

Farmacotherapie van de posttraumatische stressstoornis

Een literatuuroverzicht van placebogecontroleerd onderzoek

M.P. VAN DEN BERG, R.A. JONGEDIJK

ACHTERGROND Placebogecontroleerd onderzoek naar de medicamenteuze behandel-mogelijkheden van de posttraumatische stressstoornis (PTSS) is pas in de laatste jaren duidelijk in kwaliteit en kwantiteit toegenomen. Omdat in de praktijk veelvuldig medicatie wordt voor-geschreven bij patiënten met PTSS, is kennis van de wetenschappelijke literatuur zeer relevant.

DOEL Een overzicht geven van de in de literatuur verschenen dubbelblinde placebogecontro-leerde onderzoeken betreffende de farmacotherapie van de PTSS.

METHODE Literatuuronderzoek met behulp van Medline, in de periode tot 1 juni 2003, met als trefwoorden 'post traumatic stress disorder' of 'PTSD', gecombineerd met 'pharmacotherapy' of 'medication'.

RESULTATEN Er werden 24 placebogecontroleerde onderzoeken gevonden, met in totaal 2035 onderzochte patiënten. De onderzoeken zijn moeilijk met elkaar te vergelijken, vooral door verschillen in meetschalen en populaties. Er zijn voornamelijk antidepressiva onderzocht, waarvan de selectieve serotonineheropnameremmers het meest uitgebreid. Paroxetine gaf in één omvangrijk onderzoek een significante verbetering ten opzichte van placebo op alle drie de symptoomclusters van PTSS. Amitriptyline, imipramine en fenelzine (in kleinere onderzoeken) en fluoxetine en sertraline (in grotere onderzoeken) hadden ten opzichte van placebo een significant gunstig effect, meestal op een of meerdere symptoomclusters van PTSS. Mirtazapine en prazosine leken effectief, maar zijn in te kleine onderzoeken onderzocht. Er zijn aanwijzingen dat (Vietnam-)veteranen met chronische PTSS minder goed reageren op medicatie.

CONCLUSIE Een aantal antidepressiva bleek significant meer effectief dan placebo in de behandeling van een of meerdere symptoomclusters van PTSS. Overige medicatie is onvoldoende onderzocht in placebogecontroleerde onderzoeken. Gegevens uit neurobiologisch onderzoek of open behandelonderzoeken kunnen behulpzaam zijn bij de behandelkeuze voor de individuele patiënt.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)6, 357-368]

TREFWOORDEN farmacotherapie, literatuuroverzicht, posttraumatische stress-stoornis, PTSS, trauma

Wetenschappelijk onderzoek naar de medicamen-teuze behandel-mogelijkheden van de posttrauma-tische stressstoornis (PTSS) blijft in vergelijking met die van andere angststoornissen vooralsnog

achter. De laatste jaren is er echter sprake van een inhaalslag. Dit is terecht, omdat medicamenteuze behandeling van PTSS zinvol en effectief kan zijn, mede omdat symptomen van PTSS gelijkenis ver-

tonen met behandelbare symptomen van andere angststoornissen en depressieve stoornissen.

In de praktijk wordt bij de behandeling van patiënten met PTSS gebruikgemaakt van het gehele scala aan psychofarmaca. Keuzes worden gemaakt op basis van de meest op de voorgrond staande PTSS-symptomen, maar ook op grond van de vaak bestaande comorbiditeit. Een goede wetenschappelijke onderbouwing voor deze keuzes is vaak moeilijk aan te geven.

De relatief hoge prevalentie van PTSS (lifetime prevalentie van 7,8%, waarbij één derde met een chronisch beloop; Kessler e.a. 1995), de ernstige lijdensdruk, de grote invloed op het niveau van sociaal functioneren en de niet altijd eenvoudige psychotherapeutische behandelbaarheid, zijn argumenten om in de literatuur te zoeken naar de medicamenteuze behandelingsmogelijkheden van PTSS.

METHODE

Met behulp van Medline, met als trefwoorden 'post traumatic stress disorder' of 'PTSD' gecombineerd met 'pharmacotherapy' of 'medication' werd gezocht naar placebogecontroleerd onderzoek dat tot 1 juni 2003 is verschenen over PTSS. Tevens werden literatuurreferenties uit de aldus verkregen artikelen nagezocht.

RESULTATEN

De zoektocht in Medline leverde in totaal 24 placebogecontroleerde onderzoeken op. Deze staan vermeld in tabel 1. Om het effect van de verschillende medicamenten op PTSS-symptomen te bepalen zijn in de tabel alleen de specifieke meetinstrumenten voor PTSS opgenomen, andere instrumenten die van belang zijn, worden in de tekst vermeld. Bij de evaluatie van de medicamenteuze behandeling is PTSS doorgaans opgesplitst in de volgens de DSM-IV te onderscheiden B-symptomen van herbelevingen, C-symptomen van vermijding en afstomping en D-symptomen van verhoogde prikkelbaarheid (APA 1994).

Klassieke antidepressiva

Met betrekking tot de werking van de klassieke antidepressiva zijn in totaal 149 patiënten onderzocht, allen Vietnam-veteranen. Voorzichtigheid is geboden bij de telling, omdat Davidson e.a. (1993) 16 patiënten toevoegden aan hun eerdere onderzoek van 46 patiënten (Davidson e.a. 1990) en Kosten e.a. (1991) 26 patiënten toevoegden aan de populatie van 34 patiënten van Frank e.a. (1988).

Amitriptyline Davidson e.a. (1990, 1993) vonden bij Vietnam-veteranen geen significante verbetering van PTSS-symptomen. Er was slechts een niet-significante afname van de cluster-C-symptomen na 8 weken. In de amitriptylinegroep was er een klinische respons van 48% op de *Clinical Global Impression Scale* (CGI), wat niet significant was ten opzichte van placebo (24% respons). Uit dit onderzoek bleek een omgekeerd evenredig effect tussen de ernst van PTSS-symptomen en het effect van amitriptyline.

Imipramine Frank e.a. (1988) en Kosten e.a. (1991) vonden bij Vietnam-veteranen een significante verbetering van PTSS-klachten gemeten met de *Impact of Event Scale* (IES). Deze verbetering is geheel toe te schrijven aan een significante afname van de cluster-B-symptomen, bij een niet-significante afname in de cluster-C-symptomen. Vanaf 5 weken daalden de IES-scores van de imipraminegroep significant met 25%, versus 5% in de placebogroep. De uitval in dit onderzoek was wel hoog, 67% in de placebogroep en 52% in de imipraminegroep.

Desipramine De gecombineerde onderzoeken van Reist e.a. (1989, 1995) toonden op geen van de gebruikte PTSS-meetschalen significante verbeteringen. Wel werd een niet-significante verbetering van cluster-B-symptomen gemeten op de IES. Op de onderzoeksopzet valt veel aan te merken: een hoge comorbiditeit voor depressie en middelenafhankelijkheid en een te kleine steekproef met een zeer korte onderzoeksduur.

TABEL 1 Dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken naar het effect van medicamenteuze behandeling van de posttraumatische stressstoornis

Onderzoek	N bij inclusie (% uitval)	Populatie en comorbiditeit	Medicament	Meetschaal	Effect t.o.v. placebo
*Davidson e.a. 1990, 1993	amitriptyline 33 (12%) placebo 29 (10%) m/v ?/?	(poli)klinisch Vietnam-veteranen duur: chronisch	amitriptyline 50-300 mg gemiddeld 158,3 mg 8 weken	IES** SI-PTSD	= (p=0,15) = (p=0,17)
* Frank e.a. 1988	imipramine 23 (52%) fenelzine 19 (21%)	poliklinisch Vietnam-veteranen	imipramine 200-300 mg	IES**	+ (p<0,05)
*Kosten e.a. 1991	placebo 18 (67%) m/v 100%/0%	duur: chronisch	gemiddeld 225 mg 8 weken fenelzine 60-75 mg gemiddeld 68 mg 8 weken	IES**	+ (p<0,05)
Reist e.a. 1989, 1995	totaal 27 (33%) m/v 100%/0%	klinisch Vietnam-veteranen duur: chronisch	desipramine 100-200 mg gemiddeld 165 mg cross-over 2x4 weken	IES**	= (p=?)
Shestatzky e.a. 1988	totaal 13 (54%) m/v ?/?	poliklinisch diverse trauma's duur: gemiddeld 6 jaar	fenelzine 45-75 mg gemiddeld 66 mg cross-over 2x5 weken	IES** SI-PTSD	= =
*Van der Kolk e.a. 1994	fluoxetine 33 (26%) placebo 31 (13%) m/v 66%/34%	poliklinisch diverse trauma's duur: ?	fluoxetine 20-60 mg gemiddeld ? mg 5 weken	CAPS	=
Davidson e.a. 1997	fluoxetine 24 placebo 21 m/v 27%/63%	poliklinisch diverse trauma's duur: ?	fluoxetine ? mg gemiddeld ? mg 12 weken	SI-PTSD TOP-8	= (p=0,058) + (p=0,036)
*Connor e.a. 1999	fluoxetine 27 (35%) placebo 27 (41%) m/v 9%/91%	poliklinisch via advertenties diverse trauma's duur: gemiddeld 7 jaar	fluoxetine 10-60 mg gemiddeld ? mg 12 weken	DGRP DTS** SI-PTSD VS**	+ (p<0,0001) + (p<0,005) + (p<0,005) + (p<0,01)
*Hertzberg e.a. 2000	fluoxetine 6 (8%) placebo 6 (0%) m/v 100%/0%	poliklinisch Vietnam-veteranen duur: chronisch	fluoxetine 10-60 mg gemiddeld 48 mg 12 weken	DTS** SI-PTSD	= (p=?) = (p=?)
*Martenyi e.a. 2002a	fluoxetine 226 placebo 75 m/v 81%/19%	Setting: ? diverse trauma's duur: ?	fluoxetine 20-80 mg gemiddeld 57 mg 12 weken	CAPS DTS** TOP-8	+ (p=0,021) = (p=0,117) + (p=0,006)
*Brady e.a. 2000	sertraline 94 (31%) placebo 93 (27%) m/v 27%/73%	poliklinisch diverse trauma's duur: gemiddeld 12 jaar	sertraline 50-200 mg, gemiddeld ? mg 12 weken	CAPS-2 DTS** IES**	+ (p=0,02) + (p=0,003) = (p=0,07)

*Davidson e.a.	sertraline	98 (30%)	poliklinisch	sertraline	CAPS-2	+ (p=0,04)
2001a	placebo	104 (27%)	via advertenties, diverse	50-200 mg	DTS**	+ (p=0,002)
	m/v	22%/78%	trauma's	gemiddeld ? mg	IES**	+ (p=0,02)
			duur: gem. 12 jaar	12 weken		
*Zohar e.a.	sertraline	23 (26%)	poliklinisch	sertraline	CAPS-2	= (p=?)
2002	placebo	19 (26%)	diverse trauma's	50-200 mg gemiddeld 120 mg		
	m/v	89%/11%	duur: gemiddeld 7 jaar	10 weken		
*Marshall e.a.	paroxetine 20	188 (33%)	poliklinisch	paroxetine	CAPS-2	+ (p=0,001) (paroxetine 20)
2001	paroxetine 40	187 (38%)	diverse trauma's	20 of 40 mg	CAPS-2	+ (p=0,001) (paroxetine 40)
	placebo	188 (35%)	duur: gemiddeld 16 jaar	12 weken	DTS**	+ (p=0,0001) (20+40)***
	m/v	32%/68%			TOPS	+ (p=0,0001) (20+40)***
*Davidson e.a.	mirtazapine	17 (18%)	poliklinisch	mirtazapine	DTS**	= (p=0,20)
2003	placebo	9 (33%)	via advertenties, diverse	15-45 mg	SI-PTSD	+ (p=0,04)
	m/v	35%/65%	trauma's	gemiddeld 39 mg	SPRINT	= (p=0,20)
			duur: ?	8 weken		
*Katz e.a.	brofaromine	22 (37%)	poliklinisch	brofaromine	CAPS	= (p<0,08)
1994	placebo	33 (30%)	diverse trauma's	50-150 mg		
	m/v	76%/24%	duur: gemiddeld 3 jaar	gemiddeld ? mg		
				14 weken		
*Baker e.a. 1995	brofaromine	56	poliklinisch	brofaromine	CAPS	= (p=0,549)
	placebo	58	diverse trauma's	tot 150 mg	DTS**	= (p=?)
	m/v	81%/19%	duur: gemiddeld 12 jaar	gemiddeld ? mg	IES**	= (p=?)
				12 weken		
*Butterfield e.a.	olanzapine	10 (30%)	poliklinisch	olanzapine	DTS**	= (p=?)
2001	placebo	5 (20%)	diverse trauma's	5-20 mg	SI-PTSD	= (p=?)
	m/v	93%/7%	duur: ?	gemiddeld 14,1 mg	SPRINT	= (p=?)
				10 weken	TOP-8	= (p=?)
*Stein e.a. 2002	olanzapine	10 (33%)	setting?	olanzapine augmentatie	CAPS	+ (p<0,05)
	placebo	19 (11%)	oorlogsgelateerd	10-20 mg		
	m/v	100%/0%	therapieresistent	gemiddeld 15 mg.		
			duur: 20-25 jaar	8 weken		
Braun e.a.	alprazolam	7 (43%)	poliklinisch	alprazolam	IES**	= (p=?)
1990	placebo	9 (33%)	diverse trauma's	2,5- 6 mg	SI-PTSD	= (p=?)
	m/v	?/?	duur: gemiddeld 4 jaar	gemiddeld 4,35 mg crossover		
				2x5 weken		
*Hertzberg e.a.	lamotrigine	11 (27%)	poliklinisch	lamotrigine	DGRP	= (p=?)
1999	placebo	4 (75%)	diverse trauma's	50-500 mg		
	m/v	67%/33%	duur: ?	gemiddeld 380 mg		
				12 weken		
Pitman e.a.	propranolol	18 (50%)	spoedeisende hulp	propranolol	CAPS	= (p=?)
2002	placebo	23 (35%)	diverse trauma's	40 mg < 6 uur na trauma,		
	m/v	48%/52%	duur: acuut	daarna 10 dagen 160 mg		
				3 maanden		
Raskind e.a.	totaal	10 (80%)	poliklinisch	prazosine	CAPS	+ (p<0,001)
2003	m/v	100%/0%	Vietnam- veteranen	? mg		
			duur: chronisch	gemiddeld 9,5 mg		
				cross-over		
				2x20 weken		
Kaplan e.a.	totaal	13	poliklinisch	inositol	IES**	= (p=?)
1996	m/v	61%/39%	diverse trauma's	12 g		
			duur: 0,5-28 jaar	cross-over		
				2x4 weken		

Jacobs-Rebhun	totaal	69 (13%)	setting: ?	cyproheptadine	CAPS	= (p=0,81)
e.a.	m/v	100%/0%	Vietnam-veteranen	? mg		
2000			duur: chronisch	gemiddeld ? mg		
				2 weken		

* sponsoring door de farmaceutische industrie vermeld

** zelfinvulvragenlijst

*** in dit onderzoek werd de significantie voor de CAPS voor 20 en 40 apart berekend; om statistische redenen niet voor de DTS en TOPS

=: geen significant verschil

+: positief significant verschil ten opzichte van placebo

CAPS= Clinician-Administered PTSD Scale; DTS= Davidson Trauma Scale; DGRP= Duke Global Rating Scale for PTSD;

IES= Impact of Event Scale; SI-PTSD= Structured Interview for PTSD; SPRINT= Short PTSD Rating Interview; TOP-8=

Eight-item treatment outcome PTSD scale; TOPS= Treatment Outcome PTSD Scale; vs= Vulnerability to the Effects of Stress

MAO-remmers

In totaal zijn 50 patiënten onderzocht met betrekking tot de werkzaamheid van MAO-remmers (mono-amino-oxidaseremmers).

Fenziline Het gecombineerde onderzoek van Frank e.a. (1988) en Kosten e.a. (1991) liet een significante verbetering zien op de IES (45% daling, versus 5% in de placebogroep). Deze verbetering was vooral toe te schrijven aan verbetering van cluster-B-symptomen. Dit effect was groter dan dat van imipramine. Ook was er een niet-significante trend zichtbaar in verbetering van cluster-C-symptomen. Uit dit vergelijkende onderzoek bleek tevens dat de therapietrouw bij fenelzine groter was dan bij imipramine; dit werd weerspiegeld in de relatief lage uitval in de fenelzine-groep.

Het onderzoek van Shestatzky e.a. (1987) toonde geen significante verbetering op de IES of de SI-PTSD (*Structured Interview for Posttraumatic Stress Disorder*). Wel werd er een significante verbetering gevonden op symptoomniveau, namelijk op de items 'zich opdringende onaangename herinneringen aan de gebeurtenis' (cluster-B-item) en 'overmatige waakzaamheid' (cluster-D-item). De belangrijkste kritiek op dit onderzoek is de kleine steekproef, de beperkte duur van het onderzoek en een hoge uitval van 54%.

Moderne antidepressiva

Met betrekking tot de werkzaamheid van de moderne antidepressiva zijn selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) onderzocht bij 1470 patiënten, mirtazapine bij 26, en de selectieve, reversibele MAO-A-remmer brofaromine (niet in Nederland en België geregistreerd) bij 169 patiënten.

Fluoxetine Van der Kolk e.a. (1994) verdeelden de patiënten in 2 groepen, oorlogsveteranen en patiënten met diverse trauma's (seksueel en fysiek geweld, overvallen, ongevallen). Alleen in de groep met diverse trauma's was een significante verbetering op de *Clinician-Administered PTSD Scale* (CAPS), waarbij de cluster-C- en cluster-D-symptomen significant verbeterden binnen 5 weken. De auteurs gaven als verklaring dat de groep oorlogsveteranen al meer dan 10 jaar behandeld werd (de therapie wordt niet nader gespecificeerd), terwijl de andere groep nog geen tot weinig behandeling had ondergaan. Er was sprake van een uitval van ruim 26% en een ongebruikelijk hoog percentage bijwerkingen van 85%, beide mogelijk ten gevolge van de hoge dosering van fluoxetine (tot 60 mg).

Davidson e.a. (1997) vonden een significante verbetering van de PTSS-symptomen op het nieuw ontwikkelde screeningsinstrument voor PTSS, de TOP-8 (*eight-item Treatment Outcome PTSD scale*), maar niet op de SI-PTSD. Opvallende tekortko-

mingen waren dat er geen melding werd gemaakt van het aantal uitvallers, de comorbiditeit, de duur van de klachten en de gebruikte dosering fluoxetine. Dit heeft er wellicht mee te maken dat in het artikel de validatie van de TOP-8 centraal stond en niet het effect van fluoxetine op PTSS.

Connor e.a. (1999) vonden significante verbeteringen op alle gebruikte meetschalen (Duke Global Rating scale for PTSD (DGRP), Davidson Trauma Scale (DTS); Structured Interview for PTSD (SI-PTSD)). De respons in de fluoxetinegroep op de DGRP was al bij 2 weken significant ten opzichte van placebo. Bij splitsing van de groep in patiënten met minder en meer dan 6 jaar klachten, werd in de eerste groep een significante klinische respons van 93% met fluoxetine versus 42% met placebo gevonden, terwijl er in de tweede groep geen significante verschillen meer zijn (met beide een respons van 75%). Mogelijk hadden de gunstige resultaten te maken met de aard van het trauma. De patiënten werden gerecruteerd via advertenties en ongeveer 90% bestond uit hoogopgeleide vrouwen met diverse trauma's, wat een sterke selectiebias suggereert.

Hertzberg e.a. (2000) vonden in een (te) kleine populatie mannelijke Vietnam-veteranen geen significante verbetering van PTSS-symptomen. Er werd niet gekeken op symptoom- of clusterniveau.

In het grote multicenter-onderzoek van Martenyi e.a. (2002a) werden significante verbeteringen op 2 van de 3 (CAPS, TOP-8, DTS) gebruikte meetschalen gevonden. De groep met oorlogsgerelateerde trauma's verbeterde significant meer op fluoxetine, dit in tegenstelling tot de bevindingen in de eerder besproken onderzoeken. Een mogelijke verklaring voor het verschil is dat de groep van Martenyi bestond uit jongere oorlogsslachtoffers met minder chronische klachten. Op de DTS werd geen significant verschil gevonden, behalve voor de subschaal 'verhoogde prikkelbaarheid'. Met betrekking tot de uitval werd alleen vermeld dat er geen significante verschillen waren tussen de beide groepen. In een vervolgonderzoek (Martenyi e.a. 2002b) werden 131 deelnemers uit het eerdere onderzoek (Martenyi e.a. 2002a), die niet

meer voldeden aan de diagnose PTSS geïncludeerd in een dubbelblind placebogecontroleerd terugvalpreventieonderzoek. In de fluoxetinegroep was de uitval na 24 weken 17%, in de placebogroep 34%. Op de TOP-8 was er een significant verschil in score, op de CAPS en DTS niet.

Sertraline Brady e.a. (2000) verrichtten een multicenter-onderzoek met patiënten met diverse trauma's (overwegend seksueel en fysiek geweld) en een gemiddelde duur van PTSS-klachten van meer dan 10 jaar. Op alle gebruikte meetschalen (CAPS-2, DTS, IES) werd een significante verbetering gezien. Binnen de PTSS-symptoomclusters was er wel een significante verbetering van cluster-C- en D-symptomen, maar geen significante verbetering van de cluster-B-symptomen. Opvallend is dat er al na 2 weken een significante verbetering was op de CAPS. In de sertralinegroep was 53% klinisch sterk tot zeer sterk verbeterd, de placeborespons was 32%.

Een qua design vergelijkbaar multicenter-onderzoek met patiënten met diverse trauma's (overwegend seksueel en fysiek geweld), via advertenties gerecruteerd, is verricht door Davidson e.a. (2001a). Op de CAPS werd een significante verbetering aangetoond van de cluster-C-symptomen, niet van de cluster-B en -D-symptomen. Op de zelfbeoordelingschalen (IES en DTS) verbeterden de klachten binnen alle symptoomclusters wel significant. De placeborespons was 38%, de sertralinerespons 60%. Ongeveer 70% van de responders bereikte de significante verbetering binnen 4 weken.

In een vervolgonderzoek (Davidson e.a. 2001b) werden 96 patiënten met gemiddeld 13 jaar PTSS, die significant waren verbeterd in 2 eerdere onderzoeken (Davidson 2001a; Lønborg e.a. 2001) opnieuw dubbelblind gerandomiseerd en 28 weken gevolgd in een sertralinegroep en een placebogroep. Er werd een significante preventieve werking van sertraline gevonden, geassocieerd met een 4,5- tot 6,4-voudige reductie in terugval ten opzicht van placebo.

Israëliëse oorlogsveteranen met verschil-

lende trauma's en een relatief korte klachtenduur zijn onderzocht door Zohar e.a. (2002). Mogelijk ten gevolge van de te kleine populatie werd geen significantie op de totale CAPS-score bereikt, wel op cluster-B-symptomen 'prikkelbaarheid' en 'woede-uitbarstingen'. De CAPS-respons met sertraline was 41% versus 20% met placebo.

Paroxetine Een zeer groot multicenter-onderzoek is verricht (Marshall e.a. 2001), waarbij patiënten instroomden die gemiddeld ruim 15 jaar PTSS-klachten hadden. Tijdens de inloophase vielen 277 patiënten uit. De overgebleven 563 patiënten werden gerandomiseerd in 3 groepen: placebo, 20 en 40 mg paroxetine. Het meest voorkomende trauma was fysiek of seksueel geweld (51%); oorlogstrauma slechts 7%. De significante verbeteringen op alle gebruikte meetschalen (CAPS-2, DTS, Treatment Outcome PTSD Scale (TOPS)) traden al op na 4 weken. De responspercentages waren 62% bij paroxetine 20 mg, 54% bij paroxetine 40 mg en 37% bij placebo. Voor het hogere responspercentage bij 20 mg ten opzichte van 40 mg werd geen verklaring gegeven. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen mannen en vrouwen en ook het wel of niet aanwezig zijn van depressie gaf geen significant verschil.

Mirtazapine Davidson e.a. (2003) vonden bij patiënten met diverse trauma's in de mirtazapinegroep een significante verbetering op de SI-PTSD, maar niet op de Short PTSD Rating Interview (SPRINT) en de DTS. Het is mogelijk dat de steekproef te klein was om op de laatste twee schalen significantie te bereiken. De onderzoekers vermeldden niet voor welke symptoomclusters van PTSS de significante verbetering op de SI-PTSD gold.

Brofaromine In een klein multicenter-onderzoek (Katz e.a. 1994/1995) met patiënten met diverse trauma's werden geen significante verbeteringen van brofaromine ten opzichte van placebo gevonden. Wel was er op de CAPS een significante

verbetering bij patiënten die langer dan 1 jaar voldeden aan de diagnose PTSS. Daarnaast was er een klinische verbetering van 55%, gedefinieerd als niet meer voldoen aan de diagnose PTSS, in de brofarominegroep vergeleken met een placebo-respons van 26%.

Baker e.a. (1995) vonden in hun multicenter-onderzoek geen significante verbeteringen ten opzichte van placebo. Op de CAPS werd een klinische respons van 33% bij brofaromine en van 31% bij placebo gevonden en op de IES was de respons in beide groepen 26%.

Overige medicatie

Olanzapine Het onderzoek van Butterfield e.a. (2001) betreft een (te) kleine populatie van 15 poliklinische patiënten, van wie 8 vrouwen met verkrachting als trauma. Op geen van de meetschalen (DTS, SI-PTSD, SPRINT, TOP-8) werden significante verschillen gevonden, ook niet op clusterniveau.

Stein e.a. (2002) deden een augmentatieonderzoek met olanzapine bij 19 SSRI-resistente patiënten met oorlogstrauma's, waarbij de hypothese was dat vooral de slaapproblemen zouden verbeteren. Naast continuering van diverse SSRI's werd olanzapine of placebo gegeven. Hoewel er ook een significante verbetering op de CAPS was, gaf olanzapine inderdaad vooral een verbetering op slaapproblemen en daarnaast op depressieve klachten.

Alprazolam Braun e.a. (1990) vonden in een (te) kleine groep van uiteindelijk 10 overgebleven patiënten met diverse trauma's geen significante verbeteringen op de specifieke PTSS-symptomen. De steekproef bestond uit patiënten die therapieresistent waren voor antidepressiva.

Lamotrigine Hertzberg e.a. (1999) verrichtten een pilot-onderzoek onder 15 patiënten met diverse trauma's. In de lamotriginegroep was het percentage responders gemeten met de DGRP 50% en in de placebogroep 25%. De verbetering in

de lamotriginegroep was vooral op cluster-B- en -C-symptomen. De populatie was te klein om significante verschillen aan te tonen.

Propranolol De hypothese die Pitman e.a. (2002) voor het gebruik van propranolol bij PTSS hebben, is dat dit bij directe toediening na een acuut trauma de symptomen van PTSS preventief zou kunnen tegengaan door blokkade van adrenaline dat verantwoordelijk wordt geacht voor conditionering van emotioneel geheugen en angst. Zij onderzochten dit op de spoedeisende hulp bij overwegend verkeersslachtoffers, maar vonden geen significante verschillen na 3 maanden follow-up (met overigens zeer veel drop-out), ook omdat de meeste slachtoffers geen klinisch relevante symptomen (meer) hadden.

Prazosine Prazosine is een centraal werkende α_1 -blokker, waarbij de onderzoekers Raskind e.a. (2003) als hypothese hebben dat het de traumagerelateerde nachtmerries van PTSS zou doen verminderen. Bij slechts 10 patiënten werden in een cross-overdesign significante verbeteringen op alle symptoomclusters van de CAPS en de CGI gevonden. Ook hadden 7 van de 10 patiënten tevens comedatie (SSRI's, trazodon, benzodiazepinen, anticonvulsiva, risperidon) en vielen 4 van de 5 patiënten in de laatste placebofase uit. Dit onderzoek moet eerst gerepliceerd worden met grotere aantallen.

Inositol Inositol beïnvloedt als precursor de werking van diverse neurotransmitters, waaronder serotonine. Uit het onderzoek van Kaplan e.a. (1996) blijkt er geen significante verbetering van PTSS-symptomen op te treden. Het belang van dit onderzoek is zeer beperkt in verband met de kleine steekproef en de niet-homogene populatie.

Cyproheptadine Cyproheptadine werkt als een histamine-1- en serotonine-2-receptorantagonist. Er zijn aanwijzingen dat 5-HT₂-antagonisten de kwaliteit van de slaap verbeteren.

In tegenstelling tot positieve bevindingen in gevalbeschrijvingen en open onderzoeken, laat een placebogecontroleerd onderzoek onder 69 Vietnam-veteranen zien dat er eerder een (niet-significante) verslechtering van de slaap optreedt met cyproheptadine (Jacobs-Rebhun e.a. 2000). Er werden ook geen veranderingen van de PTSS-symptomen waargenomen.

DISCUSSIE

Tot 1 juni 2003 zijn in totaal 24 placebogecontroleerde onderzoeken gepubliceerd, met in totaal 2035 patiënten. In 16 onderzoeken zijn de effecten van antidepressiva onderzocht.

De resultaten van de beschreven onderzoeken zijn moeilijk met elkaar te vergelijken en moeilijk te herleiden naar 'de beste medicamenteuze behandeling van PTSS'. Dit heeft met een aantal factoren te maken. Het belangrijkste probleem zijn de methodologische beperkingen van de meeste onderzoeken. De populaties waren vaak te klein om een significant verschil ten opzichte van placebo te bereiken (mogelijke type-II-fout). Bij de meeste onderzoeken was ook sprake van een hoge uitval, waardoor de representativiteit van de steekproef in het geding is. Opvallend was de hoge placeborespons, waar wisselende verklaringen voor worden gegeven, maar die voor een deel te maken had met de korte duur van de meeste onderzoeken. Tevens werden de patiënten op wisselende wijze gerecruiteerd. Daarbij wordt zelden vermeld in hoeverre zij beloond werden voor hun deelname, wat ook van invloed kan zijn op de placeborespons. Uit de langer durende onderzoeken bleek dat PTSS-symptomen soms na enkele maanden medicamenteuze behandeling nog significant kunnen afnemen.

Het feit dat de meeste onderzoeken gefinancierd zijn door de farmaceutische industrie (zie tabel 1) is van belang, onder meer vanwege de mogelijke belangenverstrengeling.

Ook is er een gebrek aan homogeniteit van de onderzoekspopulaties. De placebogecontroleerde onderzoeken met tricyclische antidepressiva had-

den bijvoorbeeld alle betrekking op Vietnam-veteranen. Hoewel niet expliciet vermeld, betrof het hier waarschijnlijk mannelijke patiënten met chronische, therapieresistente klachten. Dit kan een reden zijn waarom de resultaten tegenvallen. Mogelijk dat tricyclische antidepressiva bij minder chronische PTSS-patiënten met andere trauma's betere resultaten opleveren. Ook de duur van de onderzoeken met tricyclische antidepressiva (4 tot 8 weken) was korter dan de onderzoeken waarbij een SSRI gebruikt werd (12 weken). Vanuit dit gezichtspunt zou gesteld kunnen worden dat alleen de SSRI's een goede kans hebben gekregen om hun effectiviteit bij PTSS te bewijzen. Een aantal onderzoeken met SSRI's had wel een grote onderzoekspopulatie en duurde voldoende lang. Er zijn zelfs terugvalpreventieonderzoeken verricht.

Helaas is in de meeste onderzoeken weinig aandacht besteed aan de invloed van comorbiditeit, waaronder middelenafhankelijkheid en persoonlijkheidsstoornissen. Ook de eventuele eerdere of bijkomende behandelingen, zoals psychotherapie, zijn nauwelijks vermeld, maar kunnen veel invloed hebben op de resultaten.

De doseringen werden vaak opgehoogd op geleide van bijwerkingen, dit kan geleid hebben tot suboptimale behandeling en eerdere uitval door bijwerkingen. Er kunnen hierdoor grote spreidingen in individuele doseringen zijn ontstaan, terwijl bovendien de gemiddelde dosering dikwijls niet werd vermeld. Bij de tricyclische antidepressiva werd meestal geen bloedspiegel bepaald.

Het vergelijken van de diverse onderzoeken wordt bovendien bemoeilijkt doordat veel verschillende meetinstrumenten gebruikt zijn. Verder is er gebruikgemaakt van verschillende versies van de DSM, die onderling verschillen kennen met betrekking tot de definiëring van PTSS.

Het doel van dit artikel was een compleet en kritisch overzicht te geven van de placebogecontroleerde onderzoeken die met betrekking tot de PTSS zijn verschenen. Hieruit zijn slechts in beperkte mate duidelijk geformuleerde richtlijnen voor de klinische praktijk te formuleren. Voor ver-

dere medicamenteuze keuzes zal gebruik moeten worden gemaakt van neurobiologisch onderzoek (zie o.a. Lindauer e.a. 2002; Op den Velde & Van der Kolk 1999) of richtlijnen die tevens rekening houden met open behandelonderzoeken (zie o.a. Foa e.a. 1999; Op den Velde 1998). Vanzelfsprekend hebben deze ook hun beperkingen. Verder onderzoek naar de medicamenteuze behandeling van PTSS is gewenst.

CONCLUSIE

Een aantal antidepressiva lijkt effectief te zijn in de behandeling van enkele of meerdere symptoomclusters van PTSS. Ernst van de PTSS en ernst van traumatisering zijn mogelijk negatieve voorspellers voor de uitkomst; duur van de klachten waarschijnlijk niet. Klachten van (Vietnam-)veteranen met chronische PTSS, waarschijnlijk eerder veelvuldig behandeld, zijn medicamenteus het moeilijkst te beïnvloeden. Het betreft hier mogelijk een therapieresistente populatie.

Op dit moment kan worden gesteld dat de moderne antidepressiva het meest en best zijn onderzocht en effectief zijn gebleken. Sertraline en paroxetine zijn het meest uitvoerig onderzocht. Zij geven een significante verbetering van PTSS bij patiënten met diverse trauma's en met klachten die langer dan 10 jaar bestaan. Paroxetine geeft als enige een significante verbetering op alle symptoomclusters, maar het betreffende onderzoek zal nog gerepliceerd moeten worden.

Amitriptyline, imipramine, fenelzine, fluoxetine en mirtazapine geven significante verbeteringen op sommige symptoomclusters van PTSS, waarbij opgemerkt moet worden dat de tricyclische antidepressiva en fenelzine alleen bij Vietnam-veteranen werden bestudeerd en – net als mirtazapine – in vrij kleine onderzoeken.

Brofaromine, olanzapine (als monotherapie), alprazolam, lamotrigine, inositol en cyproheptadine geven geen significante verbetering van PTSS in z'n geheel of van de te onderscheiden symptoomclusters. Het methodologisch beperkte onderzoek met prazosine, waarbij wel significante

verschillen werden gevonden, moet eerst gerepliceerd worden.

✍ Met dank aan prof.dr. M.W. Hengeveld en drs. M.F. van Vreeswijk voor hun waardevolle commentaren bij eerdere versies van het artikel.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4de versie). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Baker, D.G., Diamond, B.I., Gillette, G., e.a. (1995). A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center study of brofaromine in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacology*, 122, 386-389.
- Brady, K., Pearlstein, T., Asnis, G.M., e.a. (2000). Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *JAMA*, 283, 1837-1844.
- Braun, P., Greenberg D., Dasberg, H., e.a. (1990). Core symptoms of posttraumatic stress disorder unimproved by alprazolam treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 51, 236-238.
- Butterfield, M.I., Becker, M.E., Connor, K.M., e.a. (2001). Olanzapine in the treatment of post-traumatic stress disorder: a pilot study. *International Clinical Psychopharmacology*, 16, 197-203.
- Connor, K.M., Sutherland, S.M., Tupler, L.A., e.a. (1999). Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. Randomised, double-blind study. *British Journal of Psychiatry*, 175, 17-22.
- Davidson, J.R., & Colket J.T. (1997). The eight-item treatment-outcome post-traumatic stress disorder scale: a brief measure to assess treatment outcome in post-traumatic stress disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, 12, 41-45.
- Davidson, J.R., Kudler, H.S., Saunders, W.B., e.a. (1993). Predicting response to amitriptyline in posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1024-1029.
- Davidson, J.R., Kudler, H.S., Smith, R., e.a. (1990). Treatment of post-traumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. *Archives of General Psychiatry*, 47, 259-266.
- Davidson, J.R., Pearlstein, T., Londeborg, P.D., e.a. (2001b). Efficacy of sertraline in preventing relapse of posttraumatic stress disorder. Results of a 28-week double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1974-1981.
- Davidson, J.R., Rothbaum, B.O., van der Kolk, B.A., e.a. (2001a). Multicenter, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 58, 485-492.
- Davidson, J.R., Weisler, R.H., Butterfield, M.I., e.a. (2003). Mirtazapine vs. placebo in posttraumatic stress disorder: a pilot trial. *Biological Psychiatry*, 53, 188-191.
- Foa, E.B., Davidson, J.R., & Frances, A. (1999). The expert consensus guideline series. Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. The Expert Consensus Panels for PTSD. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60(Suppl. 16), 3-76.
- Frank, J.B., Kosten, T.R., Giller, E.L., Jr., e.a. (1988). A randomized clinical trial of phenelzine and imipramine for posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 145, 1289-1291.
- Hertzberg, M.A., Butterfield, M.I., Feldman, M.E., e.a. (1999). A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 45, 1226-1229.
- Hertzberg, M.A., Feldman, M.E., Beckham, J.C., e.a. (2000). Lack of efficacy for fluoxetine in PTSD: a placebo controlled trial in combat veterans. *Annals of Clinical Psychiatry*, 12, 101-105.
- Jacobs-Rebhun, S., Schnurr, P.P., Friedman, M.J., e.a. (2000). Posttraumatic stress disorder and sleep difficulty. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1525-1526.
- Kaplan, Z., Amir, Z., Swartz, M., e.a. (1996). Inositol treatment of post-traumatic stress disorder. *Anxiety*, 2, 51-52.
- Katz, R.J., Lott, M.H., Arbus P., e.a. (1994/1995). Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder with a novel psychotropic. *Anxiety*, 1, 169-174.
- Kessler, R.C., Sonnega, A., Bromet, E., e.a. (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 52, 1048-1060.
- Kolk, B.A. van de, Dreyfuss, D., Michaels, M., e.a. (1994). Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical psychiatry* 55, 517-522.
- Kosten, T.R., Frank, J.B., Dan., E., e.a. (1991). Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 179, 366-370.
- Lindauer, R.J.L., Carlier, I.V.E., & Gersons, B.P.R. (2002). Neurobiologie van de posttraumatische stressstoornis: een literatuuronderzoek. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 44, 19-27.
- Londeborg, P.D., Hegel, M.T., Goldstein, S., e.a. (2001). Sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: results of a 24-week open-label continuation treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 325-331.
- Marshall, R.D., Beebe, K.L., Oldham, M., e.a. (2001). Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: a fixed-dose, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1982-1988.

- Martenyi, F., Brown, E.B., Zhang, H. e.a. (2002a). Fluoxetine versus placebo in posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 199-206.
- Martenyi, F., Brown, E.B., Zhang, H. e.a. (2002b). Fluoxetine v. placebo in prevention of relapse in post-traumatic stress disorder. *British Journal of Psychiatry*, 181, 315-320.
- Pitman, R.K., Sanders, K.M., Zusman, R.M., e.a. (2002). Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biological Psychiatry*, 51, 189-192.
- Raskind, M.A., Peskind, E.R., Kanter, E.D., e.a. (2003). Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 160, 371-373.
- Reist, C., Kauffmann C.D., Chicz-Demet A. (1995). REM latency, dexamethasone suppression test, and thyroid releasing hormone stimulation test in posttraumatic stress disorder. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 19, 433-443.
- Reist C., Kauffmann, C.D., Haier, R.J., e.a. (1989). A controlled trial of desipramine in 18 men with posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 146, 513-516.
- Shestatzky, M., Greenberg, D., & Lerer, B. (1987). A controlled trial of phenelzine in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, 24, 149-155.
- Stein, M.B., Kline, N.A., Matloff, J.L. (2002). Adjunctive olanzapine for SSRI-resistant combat-related PTSD: a double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1777-1779.
- Velde, W. op den. (1998). De farmacotherapie van posttraumatische stress-stoornissen. In B.P.R. Gersons & I.V.E. Carlier (Red.), *Behandelingsstrategieën bij posttraumatische stress-stoornissen* (pp. 42-49). Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Velde, W. op den, B.A. van de Kolk (1999). Neurobiologie en trauma. In P.G.H. Aarts (Red.), *Trauma: diagnostiek en behandeling* (pp. 69-84). Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Zohar, J., Amital, D., Miodownik, C., e.a. (2002). Double-blind placebo-controlled pilot study of sertraline in military veterans with posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22, 190-195.

AUTEURS

M.P. VAN DEN BERG is als psychiater in opleiding verbonden aan het Erasmus MC, Rotterdam.

R.A. JONGEDIJK was als psychiater, circuitmanager behandelzaken en plaatsvervangend A-opleider verbonden aan GGZ Delfland. Vanaf 1 juli 2004 is hij manager cluster politieke vluchtelingen en asielzoekers locaties Noordwijkerhout en Amsterdam. Centrum '45/De Vonk.

Correspondentieadres: R.A. Jongedijk, Centrum '45/De Vonk, Westeinde 94, 2211 XS Noordwijkerhout.

E-mail: r.jongedijk@wanadoo.nl.

Strijdige belangen: R.A. Jongedijk heeft in 1999-2000 als locatieonderzoeker geparticipeerd in een door Smith Kline Beecham gefinancierd multicenter-onderzoek naar de effectiviteit van paroxetine vs placebo bij PTSS. Sindsdien geen banden meer met Smith Kline Beecham.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 16-2-2004.

SUMMARY

Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder. A review – M. P. van den Berg, R.A. Jongedijk –

BACKGROUND It is only in the last few years that there has been a marked increase in the quality and quantity of placebo-controlled pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder (PTSD). Because in clinical practice a considerable amount of medication is prescribed for patients with PTSD it is very important that those administering the treatment should be acquainted with the scientific literature on the subject.

AIM To review the literature on double-blind placebo-controlled studies relating to pharmacotherapy for PTSD.

METHOD Medline was searched for the relevant literature published up to 1st June 2003, using as key words 'post traumatic stress disorder' or 'PTSD', together with 'pharmacotherapy' or 'medication'.

RESULTS The search revealed 24 placebo-controlled studies involving a total of 2035 patients. It is difficult to draw comparisons between the studies mainly because of differences in medication, measurement-scales and populations. The drugs studied most frequently were antidepressants, and of these drugs the selective serotonin reuptake inhibitors were the ones investigated the most extensively. In one comprehensive study paroxetine proved much more successful than placebos for the treatment of all three symptom clusters of PTSD. Amitriptyline, imipramine and phenelzine (in smaller studies) and fluoxetine and sertraline (in larger studies) were found to be significantly superior to placebos for the treatment of one or more PTSD symptoms. Mirtazapine and prazosin seem to be effective, but the results were obtained from samples that were too small. There is some evidence that Vietnam veterans with chronic PTSD have a lower response than other patients to medication.

CONCLUSION A number of antidepressants are significantly more effective than placebos for the treatment of one or more PTSD symptom clusters. Other types of medication have not been investigated sufficiently in placebo-controlled studies. Neurobiological research and open treatment studies may provide useful information about the best form of treatment for the individual patient.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)6, 357-368]

KEY WORDS drug therapy, post-traumatic stress disorder, PTSD, review, trauma