

Dosisverhoging SSRI's bij depressie is niet zinvol

Eric Ruhé, Jan Booij, Henk van Weert, Johannes Reitsma, Eric Franssen, Martin Michel, Aart Schene

Inleiding

Patiënten met unipolaire depressie krijgen vaak antidepressiva voorgeschreven, meestal selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's).¹ Helaas leiden deze medicijnen bij slechts 30 tot 50% van de patiënten tot voldoende verbetering. Vervolgstrategieën zijn dus vaak noodzakelijk.²⁻⁴ De meeste richtlijnen adviseren dan om over te stappen op een ander antidepressivum⁵ of om de dosis te verhogen. Dosisverhoging wordt vaak als eerste optie genoemd.

Samenvatting

Ruhé HG, Booij J, Van Weert HC, Reitsma JB, Franssen EJJ, Michel MC, Schene AH. Dosisverhoging SSRI's bij depressie is niet zinvol. *Huisarts Wet* 2009;52(6):289-96.

Achtergrond Depressieve patiënten die niet genoeg baat hebben bij een standaarddosering selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) krijgen vaak een hogere dosis voorgeschreven. In deze wetenschappelijke beschouwing becommentariëren we de werkzaamheid van deze strategie.

Method We deden een systematisch literatuuronderzoek in vier databases naar gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken en meta-analyses. Daarnaast voerden we een gerandomiseerd, placebogecontroleerd dosisverhogingsonderzoek uit bij unipolair depressieve patiënten van 18 tot 70 jaar (Hamilton Depression Rating Scale (HDRS₁₇) > 18), met randomisatie (T0) van non-responders (HDRS₁₇ daling < 50%; n= 60) na 6 weken paroxetine (20 mg/dag) naar dubbelblind verstrekte paroxetineverhoging (30-50 mg/dag) of placeboverhoging (paroxetine 20 mg/dag + placebo). De follow-up duurde zes weken (T1). We maakten op drie momenten serotonine-transporter (SERT) SPECT-scans: bij medicatievrije patiënten voorafgaand aan de behandeling, na zes weken behandeling met een standaarddosering en weer zes weken later na dosisverhoging.

Resultaten De zeven dosisverhogingsonderzoeken en drie meta-analyses/beschouwingen die wij vonden, gaven geen eenduidige ondersteuning voor dosisverhoging. Wij staakten ons dosisverhogingsonderzoek na een interim-analyse (*a priori* stopregel voor futiliteit: $p > 0,5$). Van de 30 non-responders met paroxetineverhoging (46,7 ± 5,5 mg/dag) reageerden er 10 (33,3%) alsnog op de dosisverhoging; datzelfde gold voor 10 van de 27 (37,0%) non-responders met placeboverhoging ($p=0,788$). Gedurende de follow-up was er geen significant effect van de dosisverhoging ($p = 0,88$). SPECT-scans toonden geen significante toename van de SERT-bezetting van het 'midbrain' (2,5 ± 26,4% paroxetineverho-

Individuele patiënten kunnen na een dosisverhoging verbetering ervaren. Dit kan echter het gevolg zijn van het natuurlijk beloop van depressie of van het feit dat ze het antidepressivum langer gebruiken. Na 12 weken behandeling met een standaarddosering fluoxetine, zag men namelijk alsnog verbetering bij 31 tot 41% van de depressieve patiënten die na 6 weken behandeling geen verbetering toonden.⁶ Het idee van dosisverhoging gaat uit van een lineaire dosis-responsrelatie. Deze is echter niet aangetoond voor SSRI's.^{7,8}

ging; 3,1 ± 25,8% placeboverhoging; $p = 0,687$) of het 'diencephalon' ($p = 0,529$).

Conclusie Dosisverhoging van SSRI's bij depressieve patiënten is niet werkzaam omdat de hogere dosering niet leidt tot een significante toename van de SERT-bezetting.

AMC, Zorgprogramma Stemmingsstoornissen, Afdeling Psychiatrie, Meibergdreef 5, 1105 AZ Amsterdam: dr. H.G. Ruhé, psychiater-epidemioloog, prof.dr. A.H. Schene, psychiater; AMC, Afdeling Nucleaire Geneeskunde: dr. J. Booij, nucleair geneeskundige; AMC, Afdeling Huisartsgeneeskunde: dr. H.C. van Weert, huisarts; AMC, Afdeling Klinische Epidemiologie, Biostatistiek en Bioinformatica: dr. J.B. Reitsma, arts-epidemioloog; Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Apotheek en Klinische Farmacologie: dr. E.J.F. Franssen, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog; AMC, Afdeling Farmacologie en Farmacotherapie: prof.dr. M.C. Michel, farmacoloog.
Correspondentie: h.g.ruhe@amc.uva.nl

Mogelijke belangenverstremming: Dit onderzoek werd gefinancierd met een subsidie van het Academisch Medisch Centrum (SFA.07.012) en ZonMw, Geestkracht deelprogramma opleiding onderzoekers GGZ (OOG; #100-002-002). De auteurs hebben geen strijdige belangen.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: Systematic review. *Br J Psychiatry* 2006;189:309-16 en Ruhé HG, Booij J, Van Weert HC, Reitsma JB, Franssen EJJ, Michel MC, et al. Evidence why dose-escalation of paroxetine in major depressive disorder is not effective: A 6-week, randomized-controlled trial with assessment of serotonin transporter occupancy. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:999-1010. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

Voor een uitgebreidere beschrijving van de methoden, resultaten en overwegingen verwijzen we naar deze publicaties, eventueel op te vragen bij de eerste auteur.

De kern

- ▶ Een verhoging van de standaarddosering SSRI's bij unipolaire depressie werkt niet, maar geeft wel extra bijwerkingen.
- ▶ Dosisverhoging leidt niet tot een toename van de farmacologische bezetting van het primaire doelwit van SSRI's, de serotonine-transporter.
- ▶ Bij onvoldoende respons na zes weken standaarddosering van een SSRI kan men beter nog vier tot zes weken doorbehandelen óf een ander antidepressivum voorschrijven.

In dit artikel geven we een samenvatting van de wetenschappelijke kennis over dosisverhoging van SSRI's als strategie bij onvoldoende respons en concluderen wij dat dosisverhoging van SSRI's niet zinvol is bij een unipolaire depressie.

Literatuuroverzicht dosisverhoging

In 2002 voerden we een systematisch literatuuronderzoek uit naar alle dosisverhogingsonderzoeken bij non-respons op SSRI's bij depressie.^{9,10} Dit was een onderdeel van een richtlijnproject, uitgevoerd in het Academisch Medisch Centrum Amsterdam. Met een 'sensitieve' zoekstrategie in Medline, EMBASE, CINAHL en PsycInfo identificeerden we zeven gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken en drie meta-analyses/beschouwingen.

De gerandomiseerde onderzoeken analyseerden dosisverhoging op verschillende momenten na de start van een standaarddosering van een SSRI (zie tabel 1). In vier onderzoeken werd de standaarddosering (fluoxetine, paroxetine of sertraline)¹¹⁻¹⁴ na drie weken verhoogd, in één onderzoek (sertraline)¹⁵ gebeurde dit na zes weken, en in twee onderzoeken (fluoxetine)^{16,17} na acht weken. De dosisverhogingsonderzoeken na acht weken hadden geen placeboverhoging ter controle van het natuurlijk beloop. Het dosisverhogingsonderzoek na zes weken vergeleek dosisverhoging met placeboverhoging en toevoeging van mianserine. In dit onderzoek gaf men echter twee weken voor de randomisatie een merkwaardige eerste dosisverhoging (sertraline 50 mg/dag naar 100 mg/dag).

Dosisverhoging van SSRI's in de eerste vier weken van de behandeling bleek niet effectief.¹¹⁻¹⁴ Een verhoging van sertraline na zes weken behandeling met een standaarddosering leek zelfs minder effectief dan het ongewijzigd doorgebruiken van de oorspronkelijke dosering.¹⁵ Omdat de onderzoeken die na acht weken een dosisverhoging toepasten niet vergeleken met een placeboconditie, is geen uitspraak te doen over de effectiviteit van de verhoging sec.^{16,17} Een hogere dosis liet in alle onderzoeken extra bijwerkingen zien, maar patiënten bleken de behandeling daardoor niet vaker te staken dan bij een placeboverhoging. Geen van de onderzoeken meldde of er sprake was van selectieve, vroege uitval in de echte dosisverhogingsgroepen, bijvoorbeeld door (te) snel de dosering te verhogen, wat een mogelijk effect van dosisverhoging zou kunnen maskeren.

De drie meta-analyses/beschouwingen becommentarieerden niet alle bovenstaande gerandomiseerde onderzoeken tegelijkertijd.¹⁸⁻²⁰ Het belangrijkste bezwaar bij de meta-analyses was de

pooling van onderzoeken die sterk verschilden qua onderzoeksofzet. Daarnaast leek de methode om dosisequivalentie tussen de verschillende antidepressiva te bereiken inadequaat.^{18,20}

Samenvattend bleven we na ons literatuuronderzoek door methodologische tekortkomingen in het voorafgaande wetenschappelijk onderzoek onzeker over de werkzaamheid van dosisverhoging bij SSRI's.⁹ Daarom onderzochten we dosisverhoging van SSRI's opnieuw.²¹

Tabel 1 Standaarddoseringen van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

	Standaarddosering per dag (mg)	Literatuurverwijzing
Citalopram	20	28
Escitalopram	10	29,30*
Fluoxetine	20	31,32
Fluoxamine	50	33
Paroxetine	20	7
Sertraline	50	34-36

*Eén onderzoek stelt dat bij ernstige depressie de standaarddosering escitalopram 20 mg/dag moet zijn.³⁰

Een nieuw dosisverhogingsonderzoek met paroxetine: het DELPHI-onderzoek

Onderzoeksopzet

Gezien de methodologische tekortkomingen van eerdere dosisverhogingsonderzoeken randomiseerden wij patiënten bij wie geen verbetering optrad (percentuele daling in Hamilton-score ($HDRS_{17}$) < 50%) na 6 weken behandeling met paroxetine (20 mg/dag). Alle patiënten bleven 20 mg paroxetine gebruiken, en kregen daarbij dubbelblind een dosisverhoging of een placeboverhoging (zie figuur 1).²¹ Wij kozen om twee redenen voor paroxetine: dit middel is in Nederland de meest voorgeschreven SSRI en paroxetine remt zijn eigen afbraak door remming van het CYP450 2D6,²² waardoor bij dosisverhoging een exponentiële stijging van de serumspiegel te verwachten is.

We includeerden depressieve patiënten van 18 tot 70 jaar uit de eerste en tweede lijn, met een $HDRS_{17}$ > 18, die geen of maximaal één eerdere behandeling met een antidepressivum (voor de huidige episode) hadden gekregen. Uitgesloten werden patiënten die een bipolaire of psychotische depressie hadden, ernstig suïcidaal waren, zwanger waren (of wensten te worden), cognitieve neurologische aandoeningen hadden (dementie, CVA) of die leden aan primaire angststoornissen of middelenaafhankelijkheid. Depressie werd vastgesteld met de SCID, een op de DSM-IV gebaseerd en gestandaardiseerd diagnostisch interview.²³

Patiënten die niet reageerden op 6 weken behandeling met paroxetine (20 mg/dag), kregen blauwe capsules voorgeschreven met 10 mg paroxetine of placebo. De randomisatie vond plaats via een computerprogramma (T0). De dosering werd op geleide van bijwerkingen elke 5 tot 7 dagen met 1 capsule verhoogd, tot de maximale dosering van 50 mg/dag was bereikt (1 tablet + 3 capsules). Bij ernstige bijwerkingen stopten we de verhoging eerder. De dosering bleef de laatste 3 weken van het onderzoek ongewijzigd. Wij beoordeelden therapietrouw anamnestic en door

de tabletten/capsules na te tellen. De primaire uitkomstmaten 6 weken na de randomisatie (T1) waren de HDRS₁₇-scores en het aantal patiënten met een respons ($\geq 50\%$ daling van de HDRS₁₇ voor behandeling) of een remissie ($\text{HDRS}_{17} \leq 7$). Secundaire uitkomstmaten waren de Maier 6-item HDRS-subschaal,²⁴ de Inventory for Depressive Symptomatology Self-Rated (IDS-SR₃₀)²⁵ en bijwerkingen.

De eerdere dosisverhogingsonderzoeken deden ons twijfelen over het concept van dosisresponsrelaties bij SSRI's. Daarom breidden wij de onderzoeksopzet uit met een kwantificering van de binding van paroxetine ('bezetting') aan het primaire doelwit van SSRI's, de serotonine-transporter (SERT). We selecteerden een subgroep van patiënten (25-55 jaar) die bij de start van het onderzoek geen medicatie gebruikten, en bepaalden bij hen op T0 en T1 (zie *figuur 1*) met Single Photon Emission Computed Tomography-(SPECT-)scans de relatieve 'bezettingsgraad' ten opzichte van de medicatievrije scan (zie *figuur 2*).²⁶ Hierbij bekeken wij de bezetting in het 'midbrain' (hersenslam) en 'diencephalon' (thalamus en hypothalamus) omdat deze regio's een grote dichtheid van SERT hebben. Als radioligand voor de SERT gebruikten we jodium-123 gelabeld 2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)-tropane (¹²³I] β -CIT). Bij patiënten in deze subgroep bepaalden wij ook de paroxetineserumconcentratie (PSC) op T0 en T1.

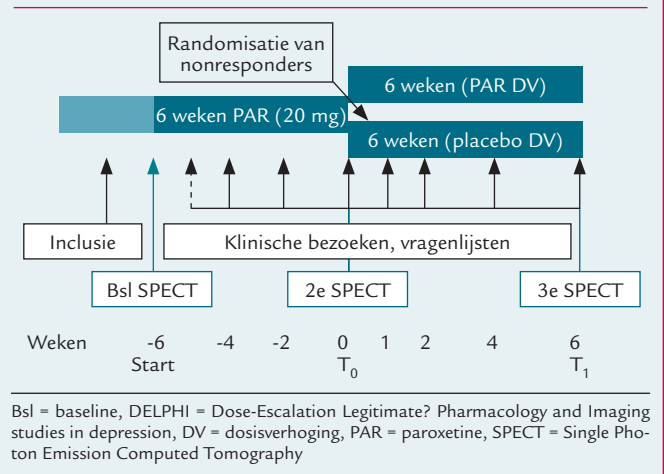
We berekenden de benodigde groepsgrootte met een powerberekening. We wilden minimaal 5 punten verschil vaststellen tussen de HDRS₁₇-scores van de groepen met verhoging van de paroxetine en van placebo. We gingen uit van een SD = 7; eenzijdige toets: $\alpha = 0,025$ en $\beta = 0,05$. Daarmee kwamen we op een groepsgrootte van tweemaal 60 patiënten.

Na inclusie van het beoogde aantal deelnemers voor het scanonderzoek deden wij een interim-analyse met van tevoren vastgestelde afkappunten voor het staken van het onderzoek: $p < 0,0026$ voor superioriteit en $p > 0,50$ voor futiliteit.²⁷ Wij analyseerden alle gegevens geblindeerd voor behandelingsconditie, op basis van *intention to treat* (ITT) met *last observation carried forward* (LOCF). Voor dichotome uitkomstmaten gebruikten wij χ^2 of Fisher's exact-testen, voor continue uitkomstmaten ANCOVA's met behandeling als factor en de uitgangswaarde bij randomisatie (T0) als covariaat. We gebruikten lineaire *mixed models* om verschillen in trends te bepalen tussen de behandelgroepen ten aanzien van Maier- en IDS-SR₃₀-scores gedurende de follow-up.

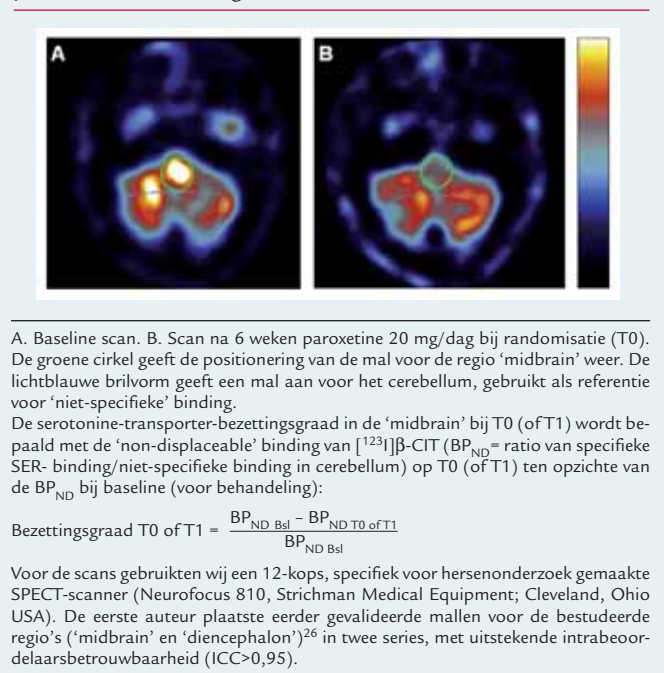
Klinische resultaten

Van de 278 patiënten (van wie 189 (68%) afkomstig uit de eerste lijn) kwamen 27 patiënten niet voor een intakegesprek, 88 patiënten voldeden niet aan de inclusiecriteria en 56 patiënten weigerden deelname. Uiteindelijk startten 107 patiënten de behandeling met paroxetine. Hun gemiddelde leeftijd was 43,8 jaar (SD: $\pm 9,8$). Na 6 weken behandeling bleken 27 van de 107 patiënten goed te reageren op de medicatie en vielen 20 patiënten uit vanwege onwerkzaamheid ($n = 1$), bijwerkingen ($n = 12$) of andere redenen ($n = 7$). We randomiseerden 60 patiënten, van wie 32 in de

Figuur 1 Schematische weergave van de onderzoeksopzet en meetmomenten in het DELPHI-onderzoek



Figuur 2 Afbeelding van een herhaalde SERT SPECT-scan met [¹²³I] β -CIT in de 'midbrain' regio

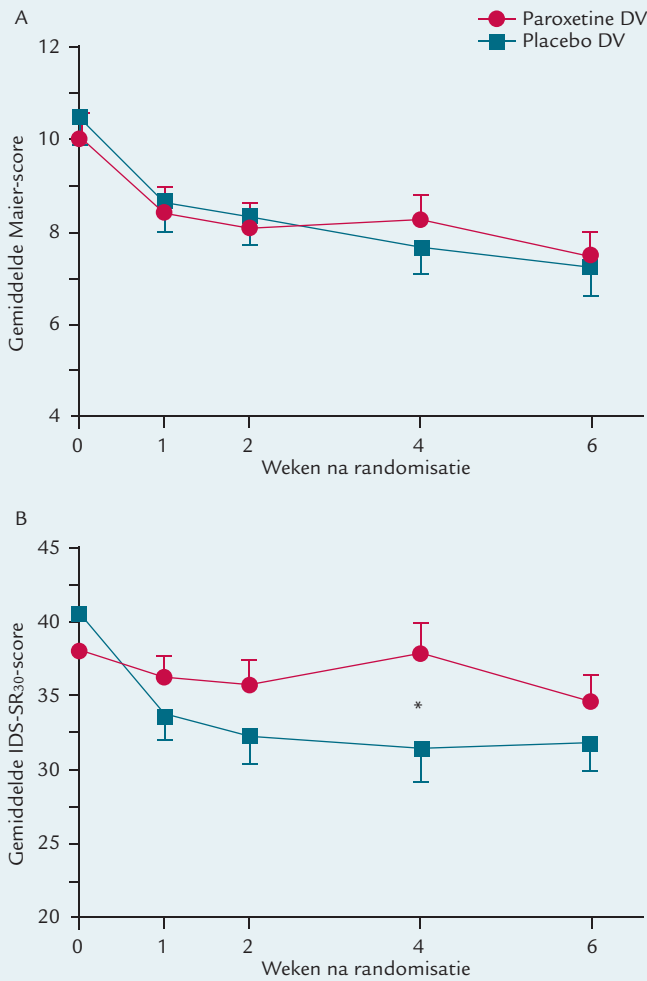


SPECT-subgroep (zie *tabel 2*). Uiteindelijk voltooiden 51 patiënten de 6 weken follow-up en ondergingen 57 patiënten ten minste één HDRS₁₇-meting na de randomisatie.

In beide behandelgroepen werden evenveel capsules aan de standaarddosering toegevoegd ($\chi^2 = 0,895$, $df = 2$, $p = 0,639$). In de paroxetine dosisverhogingsgroep bereikten 1, 8 en 21 patiënten doseringen van respectievelijk 30, 40 en 50 mg/dag. De therapietrouw was in beide groepen gelijk (op basis van natellen van de tabletten/capsules; Fishers exact, $p = 0,492$).

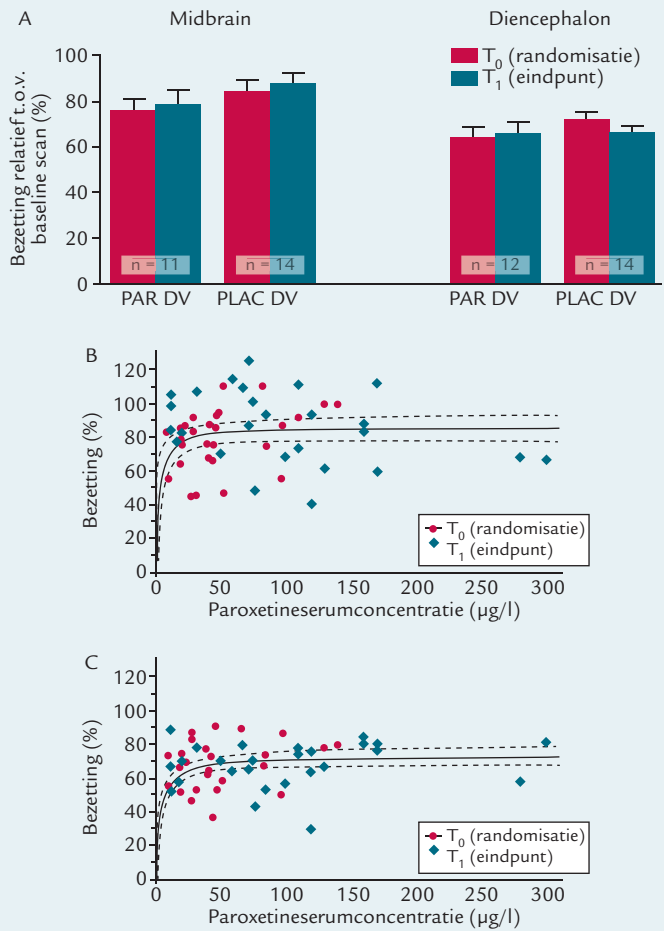
Een hogere dosis paroxetine gaf niet meer verbetering op de depressiematen dan een placeboverhoging (zie *tabel 3*). Dit werd bevestigd in de *mixed model*-analyses: tijdens de fase van dosisverhoging waren de veranderingen in de Maier- en IDS-SR₃₀-scores in beide groepen gelijk (zie *figuur 3*). Patiënten met de placeboverho-

Figuur 3 Gemiddelde Maier en IDS-SR₃₀-scores gedurende de 6 weken na randomisatie



Punten geven de gemiddelde Maier- (A) en IDS-SR₃₀(B)-scores (±SEM) gecorrigeerd voor de scores bij randomisatie (T0) voor paroxetine (n = 30) en placebo (n = 27) dosisverhoging. Mixed model analyse (Maier: n = 57, IDS-SR: n = 53); totaalverschil tussen paroxetine vs placebo dosisverhoging voor de Maier-scores $F_{4,101,400} = 0,295$; $p = 0,880$ en voor IDS-SR₃₀-scores $F_{4,45,519} = 1,516$; $p = 0,213$. * Gemiddelde IDS-SR₃₀-score in week 4 is significant verschillend ($t_{49,161} = 2,11$; $p = 0,040$). DV = dosisverhoging.

Figuur 4 SERT-bezetting bij een placebogecontroleerde dosisverhoging van paroxetine; veranderingen in de tijd en relaties met paroxetineserumconcentraties



A. Gemiddelde SERT-bezetting (±SEM) bij paroxetine en placebo dosisverhoging van T0 (randomisatie; oranje kolom) naar T1 (eindpunt; groene kolom). Veranderingen in SERT-bezetting tussen T0 en T1 waren niet significant (ANCOVA gecorrigeerd voor leeftijd en T0 SERT-bezetting: midbrain $F_{1,21} = 0,167$; $p = 0,687$; diencephalon $F_{1,22} = 0,409$; $p = 0,529$). Bij 1 patiënt kon geen bezetting in het midbrain worden vastgesteld door een suboptimale baselinescan.

B & C. Gegevens van alle gerandomiseerde patiënten bij T0 (cirkels) en T1 (ruitjes). Voor farmacologische bezettingsgraadcurves werd een non-lineair E-max model gebruikt waarin bezettingsgraad =

$$a \cdot \frac{PSC}{(b+PSC)}$$

met a = maximale SERT-bezettingsgraad en b = PSC met 50% SERT-bezettingsgraad.^{43,47} Stippellijnen geven het 95%-BI van de berekende curves weer. In het midbrain (B): $a = 86,0 \pm 4,03$ (SE), $b = 2,65 \pm 1,39$ ($n = 30$ bij T0 en $n = 27$ bij T1); voor het diencephalon (C): $a = 73,3 \pm 2,28$, $b = 3,97 \pm 1,07$ ($n = 32$ bij T0 en $n = 29$ bij T1).

DV = dosisverhoging, PAR = paroxetine, PSC = paroxetineserumconcentratie.

ging (8/30; 26,7%) stakten de behandeling vaker dan de patiënten met paroxetineverhoging (1/30; 3,3%; Fishers exact, $p = 0,026$). De reden van het staken konden we niet nader specificeren. Bij een hogere dosis paroxetine ontstonden meer bijwerkingen (transpireren, libidoverlies, eetlustvermindering, tremor, slaapproblemen en urineretentie) dan bij de placeboverhoging. Deze bijwerkingen leidden niet tot het staken van de behandeling.

Neuro-imaging resultaten

Tijdens de randomisatie maakten we bij 32 patiënten een SERT SPECT-scan. Van hen gebruikten 3 patiënten (9%) antidepressiva in de huidige episode. Eén patiënt stopte vier weken voor de baseline-scan met mirtazapine. De andere twee patiënten gebruikten eerder fluoxetine, waarmee zij langer dan twee maanden voor de baseline-scan waren gestopt. Bij één patiënt konden we geen SPECT-scan op T1 maken.

Na de dosisverhoging van paroxetine steeg de gemiddelde PSC van 36,2 (95%-BI 22,7-52,8) naar 154,3 $\mu\text{g/l}$ (95%-BI 112,4-202,7; gepaarde t-test $p < 0,001$), terwijl deze waarde na een hogere dosis placebo onveranderd bleef.

We sloten 5 patiënten uit voor de analyses van de verandering in SERT-bezetting omdat zij bij randomisatie of op T1 een PSC $< 5 \mu\text{g/l}$ hadden, waarschijnlijk door therapieontrouw. Bij de randomisatie was de gemiddelde SERT-bezetting in de paroxetine dosisverhogingsgroep 76,2 $\pm 4,70\%$ in het midbrain en 64,3 $\pm 4,60\%$ in het diencephalon. In de placebo dosisverhogingsgroep was dit respectievelijk 84,6 $\pm 4,95\%$ en 72,2 $\pm 3,08\%$. We zagen geen

Tabel 2 Kenmerken van gerandomiseerde patiënten die niet reageerden op 6 weken paroxetine 20 mg/dag.

	Alle patiënten (n = 60)								SPECT subgroep (n = 32)							
	Paroxetine DV (n = 30)				Placebo DV (n = 30)				Paroxetine DV (n = 16)				Placebo DV (n = 16)			
	n	%	gem	SD	n	%	gem	SD	n	%	gem	SD	n	%	gem	SD
Leeftijd begin behandeling			41,9	±9,1			42,9	±10,3			42,5	±7,7			40,4	±7,7
Vrouwelijk geslacht	21	70,0			19	63,3			11	68,8			10	62,5		
Rokers	13	43,3			16	53,3			6	37,5			11	68,8		
Alcoholgebruik																
- ≤ 2 EH/week	20	66,7			21	70,0			10	62,5			11	68,8		
- 3-7 EH/ week	6	20,0			7	23,3			4	25,0			5	31,3		
- 8-21 EH/ week	2	6,7			1	3,3			1	6,3			0			
- >22 EH/ week	2	6,7			1	3,3			1	6,3			0			
Depressie kenmerken																
- HDRS ₁₇ begin behandeling			24,5	±4,7			25,5	±5,0			25,6	±5,0			24,4	±4,6
- HDRS ₁₇ (T0)*			20,1	±6,6			21,0	±5,9			21,3	±7,4			19,3	±5,1
- Maier op (T0)*			10,0	±3,0			10,5	±3,1			10,4	±3,6			10,1	±2,9
- IDS-SR ₃₀ (T0)*			38,1	±12,3			40,8	±12,2			40,3	±14,6			39,9	±11,8
Aantal depressieve episodes			1,6	±0,8			1,7	±1,8			1,6	±0,8			2,3	±2,4
Medicatie-naïef	24	80,0			19	63,3			14†	87,5			8†	50,0		
Duur huidige episode																
- <5 maanden	9	30,0			5	16,7			7	43,8			3	18,8		
- 5 maanden - 2 jaar	19	63,3			22	73,3			7	43,8			11	68,8		
- > 2 jaar	2	6,7			3	10,0			2	12,5			2	12,5		
Comorbiditeit																
- angststoornis	5	16,7			7	23,3			0				4	25,0		
- dysthymie	2	6,7			0				1	6,3			0			
- middelenmisbruik/afhankelijkheid†	2	6,7			1	3,3			1	6,3			0			
SERT-dichtheid baseline-scan (BP _{ND})																
- midbrain			n.v.t.				n.v.t.				0,553 ±0,119				0,657 ±0,217	
- diencephalon			n.v.t.				n.v.t.				1,157 ±0,226				1,134 ±0,247	
SERT-bezettingsgraad (% van BP _{ND} bij baseline-scan)* ‡																
- midbrain	n.v.t.				n.v.t.						73,7 ±17,1				82,2 ±18,5	
- diencephalon	n.v.t.				n.v.t.						63,8 ±15,4				70,3 ±12,1	

* Tijdens de randomisatie. † inclusief alcohol, cannabis, benzodiazepinen. ‡ n = 29; exclusief 3 patiënten die vermoedelijk niet therapietrouw waren bij T0 (PSC < 5µg/l). Gem = gemiddeld; BP_{ND} = Binding Potential (non-displaceable); DV = dosisverhoging; PSC = Paroxetine serum concentratie.

Tabel 3 Depressie-uitkomstmaten na 6 weken dosisverhoging

	Alle patiënten (n = 57)								p	SPECT-subgroep (n = 32)								p
	Paroxetine DV (n = 30)				Placebo DV (n = 27)					Paroxetine DV (n = 16)				Placebo DV (n = 16)				
	n	%	gem	SEM	n	%	gem	SEM	n	%	gem	SEM	n	%	gem	SEM		
Dosering mg/dag			46,7	±1,00	Nvt				-			46,9	±1,20	Nvt			-	
HDRS ₁₇			16,1	±1,22			15,3	±1,28	0,650			15,8	±1,39			14,5	±1,39	0,519
- Maier-sub-schaal			7,5	±0,61			7,5	±0,64	1,000			7,6	±0,69			7,4	±0,69	0,868
- respons*	10	33,3			10	37,0			0,788	4	25,0			8	50			0,273
- remissie†	4	13,3			2	7,4			0,673	1	6,3			2	12,5			1,000
IDS-SR ₃₀ ‡			34,8	±1,83			32,5	±2,05	0,406			39,2	±2,38			32,0	±2,38	0,042

Scores bij het eindpunt van het onderzoek, gebaseerd op 'intention to treat' met 'last observation carried forward' bij eerdere uitval. Aantallen geven gemiddelden (±SEM) weer, gecorrigeerd voor de gemiddelde scores bij randomisatie (T0) (ANCOVA).

* ≥ 50% daling in HDRS17 met baseline score (-6 weken) als referentie; Fishers exact test. † HDRS₁₇ ≤ 7; Fishers exact test. ‡ Door missende waarden: n = 29 paroxetine DV en n = 23 placebo DV voor alle patiënten. DV = dosisverhoging.

significante toename van de gemiddelde SERT-bezetting, niet bij verhoging van paroxetine en ook niet bij de placeboverhoging (zie *figuur 4A*). We hebben de PSC uitgezet tegen de SERT-bezetting, waaruit bleek dat de SERT-bezetting in het midbrain of het diencephalon niet verder toenam bij PSC's > 50 µg/l (zie *figuur 4BC*). Individuele veranderingen in de PSC (van T0 naar T1) waren evenmin significant geassocieerd met veranderingen in bezetting in

het midbrain ($F_{1,24} = 0,101$; $p = 0,754$) of het diencephalon ($F_{1,27} = 1,332$; $p = 0,259$; *figuur op aanvraag*).

De SERT-bezetting in het midbrain ($91,2 \pm 5,8\%$) en het diencephalon ($69,2 \pm 2,8\%$) van de patiënten die respondeerden op T1 was wat hoger dan dat van non-responders (respectievelijk $77,8 \pm 5,1\%$ en $63,8 \pm 2,6\%$), maar dit verschil was niet significant (ANCOVA: $p = 0,107$ en $p = 0,178$). De SERT-bezetting bij T1 gaf geen voorspel-

ling van de procentuele daling in HDRS₁₇-scores of respons in lineaire en logistische regressiemodellen.

Beschouwing

Vergelijking met andere onderzoeken

In deze wetenschappelijke beschouwing beschrijven wij de huidige wetenschappelijke kennis rond dosisverhogingen bij SSRI's, en de resultaten van een nieuwe RCT. Daarbij gaan we in op de neurobiologische effecten van paroxetine-dosisverhoging op het farmacologische doelwit van de behandeling, de bezetting van de SERT, waardoor verhoogde serotonerge neurotransmissie wordt geïnitieerd. Dit is een unieke aanvulling op het eerdere onderzoek.

Ons literatuuronderzoek en onze RCT lieten beide zien dat een hogere dosis SSRI's (waaronder paroxetine) bij depressie niet leidde tot aantoonbare klinische effectiviteit. Als rationale voor deze conclusie toonde ons SPECT-bezettingsonderzoek aan dat er geen veranderingen van SERT-bezetting optraden bij hogere doseringen paroxetine, ondanks stijgingen in de PSC. Bij de standaarddosering blijkt het plafond dus al bereikt te zijn, wat eerder voor verschillende SSRIs was vastgesteld.⁴⁴ Bovendien vonden wij geen relaties tussen veranderingen in PSC en SERT-bezetting, noch tussen SERT-bezetting en klinische respons.

Op basis van deze bevindingen concluderen wij dat een hogere dosis paroxetine en andere SSRI's bij depressie niet zinvol is als patiënten na 4 tot 6 weken niet voldoende reageren op een standaarddosering (zie tabel 1). Onafhankelijk van ons onderzoek is dit ook door anderen vastgesteld.⁸ Mogelijke alternatieven voor dosisverhoging zijn 4 tot 6 weken doorbehandelen, of het switchen van antidepressivum.⁵ Afzien van een dosisverhoging voorkomt extra bijwerkingen, en bespaart op macro-niveau kosten.

Met *dose-finding*-onderzoeken waren dosisresponsrelaties voor SSRI's al eerder onderzocht.^{7,28-36} Een recente meta-analyse, gericht op het vinden van de optimale dosering van SSRI's,³⁷ liet een gering maar statistisch significant voordeel zien van hogere doseringen van citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en/of sertraline. Deze hogere doseringen werden vanaf het begin van de behandeling gegeven (4% meer patiënten met een respons; $p = 0,04$). De auteurs konden de resultaten niet toeschrijven aan één van de SSRI's, en beoordeelden het kleine verschil als klinisch irrelevant. Nadere inspectie van deze meta-analyse laat geen voordeel van hogere doseringen paroxetine zien, maar wel een duidelijk grotere uitval vanwege bijwerkingen (16,5% ten opzichte van 9,8% bij standaarddoseringen). Vooralsnog is venlafaxine (een serotonerge en noradrenerge heropnameremmer; SNRI) het enige moderne antidepressivum waarvoor wel een dosisresponsrelatie lijkt te bestaan, ondanks een toename van uitval bij hogere doseringen (met name door bijwerkingen).^{38,39} Opvallend is dat bij duloxetine (een andere SNRI) geen dosisresponsrelatie werd gevonden,^{40,41} en ook geen effect van dosisverhoging bij onvoldoende respons.⁴²

In eerder onderzoek was al vastgesteld dat standaarddoseringen SSRI's reeds een hoge SERT-bezetting gaven.⁴³⁻⁵⁰ Met ons SERT

SPECT-bezettingsonderzoek tijdens dosisverhoging laten wij echter als eerste ondubbelzinnig zien dat de SERT-bezetting ook niet toeneemt bij een verhoging van de dosering SSRI's bij non-responders. Hypothetisch hadden juist de non-responders na zes weken behandeling met een standaarddosering een lagere gemiddelde SERT-bezetting kunnen hebben (bijvoorbeeld door lage PSC door genetische polymorfismen van het cytochroom P450 2D6 subenzym dat paroxetine afbreekt), die door de dosisverhoging werd veranderd. Dit bleek niet het geval.⁵¹

Beperkingen

De kleine groepen patiënten die we randomiseerden vormen een beperking van ons onderzoek. Wij beëindigden ons onderzoek voortijdig vanwege futiliteit; het gevonden verschil in HDRS₁₇-scores was kleiner dan een vooraf berekend noodzakelijk verschil om een daadwerkelijk verschil bij voltooiing van het onderzoek te verwachten. De interim-analyse beschermde patiënten tegen blootstelling aan een interventie waarvan op dat moment bijna zeker was dat die uiteindelijk geen meerwaarde zou hebben. Door het voortijdig staken konden we helaas geen subgroepen identificeren waarin de dosisverhoging wellicht toch effectief was (mogelijk de partiële responders).^{16,17}

Voor de neurobiologische metingen gebruikten wij met [¹²³I]β-CIT geen selectief radioligand voor SERT; deze ligand bindt ook aan dopaminetransporters.⁵² Desondanks is de binding van [¹²³I]β-CIT in de SERT-rijke regio's midbrain en diencephalon geaccepteerd als weergave van de SERT-dichtheid.⁵³ Daarnaast verkleinen de SPECT-scans tijdens randomisatie de kans op een vertekening door de niet-selectieve ligand. Wij onderzochten ook geen secundaire effecten van SSRI's. Er zijn vele adaptieve pre- en postsynaptische effecten van SSRI's bekend.⁵⁴⁻⁵⁸ Vooropgesteld blijft echter dat de klinische effecten in ons en in eerder onderzoek geen effectiviteit van dosisverhoging laten zien.

Ten slotte zullen klinici zich afvragen waarom initieel hogere doseringen van SSRI's effectief zijn gebleken in (sommige) *fixed-dose*, *dose-finding*-onderzoeken bij patiënten met een angststoornis,⁵⁹ en vooral bij de obsessief compulsieve stoornis.^{60,61} Dit intrigerende vraagstuk rechtvaardigt een vergelijkbare aanpak als ons onderzoek.

Dankbetuiging

De auteurs danken de patiënten voor deelname aan het onderzoek en met name de patiënten die bereid waren deel te nemen aan het SPECT-onderzoek. De verwijzende huisartsen en psychiaters in de regio Amsterdam, Abcoude, Hoofddorp en Nieuw Vennep waren onontbeerlijk voor het doen slagen van het onderzoek. Drs. E. Miedema en drs. M.C. ten Doesschate hielpen bij de gegevensverzameling. Drs. M. Haages beheerde het randomisatieprogramma en de blindering.

Literatuur

- 1 Stichting Farmaceutische Kengetallen. Data en feiten 2007. Den Haag, Stichting Farmaceutische Kengetallen.
- 2 Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments. *Can J Psychiatry* 2001;46 S1:38S-58S.
- 3 American Psychiatric Association. Practice guideline for the treat-

- ment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2000;157:1-45.
- 4 Van Marwijk HW, Grundmeijer HG, Bijl D, Van Gelderen MG, De Haan M, Van Weel-Baumgarten EM, et al. NHG-Standaard Depressieve stoornis (eerste herziening). *Huisarts Wet* 2003;46:614-23.
 - 5 Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1836-55.
 - 6 Quitkin FM, Petkova E, McGrath PJ, Taylor B, Beasley C, Stewart J, et al. When should a trial of fluoxetine for major depression be declared failed? *Am J Psychiatry* 2003;160:734-40.
 - 7 Dunner DL, Dunbar GC. Optimal dose regimen for paroxetine. *J Clin Psychiatry* 1992;53 Sl:21-6.
 - 8 Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:387-400.
 - 9 Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: Systematic review. *Br J Psychiatry* 2006;189:309-16.
 - 10 Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Wat te doen als de eerste pil niet werkt? Een Evidence-Based richtlijn voor de biologische behandeling van depressie bij onvoldoende respons op een standaarddosering van een eerste SSRI. Amsterdam, Zorgprogramma Stemningsstoornissen MFO Psychiatrie AMC/De Meren, 2002.
 - 11 Dornseif BE, Dunlop SR, Potvin JH, Wernicke JF. Effect of dose escalation after low-dose fluoxetine therapy. *Psychopharmacol Bull* 1989;25:71-9.
 - 12 Schweizer E, Rickels K, Amsterdam JD, Fox I, Puzzuoli G, Weise C. What constitutes an adequate antidepressant trial for fluoxetine? *J Clin Psychiatry* 1990;51:8-11.
 - 13 Benkert O, Szegedi A, Wetzell H, Staab HJ, Meister W, Philipp M. Dose escalation vs. continued doses of paroxetine and maprotiline: a prospective study in depressed out-patients with inadequate treatment response. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:288-96.
 - 14 Schweizer E, Rynn M, Mandos LA, DeMartini N, Garcia-Espana F, Rickels K. The antidepressant effect of sertraline is not enhanced by dose titration: results from an outpatient clinical trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:137-43.
 - 15 Licht RW, Qvitzau S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment: A randomized study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;161:143-51.
 - 16 Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, Stewart JW, Amsterdam JD, Quitkin FM, et al. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. *Am J Psychiatry* 1994;151:1372-4.
 - 17 Fava M, Alpert J, Nierenberg A, Lagomasino I, Sonawalla S, Tedlow J, et al. Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:379-87.
 - 18 Baker CB, Tweedie R, Duval S, Woods SW. Evidence that the SSRI dose response in treating major depression should be reassessed: a meta-analysis. *Depress Anxiety* 2003;17:1-9.
 - 19 Corruble E, Guelfi JD. Does increasing dose improve efficacy in patients with poor antidepressant response: a review. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:343-8.
 - 20 Bollini P, Pampallona S, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomized clinical trials. *Br J Psychiatry* 1999;174:297-303.
 - 21 Ruhé HG, Booij J, Van Weert HC, Reitsma JB, Franssen EJJ, Michel MC, et al. Evidence why dose-escalation of paroxetine in major depressive disorder is not effective: A 6-week, randomized-controlled trial with assessment of serotonin transporter occupancy. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:999-1010.
 - 22 GlaxoSmithKline. Paxil® Prescribing information and medication guide PXL:47PI (available at http://us.gsk.com/products/assets/us_paxil.pdf). 2008;1-44. Research Triangle Park, North Carolina.
 - 23 First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders Patient Edition (SCID-I/P version 2.0). Nederlandse vertaling: Groenestijn MAC, Akkerhuis GW, Kupka RW, Schneider N, Nolen WA. Lisse, the Netherlands, Swets & Zeitlinger, 1999.
 - 24 Ruhé HG, Dekker JJ, Peen J, Holman R, de Jonghe F. Clinical use of the Hamilton Depression Rating Scale: is increased efficiency possible? A post hoc comparison of Hamilton Depression Rating Scale, Maier and Bech subscales, Clinical Global Impression, and Symptom Checklist-90 scores. *Compr Psychiatry* 2005;46:417-27.
 - 25 Rush AJ, Gullion CM, Basco MR, Jarrett RB, Trivedi MH. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): psychometric properties. *Psychol Med* 1996;26:477-86.
 - 26 De Win MM, Habraken JB, Reneman L, Van den Brink W, Den Heeten GJ, Booij J. Validation of [¹²³I]β-CIT SPECT to assess serotonin transporters in vivo in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover study with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:996-1005.
 - 27 O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979;35:549-56.
 - 28 Montgomery SA, Pedersen V, Tanghøj P, Rasmussen C, Rioux P. The optimal dosing regimen for citalopram--a meta-analysis of nine placebo-controlled studies. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9 S1:35-40.
 - 29 Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002;63:331-6.
 - 30 Bech P, Andersen HF, Wade A. Effective dose of escitalopram in moderate versus severe DSM-IV major depression. *Pharmacopsychiatry* 2006;39:128-34.
 - 31 Wernicke JF, Dunlop SR, Dornseif BE, Zerbe RL. Fixed-dose fluoxetine therapy for depression. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:164-8.
 - 32 Wernicke JF, Dunlop SR, Dornseif BE, Bosomworth JC, Humbert M. Low-dose fluoxetine therapy for depression. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:183-8.
 - 33 Walczak DD, Apter JT, Halikas JA, Borison RL, Carman JS, Post GL, et al. The oral dose-effect relationship for fluvoxamine: a fixed-dose comparison against placebo in depressed outpatients. *Ann Clin Psychiatry* 1996;8:139-51.
 - 34 Amin M, Lehmann H, Mirmiran J. A double-blind, placebo-controlled dose-finding study with sertraline. *Psychopharmacol Bull* 1989;25:164-7.
 - 35 Fabre LF, Abuzzahab FS, Amin M, Claghorn JL, Mendels J, Petrie WM, et al. Sertraline safety and efficacy in major depression: a double-blind fixed-dose comparison with placebo. *Biol Psychiatry* 1995;38:592-602.
 - 36 Guy W, Manov G, Wilson WH. Double-blind dose determination study of a new antidepressant Sertraline. *Drug Development Research* 1986;9:267-72.
 - 37 Papakostas GI, Charles D, Fava M. Are typical starting doses of the selective serotonin reuptake inhibitors sub-optimal? A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies in major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2007;1:8.
 - 38 Thase ME, Shelton RC, Khan A. Treatment with venlafaxine extended release after SSRI nonresponse or intolerance: a randomized comparison of standard- and higher-dosing strategies. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:250-8.
 - 39 Rudolph RL, Fabre LF, Feighner JP, Rickels K, Entsuah R, Derivan AT. A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59:116-22.
 - 40 Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I et al. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:457-70.
 - 41 Takano A, Suzuki K, Kosaka J, Ota M, Nozaki S, Ikoma Y, et al. A dose-finding study of duloxetine based on serotonin transporter occupancy. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;185:395-9.

- 42 Kornstein SG, Dunner DL, Meyers AL, Whitmyer VG, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM, et al. A randomized, double-blind study of increasing or maintaining duloxetine dose in patients without remission of major depressive disorder after initial duloxetine therapy. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1383-92.
- 43 Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, Hussey D, Carella A, Potter WZ, et al. Serotonin Transporter Occupancy of Five Selective Serotonin Reuptake Inhibitors at Different Doses: An [¹¹C]DASB Positron Emission Tomography Study. *Am J Psychiatry* 2004;161:826-35.
- 44 Meyer JH. Imaging the serotonin transporter during major depressive disorder and antidepressant treatment. *J Psychiatry Neurosci* 2007;32:86-102.
- 45 Kent JM, Coplan JD, Lombardo I, Hwang DR, Huang Y, Mawlawi O, et al. Occupancy of brain serotonin transporters during treatment with paroxetine in patients with social phobia: a positron emission tomography study with [¹¹C]McN 5652. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;164:341-8.
- 46 Meyer JH, Wilson AA, Ginovart N, Goulding V, Hussey D, Hood K, et al. Occupancy of serotonin transporters by paroxetine and citalopram during treatment of depression: a [¹¹C]DASB PET imaging study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1843-9.
- 47 Parsey RV, Kent JM, Oquendo MA, Richards MC, Prapat M, Cooper TB, et al. Acute occupancy of brain serotonin transporter by sertraline as measured by [¹¹C]DASB and positron emission tomography. *Biol Psychiatry* 2006;59:821-8.
- 48 Suhara T, Takano A, Sudo Y, Ichimiya T, Inoue M, Yasuno F, et al. High levels of serotonin transporter occupancy with low-dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:386-91.
- 49 Catafau AM, Perez V, Plaza P, Pascual JC, Bullich S, Suarez M, et al. Serotonin transporter occupancy induced by paroxetine in patients with major depression disorder: a [¹²³I]-ADAM SPECT study. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;189:145-53.
- 50 Herold N, Uebelhack K, Franke L, Amthauer H, Luedemann L, Bruhn H, et al. Imaging of serotonin transporters and its blockade by citalopram in patients with major depression using a novel SPECT ligand [¹²³I]-ADAM. *J Neural Transm* 2006;113:659-70.
- 51 Ruhé HG, Ooteman W, Booij J, Michel MC, Moeton M, Baas F, et al. Serotonin transporter gene promoter polymorphisms modify the association between paroxetine serotonin transporter occupancy and clinical response in major depressive disorder. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19:67-76.
- 52 Neumeyer JL, Tamagnan G, Wang S, Gao Y, Milius RA, Kula NS, et al. N-substituted analogs of 2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4'-iodophenyl)tropane (beta-CIT) with selective affinity to dopamine or serotonin transporters in rat forebrain. *J Med Chem* 1996;39:543-8.
- 53 Laruelle M, Baldwin RM, Malison RT, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, al-Tikriti MS et al. SPECT imaging of dopamine and serotonin transporters with [¹²³I]beta-CIT: pharmacological characterization of brain uptake in nonhuman primates. *Synapse* 1993;13:295-309.
- 54 Blier P, De Montigny C. Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci* 1994;15:220-6.
- 55 Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:73-83.
- 56 Benmansour S, Cecchi M, Morilak DA, Gerhardt GA, Javors MA, Gould GG, et al. Effects of chronic antidepressant treatments on serotonin transporter function, density, and mRNA level. *J Neurosci* 1999;19:10494-501.
- 57 Djavadian RL. Serotonin and neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus of adult mammals. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2004;64:189-200.
- 58 Davidson C, Stamford JA. Effect of chronic paroxetine treatment on 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} autoreceptors in rat dorsal raphe nucleus. *Neurochem Int* 2000;36:91-6.
- 59 Van der Velde V (red). Richtlijn voor de multidisciplinaire diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen cliënten met een angststoornis. Utrecht: Trimbos-instituut, 2003; in opdracht van de Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ.
- 60 Denys D. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2006;29:553-84, xi.
- 61 Ninan PT, Koran LM, Kiev A, Davidson JR, Rasmussen SA, Zajecka JM, et al. High-dose sertraline strategy for nonresponders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: a multicenter double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 2006;67:15-22.

Beschouwing

Is catastroferen wel zo'n belangrijke risicofactor voor chronische pijn?

Jan Mens

Inleiding

Onlangs verscheen in dit tijdschrift een commentaar van Evers en medewerkers over de rol van catastroferen bij chronische pijn.¹ De auteurs schreven het stuk naar aanleiding van een observatieonderzoek van Reilingh en medewerkers, die stelden dat (hoog) catastroferen verband houdt met het slechte beloop van chronische schouderpijn.² De strekking van Evers' commentaar was dat het bij de behandeling van chronische pijn nuttig is om na te gaan of de patiënt catastrofeert en als dat het geval blijkt, dat catastroferen gericht te behandelen met bijvoorbeeld *graded expo-*

sure. Ik vraag me af of deze stellingname gerechtvaardigd is.

In de revalidatie van patiënten met chronische pijn gebruikt men de term 'catastroferen' om aan te geven dat de patiënt een (te) sombere kijk op zijn prognose heeft.³ In 2000 waren Vlaeyen en medewerkers de eersten in Nederland die suggereerden dat catastroferen en bewegingsangst het herstel van chronische pijn in de weg kunnen staan.^{4,5} Het was indertijd een eye-opener. Picavet en medewerkers zagen twee jaar later in een bevolkingsonderzoek een verband tussen catastroferen en bewegingsangst enerzijds en de frequentie van rugpijn zes maanden later.⁶ Het verband was