



RUUD A. JONGEDIJK

Een kort overzicht voor de praktijk

Hoe effectief is medicatie bij posttraumatische stressstoornis?

*Foto Maria Airio/ANP*

Psychofarmaca worden in de klinische praktijk veelvuldig voorgeschreven bij patiënten met een posttraumatische stressstoornis (PTSS). In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de stand van zaken van de meest evidence based behandeling met psychofarmaca voor PTSS. Dit overzicht zal voor een belangrijk deel worden beschreven aan de hand van de recente richtlijn van het National Institute for Clinical Excellence (NICE). Daaruit volgend zullen richtlijnen worden gegeven voor de klinische praktijk.

Inleiding

Om de gevolgen van psychotraumatische ervaringen te behandelen wordt in de praktijk vaak de voorkeur gegeven aan psychologische behandeling. Het trauma kan zo worden verwerkt, 'krijgt een plaats' in het leven van de patiënt en de klachten die voortvloeien uit de

schokkende gebeurtenis worden verminderd. In de dagelijkse praktijk wordt echter veelvuldig medicatie voorgeschreven bij patiënten met traumapsychopathologie. Zo werd in een prominent Brits behandelcentrum voor psychotrauma gevonden dat 30% van de patiënten bij intake psychofarmaca gebruikte en dat

nog eens 30% van de patiënten tijdens (klinische) opname psychofarmaca kreeg voorgeschreven. In een Amerikaans epidemiologisch onderzoek bij patiënten met de diagnose posttraumatische stressstoornis (PTSS) binnen de geestelijke gezondheidszorg werd gevonden dat 77% van de patiënten met PTSS, 89% van de patiënten met PTSS én depressie en 82% van de patiënten met alleen een depressie psychofarmaca gebruikte. Bij de groep van patiënten met alleen PTSS bleek het overgrote deel antidepressiva te gebruiken, maar 41% gebruikte (ook) benzodiazepinen en 17% atypische antipsychotica.

Er kunnen verschillende redenen zijn om te besluiten tot het voorschrijven van psychofarmaca bij PTSS-patiënten. Veelal gaat het om vermindering van PTSS-symptomatologie zoals agitatie, verhoogde prikkelbaarheid, slaapstoornissen of aan herbelevingen gerelateerde angstsymptomen. Ook kan een comorbide depressieve stoornis aanleiding zijn voor medicatie. Daarnaast kunnen heel andere redenen een rol spelen. De patiënt kan zelf de voorkeur geven aan medicatie boven psychotherapie, maar ook kunnen effectieve psychologische behandelmethodieken niet direct beschikbaar zijn.

Recent (juni 2004) schreven wij een literatuuroverzicht over de farmacotherapie van PTSS.¹ Kort daarna verschenen twee internationale richtlijnen voor de behandeling van PTSS, de richtlijnen van de American Psychiatric Association, APA (november 2004)² en die van het Britse National Institute for Clinical Excellence, NICE (maart 2005).³

In dit artikel geven we een overzicht, vooral aan de hand van de resultaten van het NICE, van de meest evidence-based behandeling met psychofarmaca voor PTSS en praktische richtlijnen.

Algemene opmerkingen met betrekking tot PTSS-onderzoek

Er bestaan met betrekking tot placebocontroleerde effectonderzoeken voor PTSS grote onderlinge verschillen. Omvang van de studies, (soms hoge) uitval, (soms hoge) placeborespons, wisselende samenstelling van de traumagroepen (seksehomogeen/gemengd, traumahomogeen/gemengd, acute/chronische PTSS), rekrutering (eerste lijn/ggz), mate van comorbiditeit, meetinstrumenten, duur van de studies en dosering lopen uiteen. Oudere studies zijn doorgaans kleiner van omvang, methodologisch minder sterk en veelal uitgevoerd bij Vietnam-veteranen, een mannelijke groep patiënten met overwegend chronische PTSS.^{1,3}

De NICE-richtlijnen zijn gebaseerd op een zorgvuldige meta-analyse van kwalitatief hoogwaardige, placebocontroleerde onderzoeken. NICE heeft een voor klinici interessant onderscheid gemaakt tussen 'statistische significantie' en 'klinische significantie'. Men heeft vooral gekeken naar 'klinische significantie', een hogere standaard van significantie dan de statistische en voor klinici van meer belang. Na een strenge selectie bleven er 26 studies over.

In het onderstaande overzicht worden de volgende NICE-kwalificaties aangehouden:

onwaarschijnlijk dat er klinisch effect is; *geen beslissend bewijs* voor klinisch effect (er is niet aan te geven of er een significant klinisch effect bestaat); *beperkt bewijs* van effect en *bewijs* van effect.

Klassieke antidepressiva

De onderzoeken bij de klassieke antidepressiva zijn ouder van datum, zijn uitgevoerd met kleinere aantallen proefpersonen en zijn vooral verricht bij Vietnam-veteranen.

Er is *beperkt* bewijs dat amitriptyline een significante verbetering geeft van de PTSS-symptomen ten opzichte van placebo. Ook de uitval was significant minder dan bij placebo, waaruit volgt dat amitriptyline goed wordt verdragen.

Voor imipramine geldt dat er *geen beslissend bewijs* is dat er klinisch significante verbetering optreedt. Het onderzoek met desipramine werd door NICE als kwalitatief onvoldoende beschouwd.¹

Monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers)

Er zijn enkele onderzoeken verricht met de irreversibele MAO-remmer fenelzine en de reversibele MAO-remmer brofaromine.

Er is *beperkt bewijs* dat fenelzine een significante verbetering geeft van de PTSS-symptomen ten opzichte van placebo (veteranen). Ook blijkt dat de fenelzinegroep minder uitval geeft dan de placebogroep. Hetzelfde geldt voor brofaromine (gemengde populatie).

Serotonineheropnameremmers (SSRI's)

Veruit de meeste onderzoeken (met vaak grote patiëntenaantallen en gemengde traumapopulaties) zijn verricht met SSRI's. Vier studies zijn ongepubliceerd, twee met paroxetine en twee met sertraline. De paroxetine-studies konden worden geanalyseerd, maar de resultaten van de sertraline-onderzoeken werden niet vrijgegeven. Om toch recht te doen aan deze omvangrijke onderzoeken binnen de meta-analyse, is een schatting gemaakt van de gemiste standaarddeviatiedata.³

Van paroxetine werden vier onderzoeken in de NICE-meta-analyse meegenomen. Er is geen *beslissend bewijs* voor klinische significantie van het effect van paroxetine ten opzichte van placebo. Een verschil in dosering van 20 of 40 mg bleek geen significant verschil in effect op te leveren.

Sertraline werd in zes studies onderzocht. Het is *onwaarschijnlijk* dat sertraline een klinisch significant verschillend effect heeft ten opzichte van placebo.

Fluoxetine is onderzocht in vijf studies. Ook voor fluoxetine geldt, dat er *geen beslissend bewijs* is voor klinische significantie.

Overige antidepressiva

Mirtazapine werd in één onderzoek met een gemengde populatie aan traumapatiënten onderzocht. Het betreft helaas een kleine studie. Wel is er *bewijs* dat mirtazapine een klinisch significant effect heeft in vergelijking met placebo.

Een groot, ongepubliceerd onderzoek met venlafaxine toont aan dat het *onwaarschijnlijk*

is, dat er klinisch effect is ten opzichte van placebo.

Moderne antipsychotica

Twee nieuwe antipsychotica zijn onderzocht bij PTSS. Olanzapine is onderzocht in een kleine studie als monotherapie bij PTSS (gemengde traumapopulatie). Uit dit onderzoek volgt, dat er *geen beslissend bewijs* is voor de effectiviteit van olanzapine. Interessant is de bevinding uit een ander onderzoek, waar olanzapine werd toegevoegd aan SSRI's bij 19 patiënten, die hier na twaalf weken nog niet op reageerden. Er is *beperkt bewijs*, dat toevoeging van olanzapine PTSS-symptomen, maar vooral comorbide depressieve symptomen vermindert.

Risperidon werd eveneens onderzocht in een additieonderzoek. Hier gebruikten de patiënten echter een scala aan medicatiesoorten (antipsychotica, antidepressiva, benzodiazepinen). Alle medicatie werd gecontinueerd en risperidon werd toegevoegd. Er is *geen beslissend bewijs* voor klinische significantie van het effect van risperidon in deze overigens moeilijk interpreteerbare onderzoeksopzet.

Overige psychofarmaca

Overige psychofarmaca en hun effect op PTSS zijn in tal van studies onderzocht. Veelal betreft het open studies en deze hebben nauwelijks waarde. Daarnaast is er ook nog een aantal placebogecontroleerde onderzoeken, die kwalitatief niet erg sterk zijn.¹

Vaak wordt in overzichtsartikelen een heel scala aan psychofarmaca genoemd die in de

praktijk ook wel worden voorgeschreven, zoals benzodiazepinen, anticonvulsiva (carbamazepine, valproïnezuur, lamotrigine, topiramaat), overige moderne antipsychotica (bijvoorbeeld quetiapine) en adrenerge middelen (clonidine, propranolol, prazosine).^{1,2} Er is echter geen duidelijk bewijs dat deze medicatie effect heeft op PTSS-symptomen.

Conclusie en behandeladviezen

Enigszins teleurstellend kan op dit moment worden gesteld, dat de klinische effectiviteit van psychofarmaca op PTSS-symptomatologie zeer beperkt is.

De NICE besloot naast de strenge 'klinische significantie' toch ook te kijken naar statisch significante resultaten. Zo had paroxetine geen overtuigende klinische significantie bereikt ten opzichte van placebo, maar wel een zeer betrouwbare statistische significantie in onderzoeken met zeer grote aantallen patiënten. De NICE heeft om deze redenen besloten paroxetine toch aan te bevelen als farmacotherapie bij PTSS. Omdat sertraline zowel geen klinische significantie als geen statistische significantie bereikte, viel dit antidepressivum buiten de richtlijnen.

Voor amitriptyline, mirtazapine en fenelzine werd een klinisch significant effect aangetoond, zodat deze antidepressiva wel in de NICE-richtlijnen zijn opgenomen. Echter, het gaat hier om data van soms één onderzoek, met een beperkt aantal patiënten. Voorzichtigheid is dus geboden. Hetzelfde geldt voor het additieonderzoek met olanzapine. Brofaromine is niet geregistreerd in Groot-Brittannië (en

Nederland) en viel dus, ondanks het klinische significante effect, buiten de richtlijnen.

Weinig onderzoek is verricht bij complexe traumapatiënten, bijvoorbeeld met multi-pele en/of langdurige traumata in de voorgeschiedenis of met co-morbiditeit (depressie, dissociatie, middelenmisbruik en persoonlijkheidsstoornissen). Voor hen gelden mogelijk andere behandelprincipes.

De NICE geeft als belangrijkste aanbeveling, dat de eerste keus bij patiënten met PTSS uitgaat naar traumagerichte psychotherapie.³ Aan farmacotherapie geeft men slechts een beperkte plaats.

Algemene behandelrichtlijnen bij PTSS

- 1 De eerste keuze gaat niet uit naar farmacotherapie, maar naar traumagerichte psychotherapie, en dan vooral traumagerichte cognitieve gedragstherapie of Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR), individueel en poliklinisch.³
- 2 Farmacotherapie dient te worden overwogen bij patiënten die niet tot psychotherapie te motiveren zijn, er niet toe in staat zijn (bijv. door situationele omstandigheden als nog actuele dreiging/traumatisering) of bij wie geen of gering effect op psychologische behandeling is bereikt (volgens aanbevolen psychotherapie, zie 1).
- 3 Farmacotherapie kan worden gecombineerd met psychotherapie wanneer er comorbide stoornissen aanwezig zijn die de psychologische behandeling negatief kunnen beïnvloeden, zoals (ernstige) depressie, verhoogde prikkelbaarheid, slaapstoornissen.

Farmacotherapeutische richtlijnen bij PTSS

- 1 Paroxetine of mirtazapine hebben de voorkeur in de eerste lijn of als eerste keus binnen de geestelijke gezondheidszorg (ggz).³
- 2 Amitriptyline of fenelzine worden geadviseerd binnen de ggz, voorgeschreven door psychiaters.³
- 3 SSRI's, indien effectief, hebben doorgaans binnen vier weken een eerste klinisch aantoonbaar effect (beperkt bewijs); sommige auteurs noemen twee tot zes weken.^{1,2}
- 4 Dosisverhoging wordt wel aangeraden bij non-responders (geen bewijs).^{2,3}
- 5 Wijziging naar een ander antidepressivum bij non-responders is een mogelijkheid (geen bewijs)², of toevoeging van olanzapine bij een SSRI (beperkt bewijs).³
- 6 Bij een goede medicatierespons wordt geadviseerd twaalf maanden te continueren en daarna langzaam af te bouwen (geen bewijs).³
- 7 Overige medicatie kan op indicatie worden gegeven, voornamelijk naar aanleiding van bestaande comorbiditeit.

Literatuur

1. Berg, M. van den & R.A. Jongedijk, 'Farmacotherapie van de posttraumatische stressstoornis. Een literatuuroverzicht van placebogecontroleerd onderzoek', in: *Tijdschrift voor Psychiatrie* vol. 45 (2004) 6, pp. 357-368.
 2. APA, 'Practice Guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder', in: *Am J Psychiatry* vol. 161 (2004) 11, Suppl, pp.1-31.
 3. NICE, *The management of ptsd in adults and children in primary and secondary care. Clinical guideline* 26, March 2005. <http://www.nice.org.uk/CG026niceguideline>.
- Dit artikel verscheen eerder in *Psyfar, nascholings-tijdschrift over psychofarmacologie* vol. 1(2006) 1, pp. 34-36.

RUUD A. JONGEDIJK is psychiater en locatiemanager Centrum '45 - De Vonk, locaties Noordwijkerhout/Amsterdam.