.815 patiënten blijkt dat 26 van de 32 antipsychotica een significante verbetering van de kenmerkende symptomen geven in vergelijking met placebo. Clozapine (270 patiënten) geeft de beste verbetering van de kenmerkende symptomen met een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD, www.minerva-ebm.be/Results/Glossary/1432) van -0,89 (95%BI -1,08 tot -0,71). Amisulpride (705 patiënten)

volgt daarna met een SMD van -0,73 (-0,89 tot -0,58). Amisulpride behoort tot de antipsychotica die de positieve symptomen (SMD -0,69 [-0,86 tot -0,52]), negatieve symptomen (SMD -0,50 [-0,64 tot -0,37]) en depressieve symptomen (SMD -0,44 [-0,60 tot -0,28]) significant verminderen ten opzichte van placebo.

Amisulpride is rechtstreeks vergeleken met vijf andere antipsychotica: olanzapine (SMD -0,15 [-0,43 tot 0,14]), risperidon (SMD -0,08 [-0,38 tot 0,23]), perazine (SMD -0,58 [-1,42 tot 0,25]), haloperidol (SMD -0,28 [-0,50 tot -0,07]), en flupentixol (SMD -0,48 [-0,91 tot -0,06]). De verschillen waren significant in de vergelijking met haloperidol en flupentixol in het voordeel van amisulpride.³

Discussie

In deze netwerk meta-analyse werden veel oudere onderzoeken geïncludeerd: 10 van de 16 onderzoeken met amisulpride zijn ook in de Cochrane-analyse uit 2010 vertegenwoordigd. Dat resulteert in een grote heterogeniteit van de uitkomsten, omdat de uitvoering van de studies en met name de placeborespons in de jaren veranderd zijn. Ook publicatiebias, lage power van studies met oudere antipsychotica en 75% laag tot zeer laag vertrouwen in de bewijskracht, gemeten met de CINeMA-(confidence in network meta-analysis)-applicatie, verminderen de kracht van de resultaten van deze analyse.³ Echter, een sensitiviteitsanalyse of een aanpassing van de 'effect modifiers' (beschreven in een eerder Ge-Bu-artikel over netwerk meta-analyses) verandert de volgorde van effectiviteit van de antipsychotica niet.⁷

Alle 32 onderzochte antipsychotica verlagen de kenmerkende symptomen van schizofrenie ten opzichte van placebo. Bij 26 antipsychotica, waaronder amisulpride, was het verschil significant. Uit de vaak overlappende betrouwbaarheidsintervallen blijkt dat de onderlinge verschillen tussen de antipsychotica klein en niet significant zijn. Alleen clozapine, amisulpride, olanzapine en risperidon zijn significant meer werkzaam dan de andere antipsychotica. Voor amisulpride is geen placebogecontroleerd onderzoek opgenomen, zodat het bewijs voor de werkzaamheid geheel indirect is verkregen.³

Directe vergelijking amisulpride, aripiprazol en olanzapine

In een zeer recent gepubliceerd onderzoek zijn amisulpride, aripiprazol en olanzapine direct met elkaar vergeleken.⁴ De auteurs komen tot deze drie geneesmiddelen, omdat deze tot de eerste keuze zouden behoren in de behandeling van schizofrenie. Uit het onderzoek blijkt dat amisulpride, aripiprazol en olanzapine de symptomen van schizofrenie na 52 weken met 50 tot 57% verlagen. De verschillen tussen de drie antipsychotica onderling zijn echter niet statistisch significant.⁴

Opzet

In dit onderzoek waren 144 patiënten met schizofrenie geïncludeerd en gerandomiseerd naar de drie interventiegroepen. Het behandelend team en de patiënt waren niet

geblindeerd, zij hadden de mogelijkheid af te zien van de behandeling met het random toegewezen geneesmiddel op grond van eerder gebleken gebrek aan werkzaamheid of bijwerkingen, of andere redenen. In 24 gevallen werd de patiënt opnieuw gerandomiseerd naar een ander geneesmiddel. Primair werd de verandering van de totale PANSS-score over 52 weken in acht interviews vastgelegd. Deze interviews werden door geblindeerde onderzoekers afgenomen. Secundair werden onder andere de positieve en negatieve PANSS-score vastgelegd, ernstige bijwerkingen geregistreerd en metabole parameters gemeten.⁴

In dit onderzoek worden de resultaten zowel als 'intention-to-treat' als 'per-protocol' weergegeven. De intention-to-treatanalyse is gebaseerd op het eerst toegewezen geneesmiddel en de per-protocolanalyse op het feitelijk gebruikte geneesmiddel. Omdat uiteindelijk 16,7% van de patiënten het eerst toegewezen geneesmiddel nooit heeft gebruikt en is overgegaan naar het volgend geneesmiddel, geeft de per-protocolanalyse een beter beeld van de effectiviteit dan de intention-to-treatanalyse. Door de slechtere randomisatie is de kans op selectiebias echter groter. Hieronder worden alleen de resultaten uit de per-protocolanalyse weergegeven.⁴

Totale PANSS-score

Bij de start van dit onderzoek bedroeg de totale PANSS-score 81,5 (n=52) in de amisulpride-groep, 77,1 (n=51) in de aripiprazol-groep en 76,2 (n=41) in de olanzapine-groep. Na 52 weken is de totale PANSS-score respectievelijk gedaald met 29,1, 23,5 en 24,6 (het onderzoek vermeldt geen betrouwbaarheidsintervallen). De daling van de totale PANSS-score is niet significant verschillend tussen aripiprazol en amisulpride, en olanzapine en amisulpride. De resultaten van de 59 patiënten die de volle 52 weken hebben volbracht, zijn vergelijkbaar.⁴

Secundaire uitkomstmaten

De positieve PANSS-score daalde met 10,6 in de amisulpride-groep, met 10,3 in de aripiprazol-groep en met 8,2 in de olanzapine-groep (uitgangswaarden resp. 21,7, 21,5 en 20,3). De negatieve PANSS-score daalde met 4,4 in de amisulpride-groep, met 2,2 in de aripiprazol-groep en met 4,3 in de olanzapine-groep (uitgangswaarden resp. 18,5, 17,2 en 17,8). De daling van de positieve en negatieve PANSS-score was niet significant verschillend tussen de drie groepen.⁴

Discussie

Uit de per-protocolanalyse van de resultaten blijkt dat de symptomen van schizofrenie, gemeten met de PANSS, in alle drie behandelgroepen na 52 weken zijn afgenomen. De afname is niet significant verschillend tussen de drie groepen. De uitgangswaarde van 76,2 tot 81,5 (matige vorm van schizofrenie) is gedaald naar 51,6 tot 53,6 (milde of lichtere vorm van schizofrenie). De daling bedraagt 50 tot 57%. De positieve symptomen dalen met 62 tot 72%, de negatieve met 22 tot 40%. De verschillen tussen de drie behandelgroepen zijn niet significant.

De auteurs van dit artikel stellen dat amisulpride werkzaam is dan aripiprazol en olanzapine, maar zij baseren zich op de intention-to-treatanalyse.⁴ In de per-protocolanalyse, die in dit onderzoek de werkelijk vanaf het begin gebruikte geneesmiddelen weergeven, blijken deze drie niet significant te verschillen in werkzaamheid. Dit onderzoek kent meer beperkingen:

- De behandelend arts en zijn team, en de patiënt zijn niet geblindeerd, de onderzoeker die de gegevens verzamelt, wel. Doordat allen in één team werken, kan deze blinding (per ongeluk) verbroken zijn, wat tot bias kan leiden.
- Er is geen placebo meegenomen in de studie. Dat kan een verklaring zijn voor de grote daling van de PANSS, een fenomeen dat vaker voorkomt in pragmatische onderzoeken.⁸
- Het percentage uitvallers bedraagt 59%. Dit is hoog, maar niet ongebruikelijk bij onderzoeken met antipsychotica. In de powerberekening is hier rekening mee gehouden.

Bijwerkingen van amisulpride

Bijwerkingen komen bij de antipsychotica vaker voor dan bij placebo. Dat kan leiden tot een verminderde therapietrouw, en dat is een groot probleem bij deze middelen, die vaak (levens)lang gebruikt moeten worden. Het gebruik van amisulpride leidt tot een matigere toename van het gewicht, extrapiramidale bijwerkingen en sedatie, maar een hogere prolactinespiegel en QT-tijdverlenging in vergelijking met de andere antipsychotica. De interpretatie van de metingen van prolactine is echter lastig, omdat er een grote variatie is in de prolactinespiegel tussen mannen en vrouwen, er verschillende meetmethodes worden gebruikt door verschillende laboratoria en schommelingen in de prolactinespiegel kunnen voorkomen bij de start van de studie en als gevolg van eerder antipsychoticagebruik. Gevolgen van hoge prolactinespiegels zijn onder meer melkafscheiding uit borsten, menstruatiestoornissen, hoofdpijn, visuele stoornissen en libidoverlaging.³

De belangstelling voor de metabole bijwerkingen is de laatste jaren toegenomen, zoals ook blijkt uit de recente netwerk meta-analyse van de bijwerkingen van antipsychotica.⁵ De met antipsychotica geassocieerde gewichtstoename en verhoogde lipide- en glucosespiegels kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van het metabole syndroom, dat bij patiënten met schizofrenie een prevalentie van 69% heeft en leidt tot een 10 tot 20 jaar kortere levensverwachting. Omdat patiënten met schizofrenie vaak al een verslechterde lipide- en glucoseregulatie hebben, is het extra van belang hen metabool te monitoren na het starten van de therapie met een antipsychoticum.

Cochrane-meta-analyse 2002

De eerder besproken Cochrane-meta-analyse uit 2002 onderzocht ook de bijwerkingen van amisulpride.¹ Er werd een klein maar significant verschil gevonden op de secundaire uitkomstmaat 'ten minste één bijwerking'. De uitkomst 'tenminste één bijwerking' werd significant minder gevonden in de amisulpride-groep (relatief risico 0,9

[95%BI 0,8 tot 0,97, n=751]) dan in de eerstegeneratie-antipsychotica-groep.¹

Netwerk meta-analyse naar bijwerkingen

In de eerder genoemde netwerk meta-analyse werden naast de effectiviteit ook de bijwerkingen onderzocht.³ Dit was een secundaire uitkomstmaat. Uit 116 studies met 28.317 patiënten blijkt dat 12 van de 26 antipsychotica een significante gewichtstoename ten opzichte van placebo veroorzaken. Het gemiddeld verschil (MD) bij amisulpride bedroeg 0,84 kg (95%BI 0,14 tot 1,53), een klein, maar significant verschil.

Extrapiramidale bijwerkingen kwamen significant vaker voor bij 21 van de 32 antipsychotica in vergelijking met placebo. In de amisulpride-groep werden niet vaker middelen tegen Parkinson gebruikt (relatief risico 1,46 [95%BI 0,96 tot 2,04]), maar acathisie kwam wel significant vaker voor (relatief risico 2,50 [1,21 tot 4,34]) in vergelijking met placebo.

Een significant verhoogde prolactinespiegel is gevonden bij 8 van de 21 onderzochte antipsychotica. Bij amisulpride is de MD 26,87 ng/ml (15,63 tot 38,19). De QT-tijdverlenging is slechts bij 14 antipsychotica onderzocht. Amisulpride geeft een significante en klinisch relevante QT-tijdverlenging ten opzichte van placebo (MD 14,10 ms [7,71 tot 20,45]).

Er is enig bewijs dat de meeste antipsychotica sedatie veroorzaken, maar bij 18 van de 32 komt dit niet significant vaker voor. Het relatieve risico voor amisulpride is 1,56 (0,91 tot 2,23), een niet-significant verschil.

Tot slot is het voorkomen van ten minste één anticholinerge bijwerking onderzocht. Deze bijwerking kan beïnvloed zijn door het gebruik van geneesmiddelen tegen Parkinson, die ook anticholinerge bijwerkingen kunnen geven. Bij amisulpride komt deze bijwerking niet significant vaker voor dan bij placebo (relatief risico 1,53 [0,75 tot 2,66]).³

Netwerk meta-analyse naar metabole bijwerkingen

In een recente netwerk meta-analyse van 100 studies met 25.952 patiënten zijn 18 antipsychotica onderzocht.⁵ Het doel was drieledig:

1. vergelijken van de metabole disregulatie (verandering in nuchter glucose, totaal cholesterol, LDL, HDL en triglyceridenspiegel) en verandering van gewicht en BMI,
2. voorspellen van de fysiologische en demografische factoren die van invloed zijn op de metabole disregulatie,
3. onderzoeken van het verband tussen verandering van de symptomen en metabole parameters door de behandeling met antipsychotica.

Amisulpride heeft in deze netwerk meta-analyse geen significant effect op het lichaamsgewicht (MD 0,66 kg [95%BI -0,23 tot 1,56]), totaal cholesterol (MD 0,21 mmol/l [-0,36 tot 0,78]), HDL cholesterol (MD -0,10 mmol/l [-0,33 tot 0,14]), triglyceriden (MD 0,09 mmol/l [-0,50 tot 0,68]) en nuchtere glucose (MD -0,46 mmol/l [-1,38 tot 0,47]). De betrouwbaarheid van het bewijs is

laag tot erg laag, amisulpride is in slechts vijf studies onderzocht. Clozapine en olanzapine verhogen bijna alle parameters het meest.

Een al bestaand verhoogd gewicht, hogere leeftijd, mannelijk geslacht en niet-blanke etniciteit verhogen de kwetsbaarheid voor metabole disregulatie door antipsychoticagebruik.⁵

Recent gerandomiseerd onderzoek

Het eerder genoemde recente gerandomiseerde onderzoek vindt weinig verschil in bijwerkingen tussen amisulpride, aripiprazol en olanzapine.⁴ Bijwerkingen was in dit onderzoek een secundaire uitkomstmaat.

Het lichaamsgewicht na 52 weken was toegenomen in alle drie de geneesmiddelgroepen (gemiddeld 6,8 kg over de drie groepen) evenals de BMI (2,2 kg/m²), maar de verschillen tussen de drie geneesmiddelgroepen waren niet significant. Er werd na 52 weken in geen van de drie groepen een verschil in QT-tijd gevonden. De prolactinespiegel steeg met 435,6 mE/l in de amisulpride-groep, met 54,3 in de aripiprazol-groep en met 17,1 in de olanzapine-groep. De stijging in de amisulpride-groep was significant hoger dan in de aripiprazol-groep ($p=0,014$) en de olanzapine-groep ($p=0,001$).

Opvallend is dat in alle drie de groepen het gewicht stijgt, maar de QT-tijd niet verandert. Dit is anders dan in eerdere onderzoeken is aangetoond. De significant hogere stijging van de prolactinespiegel in de amisulpride-groep is wel eerder aangetoond.⁴

Multidisciplinaire richtlijn

In de vigerende multidisciplinaire richtlijn schizofrenie van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) uit 2012 wordt geconcludeerd dat er geen klinisch belangrijke verschillen in werkzaamheid zijn aangetoond voor de verschillende antipsychotica, met uitzondering van clozapine en olanzapine.⁹ Deze twee geneesmiddelen scoren beter op de positieve symptomen, en samen met amisulpride ook op de negatieve symptomen. Ook de werkzaamheid in de praktijk is vergelijkbaar, alleen clozapine scoort beter.

Stappenplan voor de behandeling van schizofrenie

De multidisciplinaire richtlijn van de NVvP geeft een stappenplan voor de behandeling met antipsychotica.⁹ In werkzaamheid of effectiviteit zijn er geen klinisch belangrijke verschillen tussen de verschillende antipsychotica, behalve voor clozapine. Wat betreft de bijwerkingen zijn de onderlinge verschillen groter. In de richtlijn wordt geen eerste keuze antipsychoticum aanbevolen, de keuze moet door de arts in samenspraak met de patiënt en zijn naasten worden gemaakt op grond van de te verwachten bijwerkingen, subjectief welbevinden en acceptatie van de behandeling door de patiënt.

Bijwerkingen

Volgens de multidisciplinaire richtlijn van de NVvP verschillen de antipsychotica onderling wel sterk in het aantal bijwerkingen.⁹

- acute bewegingsstoornissen: dystonie, acathisie, parkinsonisme (meest bij haloperidol, minst bij clozapine, olanzapine en risperidon)
- tardieve bewegingsstoornissen: dyskinesie, dystonie, acathisie (meest bij clozapine, 10%)
- metabole stoornissen (meest bij clozapine en olanzapine, minst bij aripiprazol)
- seksuele stoornissen (40% bij risperidon, 25-40% bij haloperidol, 10-25% bij clozapine, olanzapine en quetiapine, nauwelijks bij aripiprazol)
- cardiale bijwerkingen: plotselinge hartdood door QT-tijdverlenging (dosisafhankelijk bij alle antipsychotica, meest ernstig bij sertindol)

Naast de hierboven beschreven bijwerkingen, komen bij clozapine ook agranulocytose (1%), orthostatische hypotensie, speekselvloed, sedatie en verhoogde mortaliteit voor, waardoor het ondanks een superieure werkzaamheid, geen eerste keuze antipsychoticum is.⁹

Achtergrondinformatie

Amisulpride

Amisulpride is al sinds 1986 op de wereldwijde markt⁶, maar in Nederland pas per 1 november 2019 geregistreerd onder de merknaam Aktiprol®. De officiële registratietekst met betrekking tot de indicatie luidt:

“Aktiprol® is geïndiceerd voor de behandeling van acute en chronische schizofrene stoornissen met:

- positieve symptomen (zoals wanen, hallucinaties, denkstoornissen, vijandigheid en paranoïde wanen).
- negatieve symptomen (zoals afgevlakt affect, emotionele en sociale terugtrekking).

Aktiprol houdt ook secundaire negatieve symptomen als ook stemmingsstoornissen zoals depressie onder controle”.¹⁰

Hogere prijs

Amisulpride wordt volledig vergoed, maar heeft een veel hogere prijs dan de overige (generieke) antipsychotica. De inkoopprijs (excl. btw, prijs januari 2021) voor Aktiprol voor een behandelduur van 30 dagen is € 118,89. Voor Zyprexa® (olanzapine) is dit bijvoorbeeld € 29,27 en de prijs voor het merkloze olanzapine varieert van € 1,20 tot € 3,03.¹¹

Werkingsmechanisme

Amisulpride is een benzamidederivaat, net als sulpiride, met een hoge affiniteit en selectiviteit voor de D₂-receptor in het limbische systeem in de hersenen. Het heeft geen affiniteit voor de D₁-, D₄- en D₅-receptor en weinig affiniteit voor de adrenerge, serotonerge, histaminerge en cholinerge receptoren.^{10,12} In lage doses (50-300mg/dag) blokkeert amisulpride de presynaptische D₂- en D₃-receptoren, zodat het vrijkomende dopamine de negatieve symptomen kan verminderen. In hoge doses (600-1200mg/dag) blokkeert het de postsynaptische D₂- en D₃-receptoren, waardoor de positieve symptomen worden onderdrukt. Dit receptorprofiel verklaart mogelijk ook het milde bijwerkingenpatroon en de minder vaak optredende metabole en extrapyramidale bij-

werkingen van amisulpride ten opzichte van veel andere antipsychotica.

Farmacokinetiek

De biologische beschikbaarheid van amisulpride is ongeveer 50%. Na orale inname zijn er twee absorptiepieken, na 1 en 4 uur. Het distributievolume bedraagt 5,8 l/kg en de plasmaproteïnebinding 17%. Amisulpride wordt voor 4% omgezet tot twee inactieve metabolieten en wordt verder onveranderd geëlimineerd in de urine. De renale klaring is ongeveer 20 l/u en de eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 12 uur.^{10,12}

Schizofrenie

De wereldwijde prevalentie van schizofrenie wordt geschat op 0,3 tot 1% en de incidentie op 0,8 tot 4,3 per 10.000 personen. Mannen van 16 tot 35 jaar en migranten uit Suriname, Nederlandse Antillen of Marokko lopen een hoger risico op het ontwikkelen van schizofrenie.⁹

De diagnose wordt meestal gesteld met behulp van de criteria van de 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders' uit 2013 (DSM-5). Deze zijn iets gewijzigd ten opzichte van die van DSM-IV, waar in de vigerende richtlijn naar verwezen wordt.^{9,13} Kort samengevat hebben personen met schizofrenie tenminste twee van de kenmerkende symptomen: wanen, hallucinaties, (beide positieve symptomen), gedesorganiseerde spraak, ernstig gedesorganiseerd of katatoon gedrag of negatieve symptomen (vervlakking van het gevoelsleven, gedachte- of spraakarmoede, apathie, sociale teruggetrokkenheid), waarvan tenminste één van de eerste drie, gedurende een significante tijdsduur in een periode van 1 maand. Zij disfunctioneren sociaal en/of beroepsmatig en de totale duur is tenminste 6 maanden.¹³

Uitvoeren van onderzoek bij schizofrenie

Bij het uitvoeren van gedegen onderzoek naar de werking van antipsychotica doen zich problemen voor, die niet of in mindere mate voorkomen bij het onderzoek naar somatische aandoeningen:¹⁴

- Preklinische modellen, die het effect van nieuwe stoffen op het centraal zenuwstelsel kunnen voorspellen, ontbreken.
- Objectieve criteria voor het vaststellen en bepalen van de ernst van schizofrenie ontbreken.
- Onderzoekers kunnen subjectieve inschattingfouten maken bij het scoren van parameters tijdens observatie of interview.¹
- Onderzoeken zijn gemiddeld 100 miljoen euro duurder, duren ongeveer 2 jaar langer en geven 50% minder kans op slagen, reden voor de farmaceutische industrie zich van deze onderzoeken terug te trekken.
- De placeborespons is de laatste jaren toegenomen, waardoor onderzoeken met geneesmiddelen eerder falen.
- De uitval van patiënten is vaak erg hoog, soms > 50%, waardoor de power van het onderzoek daalt.

In een proefschrift wordt gesteld dat de placeborespons, ook na 25 jaar zoeken naar factoren die hier aan bijdra-

gen, onvoorspelbaar blijft, net als de welwillendheid van schizofreniepatiënten om mee te doen of te stoppen met het onderzoek.¹⁴ Ook in een tweede proefschrift wordt aangegeven dat juist de heterogeniteit van de schizofreniepatiënten grote uitdagingen met zich mee brengt bij het opzetten en uitvoeren van studies en de interpretatie van de resultaten.¹⁵

Uitkomstmaten bij schizofrenie

Uitval als uitkomstmaat

Het meten van een effect van een antipsychoticum in onderzoek is een uitdaging, omdat objectieve criteria voor het vaststellen en bepalen van de ernst van schizofrenie ontbreken. De onderzoeker kan in zijn observatie of interview met de patiënt subjectieve inschattingfouten maken. Uitval van patiënten door onvoldoende respons, bijwerkingen of niet meer opkomen dagen (lost to follow-up) laat zich dan gemakkelijker definiëren. Dit wordt gezien als een objectieve maat voor non-respons, en de overige patiënten in de groep worden dan als 'responders' beschouwd, waarbij de behandeling aanslaat. Ook het intrekken van de toestemming door patiënten gebeurt vaak in verband met het onvoorspelbare gedrag van schizofreniepatiënten.¹⁴

Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) en symptomatische remissie

De PANSS is een gestructureerd interview om de ernst van de symptomen bij schizofrenie te bepalen. Er zijn drie schalen, de positieve symptomen en de negatieve symptomen, die elk uit zeven onderdelen bestaan, en de algemene psychopathologische schaal, die uit 16 onderdelen bestaat. Elk item wordt van 1 (afwezig) tot 7 (extreem) beoordeeld. Een score van 55 tot 62 wordt als mild, 71 tot 78 als matig, 88 tot 96 als duidelijk en 105 tot 118 als ernstig schizofreen beschouwd. In onderzoek wordt een 50% daling (soms minder) van de PANSS-score als een goede maat voor de respons beschouwd. Afgesproken is van symptomatische remissie te spreken als alle acht kernsymptomen (waanvoorstellingen, conceptuele desorganisatie, hallucinaties, afgestompt gevoel, passieve/apathische sociale teruggetrokkenheid, gebrek aan spontaniteit en conversabiliteit, maniërisme en poses en ongewone gedachte-inhoud) van schizofrenie 3 of minder scoren. Symptomatische remissie is een stap op weg naar herstel.^{16,17,18}

Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

De BPRS is een van de oudste schalen, en meet de ernst van psychiatrische symptomen met behulp van een gestructureerd interview. Oorspronkelijk waren er 16 items, later 18, nu worden 24 items gescoord van 1 (afwezig) tot 7 (extreem). Op de BPRS 18 items schaal is een score van 30 tot 36 mild, 40 tot 45 matig, 52 tot 55 duidelijk en 64 tot 70 ernstig schizofreen. De positieve BPRS-schaal omvat vier items (achterdocht, inhoudelijke denkstoornissen, hallucinaties, conceptuele desorganisatie), de negatieve BPRS-schaal drie (motorische retardatie, affectvlakheid, emotionele terugtrekking).^{19,18}

Details beschreven onderzoek

Silveira et al 2002¹

Soort onderzoek: systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

Financiering: Federale universiteit van Pelotas, Brazilië

Belangenverstrengeling: door geen van de 3 auteurs gemeld

Uitkomstmaat: werkzaamheid en bijwerkingen van amisulpride

Insluitlecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met amisulpride vs. placebo of ander antipsychoticum

Aantal geanalyseerde onderzoeken: 19, met een studieduur van 3 tot 52 weken, van 1985 tot 2000

Aantal patiënten: 2.443, gemiddeld 36 jaar, 64% man

Huhn et al 2019³

Soort onderzoek: systematisch literatuuronderzoek en netwerk meta-analyse

Financiering: National Institute for Health Research en Duitse ministerie van Onderwijs en Onderzoek

Belangenverstrengeling: gemeld door 3 van de 13 auteurs

Primaire uitkomstmaat: verandering in overall symptomen, gemeten met de PANSS, BPRS of andere schaal

Belangrijkste secundaire uitkomstmaat: bijwerkingen: extrapiramidale bijwerkingen, acathisie, gewichtstoename, prolactinespiegelstijging, sedatie, QT-tijdverlenging en anticholinerge bijwerkingen

Insluitlecriteria: placebogecontroleerd of 'head-to-head' gerandomiseerde open (voor objectieve uitkomstmaten) of dubbelblinde onderzoeken bij volwassenen met acute symptomen van schizofrenie, schizofreniforme- of schizo-affectieve stoornis

Uitsluitingscriteria: onderzoeken bij patiënten met een eerste episode, voornamelijk negatieve of depressieve symptomen, comorbiditeit of een resistente vorm van schizofrenie of bij stabiele patiënten ter voorkoming van een recidief

Aantal geanalyseerde onderzoeken: 402, met een studieduur van 3-13 weken, tot 8 januari 2019
Aantal patiënten: 53.463

Registratie: Prospero-nummer CRD42014014919

Johnsen et al 2020⁴

Onderzoeksnaam: BeStInTro: eerste letters van de plaats van de onderzoekscentra in Bergen, Stavanger, Innsbruck en Trondheim, in Noorwegen en Oostenrijk.

Opzet: pragmatisch, enkel-blind, semi-gerandomiseerd onderzoek,

Primair(e) eindpunt(en) en looptijd: verandering van de PANSS totale score over 52 weken

Beoogd patiëntenaantal en power: uitgevoerd in R (www.R-project.org): 90% power, 10% uitval per maand en 95% betrouwbaarheid om klinisch significante verschillen in PANSS totale score aan te tonen leidt tot 43 patiënten per groep

Randomisatie: semi-gerandomiseerd, indien eerst toegewezen geneesmiddel eerder niet werkzaam was of bijwerkingen gaf: opnieuw gerandomiseerd

Blinding: de behandeling was alleen geblindeerd voor de onderzoekers

Geanalyseerde populatie: intention-to-treat en per-protocol

Aantal ingesloten patiënten: 144, 65% man, gemiddeld 31,7 jaar oud en 5,2 jaar lijdend aan schizofrenie

Trialregistratie: NCT01446328

Financiering: The Research Council of Norway, the Western Norway regional health trust, deelnemende ziekenhuizen en universiteiten, belangenverstrengeling gemeld door 1 van de 21 auteurs

Pillinger et al 2020⁵

Soort onderzoek: systematisch literatuuronderzoek en netwerk meta-analyse

Financiering: UK Medical Research Council, Wellcome Trust, National institute for health research, Oxford health biomedical research centre

Belangenverstrengeling: gemeld door 1 van de 11 auteurs

Primaire uitkomstmaat: verandering van lichaamsgewicht en BMI, en metabole parameters: nuchter glucose, totaal cholesterol, LDL, HDL en triglyceriden

Insluitlecriteria: gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken met antipsychotica geregistreerd voor de behandeling van schizofrenie, bij patiënten met een acute exacerbatie

Aantal geanalyseerde onderzoeken: 100, met een studieduur van 2-13 weken, tot 30 juni 2019

Aantal patiënten: 25.952, gemiddeld 35 jaar oud, 57,5% man

Registratie: Prospero-nummer CRD42019125322

Literatuurreferenties

1. Silveira da Mota Neto JI, Soares BG, Silva de Lima M. Amisulpride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;2002(2):CD001357. doi: 10.1002/14651858.CD001357.
2. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Silveira da Mota Neto JI, et al. Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD006624. doi: 10.1002/14651858.CD006624.pub2.
3. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019 Sep 14;394(10202):939-951. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3

4. Johnsen E, Kroken RA, Løberg EM, Rettenbacher M, Joa I, Larsen TK, et al. Amisulpride, aripiprazole, and olanzapine in patients with schizophrenia-spectrum disorders (BeSt InTro): a pragmatic, rater-blind, semi-randomised trial. *Lancet Psychiatry*. 2020 Nov;7(11):945-954. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30341-2.
5. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020 Jan;7(1):64-77. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30416-X.
6. Informatarium Medicamentorum. Den Haag: KNMP, 2020. Via: <https://www.knmp.nl/producten/knmp-kennisbank>.
7. Stolk LM. Netwerk meta-analyse van geneesmiddelen. *Gebu*. 2020;54(8):89-95.
8. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008 Mar 29; 371(9618):1085-97. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60486-9.
9. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie. 2012.
10. CBG-MEB Geneesmiddeleninformatiebank. Samenvatting van de productkenmerken. Via: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h122730_smpc.pdf.
11. KNMP. G-Standaard januari 2021.
12. McKeage K, Plosker GL. Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2004;18(13):933-56. doi: 10.2165/00023210-200418130-00007.
13. Tan N, van Os J. Schizofreniespectrum en andere psychotische stoornissen in de DSM-5 [The schizophrenia spectrum and other psychotic disorders in the DSM-5]. *Tijdschr Psychiatr*. 2014;56(3):167-72. Dutch. PMID: 24643825.
14. Schoemaker J. Methods for efficient drug development in neuropsychiatric diseases. *Academisch proefschrift* 2018. <https://research.tilburguniversity.edu/en/publications/methods-for-efficient-drug-development-in-neuropsychiatric-diseases>.
15. Matilla TK. Bridging from drug registration trials to meaningful clinical evidence: the case of schizophrenia. *Academisch proefschrift* 2016. <https://hdl.handle.net/11245/1.536192>.
16. van Os J, Kahn R. Remissiecriteria voor de diagnose schizofrenie [Remission criteria in schizophrenia]. *Tijdschr Psychiatr*. 2007;49(1):21-6. Dutch. PMID: 17225202.
17. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. 2005 Mar;162(3):441-9. doi: 10.1176/appi.ajp.162.3.441.
18. Leucht S. Measurements of response, remission, and recovery in schizophrenia and examples for their clinical application. *J Clin Psychiatry*. 2014;75 Suppl 1:8-14. doi: 10.4088/JCP.13049su1c.02.
19. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports* 1962;10(3):799-812. <https://doi.org/10.2466/pr0.1962.10.3.799>.



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

Redactieteam

Prof. dr FM Helmerhorst, gynaecoloog np/hoofdredacteur ai | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | dr LML Stolk, ziekenhuisapotheker np/klinisch farmacoloog np/epidemioloog np/redacteur | dr RA Middelburg, klinisch epidemioloog | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw S Mouton, management ondersteuner

Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | dr S van den Bogert, apotheker | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker | dr M Lafeber, internist - vasculair geneeskundige/-klinisch farmacoloog/klinisch epidemioloog | dhr JD Machiels, medisch microbioloog io/klinisch farmacoloog io | dhr CH Marees, huisarts | mw LEJ Peeters, apotheker, klinisch farmacoloog | mw dr F van Stiphout, internist-ouderengeneeskunde/-klinisch farmacoloog

Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatoriaan 1200, 3528 BL Utrecht
 Postbus 2190, 3500 GD Utrecht
 Tel. 030 – 727 17 17
 E-mail: info@ge-bu.nl
 Website: www.ge-bu.nl

Realisatie
 Cross Media Nederland, Schiedam
 ISSN: 0304-4629