

Is herziening nodig van de richtlijn angststoornissen voor wat betreft de obsessieve compulsieve stoornis?

W.J.B. VAN INGEN SCHENAU, P.W. WISMAN

ACHTERGROND In december 2003 is de Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen gepubliceerd. Het is de vraag of de richtlijn voor het onderdeel obsessieve compulsieve stoornis nog up-to-date is.

DOEL Inzicht krijgen in wat de literatuur toevoegt aan de behandeling van de obsessieve compulsieve stoornis sinds de publicatie van de multidisciplinaire richtlijn angststoornissen in december 2003.

METHODE Descriptief literatuuronderzoek met behulp van Medline, met de zoektermen 'obsessive-compulsive disorder' in combinatie met 'therapy'. Het onderzoek beperkt zich tot randomized controlled trials vanaf 1 december 2003 tot 1 januari 2006.

RESULTATEN De nieuwe serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) mirtazapine en venlafaxine lijken effectief, maar replicatieonderzoeken zijn nodig. De combinatie van gedragstherapie en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) is effectief. Cognitieve therapie lijkt op langere termijn nog effectief. In geval van refractaire obsessieve compulsieve stoornis lijkt additie van een SSRI, een SNRI of een atypisch antipsychoticum aan een reeds voorgeschreven SSRI effectief. Atypische antipsychotica lijken effectief bij obsessies.

CONCLUSIE SNRI's kunnen een alternatief voor SSRI's vormen. Gedragstherapie moet een sterkere voorkeur krijgen als eerste keus van behandeling. Voor valide resultaten uit de augmentatieonderzoeken is meer onderzoek nodig. Er zijn redelijke argumenten om de richtlijn angststoornissen voor wat betreft de obsessieve compulsieve stoornis aan te passen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)5, 315-325]

TREFWOORDEN Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen, obsessieve compulsieve stoornis, therapie

De obsessieve compulsieve stoornis (OCS) is een ernstige, invaliderende ziekte. Tot in het midden van de twintigste eeuw waren er geen effectieve behandelmethoden voorhanden (Hoogduin & Schaap 1993). Door de stormachtige ontwikkeling van de cognitieve therapie (CT), gedragstherapie via exposure in vivo in combinatie met responspreventie (ERP) en farmacotherapie in de tweede helft

van de twintigste eeuw, verbeterde de prognose van OCS aanzienlijk. ERP heeft bij drie kwart van de patiënten effect op de dwanghandelingen (Van Balkom & Van Vliet 2002). Farmacotherapeutisch reageert gemiddeld 50% van de patiënten op antidepressiva als clomipramine, fluoxetine en fluvoxamine (Van Balkom & Van Vliet 2002).

In december 2003 werd de multidisciplinaire

richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een angststoornis gepubliceerd (hierna: richtlijn angststoornissen) (Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ 2003). Figuur 1 laat zien hoe er volgens de richtlijn gehandeld moet worden. De onderzoeksvraag van dit artikel is of uitkomsten van *randomized controlled trials* (RCT's) na publicatie van de richtlijn angststoornissen herziening van de richtlijn angststoornissen noodzakelijk maken voor wat betreft de obsessieve compulsieve stoornis. Het literatuuronderzoek van de richtlijn baseert zich namelijk op 75 artikelen, waarvan 11 artikelen zijn verschenen in 1990 of daarvoor, 57 artikelen in de jaren negentig en 7 artikelen in 2000 en 2001. Tus-

sen de afronding van het literatuuronderzoek en het verschijnen van de richtlijn bevindt zich een 'publicatiedelay' van ruim 2 jaar. Daarnaast wordt in dit artikel ingegaan op de 'houdbaarheidsdatum' van een richtlijn en wat die voor consequenties heeft voor het handelen in de medische praktijk.

METHODE

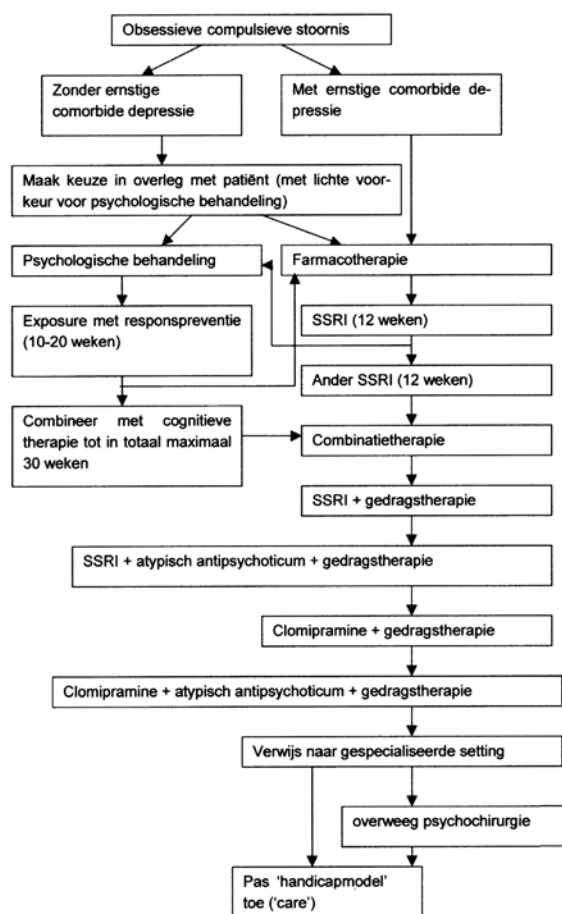
Via Medline is een literatuuronderzoek uitgevoerd met de zoektermen 'obsessive-compulsive disorder' in combinatie met 'therapy'. Het onderzoek beperkt zich tot RCT's uitgevoerd bij volwassenen in de periode 1 december 2003 tot 1 januari 2006. De effectgroottes van de onderzoeken werden berekend op basis van de gemiddelden en standaarddeviaties. Als meer dan één maat werd gebruikt, werd, waar nodig, het gemiddelde van de effectgroottes berekend, zodat één onderzoek één effectgrootte heeft.

RESULTATEN

Van de 36 artikelen die onder het publicatietype RCT werden gevonden, bleken 22 RCT's bruikbaar in de zin dat het om echte therapeutische interventies ging (zie tabel 1). De 14 geëxcludeerde onderzoeken gingen over standaardcriteria voor terugval, nicotineafhankelijkheid, eetstoornis, mentale walging na seksueel misbruik, therapiekeuze, pathofysiologie van OCS, agressie, andere angststoornissen, tics, manipulatie van verantwoordelijkheden, stimuleren van patiënten die gedragstherapie weigeren, het verloop van de OCS, alexithymie en *deep brain stimulation* (niet-dubbelblind).

Behandelonderzoeken met één antidepressivum Eén onderzoek (Kamijima e.a. 2004, n = 188, onderzoeksduur 12 weken) van paroxetine (n = 94) versus placebo (n = 94) geeft aan dat deze serotonineheropnameremmer (SSRI) een effectieve behandeling is en dat het middel goed wordt verdragen. In het onderzoek wordt gestart met

FIGUUR 1 Beslisboom obsessieve compulsieve stoornis(OCS)



SSRI = selectieve serotonineheropnameremmer

een dosis van 20 mg paroxetine per dag om per week 10 mg opgehoogd te worden tot 40 mg per dag. Dat blijkt een effectieve dosis te zijn en als patiënten onvoldoende reageren, dan blijkt een verhoging tot 50 mg per dag nog therapeutische meerwaarde te hebben. Door selectieve uitval verschilden de groepen voor wat betreft ernst van comorbide klachten. Met behulp van covariantieanalyse werd dit gecorrigeerd.

In een tweefasenonderzoek van Koran e.a. (2005b; n = 30, onderzoeksduur 19 weken) kregen alle 30 participanten de serotonine-noradrenalinerepnameremmer (SNRI) mirtazapine gedurende 12 weken om responders te identificeren. Gestart werd met een dosering van 30 mg/dag en eventueel verhoogd tot 60 mg/dag. De responders namen vervolgens deel aan een 7 weken durend gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek, om te onderzoeken of de verbetering van de responders in fase 1 een placebo-effect was of een echt medicijneffect. Mirtazapine bleek significant effectiever te zijn dan placebo en blijkt een effectief middel voor OCs. Gezien het beperkte aantal patiënten in het onderzoek pleiten de auteurs ervoor dubbelblinde, placebogecontroleerde replicatieonderzoeken te doen met grotere aantallen patiënten.

Behandelonderzoeken van gedragstherapie in combinatie met SSRI's In het onderzoek van Tenneij e.a. (2005, n = 96, onderzoeksduur fase 1: 3 maanden, fase 2: 6 maanden) werden 96 participanten die in fase 1 goed reageerden op antidepressieve medicatie (venlafaxine of paroxetine), gerandomiseerd ingedeeld in een combinatiegroep (cognitieve gedragstherapie (CGT) + antidepressivum) en een groep die alleen het antidepressivum kreeg. De patiënten kregen een vaste dosis venlafaxine van 150 mg/dag of paroxetine van 60 mg/dag. Het blijkt dat additie van gedragstherapie aan reeds ingezette antidepressieve medicatie een gunstig effect heeft op de klachten, en de gunstige werking is des te sterker als de gedragstherapie wordt ingezet direct nadat de medicatie een positief effect laat zien. Beper-

kingen van het onderzoek zijn dat de uitval in de combinatiegroep 30% was en in de medicatiegroep 6%, dat patiënten met comorbide depressie werden uitgesloten en dat de resultaten van het onderzoek alleen opgaan voor responders op de antidepressieve medicatie. Verder waren bij de beoordeling van de psychometrische resultaten verschillende beoordelaars betrokken, waardoor de interbeoordelaarsovereenstemming onder druk kwam te staan.

Gedragstherapie versus SSRI Nakatani e.a. (2005; n = 31, onderzoeksduur 12 weken) onderzochten gedragstherapie versus fluvoxamine versus placebo. Zowel gedragstherapie als fluvoxamine blijken effectiever dan placebo te zijn, waarbij gedragstherapie weer effectiever is dan fluvoxamine.

SSRI versus SNRI Eén onderzoek (Denys e.a. 2003; n = 150, onderzoeksduur 12 weken) vergelijkt de SSRI paroxetine in een dosering van maximaal 60 mg/dag dubbelblind met de SNRI venlafaxine in een dosering van maximaal 300 mg/dag. De resultaten geven aan dat geen significante verschillen werden gevonden tussen venlafaxine en paroxetine. Venlafaxine is veilig en wordt goed verdragen. Een beperking is dat er geen placebogroep was. Daarvan is afgezien vanwege ethische bezwaren, maar ook omdat het effect van paroxetine in vergelijking met placebo uit andere onderzoeken redelijk bekend is.

Combinatie van clomipramine met gedragstherapie In het onderzoek van Foa e.a. (2005; n = 149, onderzoeksduur 12 weken) is gedragstherapie via exposure in vivo in combinatie met responspreventie (ERP) vergeleken met gedragstherapie in combinatie met het tricyclisch antidepressivum (TCA) clomipramine en met clomipramine als monotherapie. Clomipramine is gegeven in een maximale dosis van 250 mg/dag. Zowel clomipramine, gedragstherapie als de combinatie van beide zijn effectief. De combinatie gedragstherapie en clomipramine en alleen gedragstherapie blij-

TABEL 1		Randomized controlled trials naar therapeutische interventies bij de obsessieve compulsieve stoornis				
Onderzoek	n	Interventie	Duur	Conclusie	Placebo	Effectgrootte
Bystritsky e.a. 2004	26	Refractaire OCS SSRI + placebo (n = 13) SSRI + olanzapine (n = 13)	6 weken	olanzapine > placebo	ja	0,78
Crockett e.a. 2004	37	sertraline + placebo (n = 17) sertraline + clonazepam (n = 20)	12 weken	clonazepam = placebo	ja	0,22
Denys e.a. 2003	150	venlafaxine (n = 75) paroxetine (n = 75)	12 weken	venlafaxine = paroxetine	nee	0,18
Denys e.a. 2004a	40	Refractaire OCS SSRI + placebo (n = 20) SSRI + quetiapine (n = 20)	8 weken	quetiapine > placebo	ja	1,17
Denys e.a. 2004b	43	Refractaire OCS venlafaxine i.p.v. paroxetine paroxetine i.p.v. venlafaxine	Fase 1: 12 weken Fase 2: 4 weken Fase 3: 12 weken	succes bij 42% paroxetine > venlafaxine	nee	paroxetine naar venlafaxine 1,07 venlafaxine naar paroxetine 0,25
Erzegovesi e.a. 2005	45	Refractaire OCS fluvoxamine + placebo (n = 19) fluvoxamine + risperidon (n = 20)	Fase 1: 12 weken Fase 2: 6 weken	risperidon > placebo	ja	0,81
Fineberg e.a. 2005	22	Refractaire OCS SSRI + placebo (n = 10) SSRI + quetiapine (n = 11)	16 weken	quetiapine = placebo	ja	0,22
Foa e.a. 2005	149	ERP (n = 37) ERP + clomipramine (n = 33) clomipramine (n = 47) placebo (n = 32)	Fase 1: 4 weken Fase 2: 8 weken	combinatie = ERP > clomipramine	ja	Clomipramine 0,65 ERP 1,77 ERP + clomipramine 1,73
Fux e.a. 2004	11	EPA	6 weken placebo 6 weken EPA	EPA = placebo	ja	0,18
Hollander e.a. 2003	16	Refractaire OCS SSRI + placebo (n = 6) SSRI + risperidon (n = 10)	8 weken	risperidon = placebo	ja	0,63
Kamijima e.a. 2004	188	paroxetine (n = 94) placebo (n = 94)	12 weken	paroxetine > placebo	ja	0,49
Koran e.a. 2005a	23	Refractaire OCS morfine vs. placebo	7 weken cross-overtrial	morfine > placebo	ja	0,50
Koran e.a. 2005b	30	Fase 1: mirtazapine (n = 30) Fase 2: mirtazapine (n = 7) placebo (n = 8)	Fase 1: 12 weken Fase 2: 7 weken	mirtazapine > placebo	ja	1,36
Li e.a. 2005	16	Refractaire OCS SSRI + placebo SSRI + haloperidol SSRI + risperidon	9 weken cross-overtrial	effect op obsessies haloperidol = risperidon > placebo	ja	risperidon 2,02 haloperidol 2,34
Nakatani e.a. 2005	31	CGT (n = 10) fluvoxamine (n = 10) placebo (n = 8)	12 weken	CGT > fluvoxamine > placebo	ja	CGT 2,98 fluvoxamine 1,10
O'Connor e.a. 2005	44	ERP (n = 12) CAM (n = 16) IBA (n = 12)	20 weken	ERP = CAM = IBA	nee	0,19

TABEL 1 Randomized controlled trials naar therapeutische interventies bij de obsessieve compulsieve stoornis (vervolg)						
Onderzoek	n	Interventie	Duur	Conclusie	Placebo	Effectgrootte
Van Oppen e.a. 2005	122	CT-groep (n = 32) ERP-groep (n = 31) CTG/fluvoxaminegroep (n = 39)	16 weken	alle groepen zijn effectief	nee	pretest-posttest CT 1,03 ERP 0,81 CTG/fluvo 1,20 Follow-up CT 1,10 ERP 0,95
Pallanti e.a. 2004	49	Refractaire OCS citalopram + placebo (n = 28) citalopram + mirtazapine (n = 21)	12 weken	citalopram + mirtazapine > citalopram + placebo	ja	Na 6 weken 1,31 Na 12 weken 0,14
Rufer e.a. 2005	30	CGT + placebo (n = 11) CGT + fluvoxamine (n = 19)	9 weken follow-up: 7 jaar	CGT = CGT + fluvoxamine bij 45% succesvol	ja	0,58
Shapira e.a. 2004	44	Refractaire OCS fluoxetine + placebo (n = 22) fluoxetine + olanzapine (n = 22)	6 weken	olanzapine = placebo	ja	0,30
Simpson e.a. 2004	46	ERP (n = 18) clomipramine (n = 11) ERP + clomipramine (n = 15) pilplacebo (n = 2)	Fase 1: 12 weken Fase 2: 12 weken	recidiefkans na stoppen van de behandeling: ERP = ERP + clomipramine < clomipramine	ja	ERP vs. clomipramine 1,01 ERP + clomipramine vs. clomipramine 0,85
Tenneij e.a. 2005	96	Fase 1: medicatie (venlafaxine of paroxetine) Fase 2: CTG + medicatie (n = 34) medicatie (n = 46)	Fase 1: 3 maanden Fase 2: 6 maanden	CTG + medicatie > medicatie	nee	0,43

CAM = cognitive appraisal model; CGT = cognitieve gedragstherapie; CT = cognitieve therapie; EPA = eicosapentaeenzuur; ERP = exposure met responspreventie; IBA = inference-based approach; OCS = obsessieve compulsieve stoornis; SSRI = selectieve serotonineheropnameremmer

ken effectiever dan clomipramine als monotherapie. Een beperking van het onderzoek is dat de data van de uitvallers niet werden verzameld.

In fase 1 van het onderzoek van Simpson e.a. (2004, n = 46, onderzoeksduur 24 weken) werden 122 participanten gerandomiseerd ingedeeld in 4 behandelgroepen, te weten: ERP, ERP en clomipramine, alleen clomipramine en pilplacebo. De dosering clomipramine bedroeg maximaal 250 mg/dag. Na 12 weken werden de behandelingen gestopt en gingen de 46 responders over naar de 12 weken durende fase 2, waarin de recidiefkans werd onderzocht. Het blijkt dat de recidiefkans bij de deelnemers die ERP dan wel de combinatie ERP/clomipramine kregen, minder was dan bij de deelnemers die alleen clomipramine kregen. Een beperking van het onderzoek is het feit dat de deelnemers wisten dat de behandeling gestopt was, zodat

er sprake kan zijn van 'verwachtingsbias'.

Augmentatie met een ander SSRI of SNRI bij refractaire OCS De deelnemers in het onderzoek van Pallanti e.a. (2004, n = 49, onderzoeksduur 12 weken) werden gerandomiseerd ingedeeld in een citalopramgroep (citalopram + placebo) en een combinatiegroep (citalopram + mirtazapine). De dosering citalopram bedroeg 20 tot 80 mg/dag en de dosering mirtazapine bedroeg 15 tot 30 mg/dag. Augmentatie van citalopram met de SNRI mirtazapine heeft meerwaarde voor wat het effect betreft. Door de augmentatie van citalopram met mirtazapine treedt een snellere verbetering van de klachten op en zijn er minder bijwerkingen. De auteurs geven aan dat meerdere dubbelblind, placebogecontroleerde onderzoeken nodig zijn om deze bevindingen te bevestigen.

Overstappen op een ander antidepressivum bij refractaire OCS Bij het onderzoek van Denys e.a. (2004b; n = 150, onderzoeksduur 24 weken) gaat het om een overstappen op een ander antidepressivum. Honderdvijftig patiënten met OCS werden gerandomiseerd ingedeeld in een paroxetinegroep (n = 75, dosering maximaal 60 mg) en een venlafaxinegroep (n = 75, dosering maximaal 300 mg). Na 12 weken bleken er 43 non-responders op hun antidepressivum te zijn. Gedurende 4 weken werd de medicatie van deze non-responders uitgesloten, waarna gedurende 12 weken de 16 non-responders op paroxetine op venlafaxine werden gezet en de 27 non-responders op venlafaxine op paroxetine. Uit de resultaten komt naar voren dat 42% baat heeft bij deze switch en dat paroxetine significant effectiever is dan venlafaxine bij de non-responders. In verband met ethische overwegingen was er geen placebogroep.

Augmentatie met een antipsychoticum van een SSRI bij refractaire OCS In fase 1 van het onderzoek van Erzegovesi e.a. (2005; n = 45, onderzoeksduur 18 weken) kregen 45 patiënten een monotherapie met fluvoxamine in een dosering van 50 tot maximaal 300 mg/dag. Na deze fase van 12 weken werden de deelnemers ingedeeld in een groep responders en een groep non-responders. Vervolgens volgde een fase van 6 weken, waarin de deelnemers gerandomiseerd op placebo of risperidon in een dosering van 0,5 mg/dag werden gezet. De additie van risperidon aan fluvoxamine is effectief bij de non-responders en niet effectief bij de responders. Dit onderzoek suggereert dat zelfs lage doses risperidon (0,5 mg/dag) effectief zijn bij OCS-patiënten die aanvankelijk niet reageren op een standaardbehandeling met fluvoxamine. Prospectieve onderzoeken zijn nodig om te onderzoeken welke specifieke subtypes van OCS zouden kunnen profiteren van deze additiebehandelingen.

Het onderzoek van Hollander e.a. (2003; n = 16, onderzoeksduur 8 weken) suggereert eveneens het gunstige effect van augmentatie met risperidon van een SSRI. De dosering van risperidon be-

droeg 0,5 mg tot maximaal 3 mg/dag. In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek werden de deelnemers ingedeeld in een placebogroep en een risperidongroep. De resultaten geven aan dat 4 van de deelnemers aan de risperidongroep (n = 10) > 25% reductie hadden op de Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) en niemand uit de placebogroep. Statistische significantie werd echter niet bereikt (p = 0,115) gezien het beperkte aantal deelnemers. Replicatieonderzoeken met grotere aantallen participanten zijn daarom nodig.

In een onderzoek van Li e.a. (2005; n = 16, onderzoeksduur 9 weken) is de reden om aan een SSRI een antipsychoticum toe te voegen, dat dit vooral van nut is voor OCS-patiënten die overwegend lijden aan obsessies. De doseringen van de SSRI's bedroegen maximaal 40 mg/dag voor fluoxetine of paroxetine, maximaal 200 mg/dag voor fluvoxamine en 100 mg/dag voor sertraline. Na 12 weken behandeling met een SSRI, participeerden de deelnemers in een *cross-overtrial*. De 16 deelnemers kregen in wisselende volgorde additie van risperidon (1 mg/dag), haloperidol (2 mg/dag) en placebo aan de SSRI-medicatie. Zowel risperidon als haloperidol verminderden significant de obsessieve gedachten. Haloperidol, en in mindere mate risperidon, hadden eveneens een gunstig effect op de dwanghandelingen, maar de resultaten waren niet statistisch significant. Beperkingen van dit onderzoek zijn zowel het geringe aantal deelnemers als de beperkte onderzoeksduur.

Additie van quetiapine in een dosering van maximaal 300 mg/dag aan een SSRI heeft in één placebogecontroleerd onderzoek een gunstig effect op de klachten (Denys e.a. 2004a; n = 40, onderzoeksduur 8 weken). Als antidepressiva werden de volgende medicijnen gebruikt: citalopram (40 tot maximaal 60 mg/dag), paroxetine (20 tot maximaal 60 mg/dag), fluvoxamine (50 tot maximaal 200 mg/dag), venlafaxine (300 mg/dag), fluoxetine (20 tot maximaal 60 mg/dag) en clomipramine (75 mg/dag). De vraag doet zich hierbij voor of quetiapine echt een primair anti-obsessief-compulsief effect heeft of alleen een algemeen anxiolytisch effect. In een ander placebogecontroleerd onderzoek (Fine-

berg e.a. 2005; n = 22, onderzoeksduur 16 weken) van additie van quetiapine aan een SSRI blijkt het effect niet statistisch significant te zijn. Beperkingen zijn het aantal deelnemers en de korte onderzoeksduur. De doseringen van de medicatie bedroegen voor quetiapine 25 tot maximaal 400 mg/dag en voor de SSRI's paroxetine 60, 50 of 40 mg/dag, sertraline 75 of 200 mg/dag en citalopram 60 of 80 mg/dag.

Augmentatie met olanzapine (20 mg/dag) van een SSRI blijkt effectief te zijn en wordt goed verdragen bij de kortetermijnbehandeling (Bystritsky e.a. 2004; n = 26, onderzoeksduur 6 weken). De doseringen voor de SSRI's bedroegen voor fluoxetine 40-120 mg/dag, paroxetine 60-100 mg/dag, sertraline 200 mg/dag en clomipramine 200 en 250 mg/dag. Om tot een valide effectmeting te komen zijn grotere onderzoeksgroepen nodig en een langere duur van het onderzoek. In het onderzoek van Shapira e.a. blijkt de augmentatie met olanzapine 5-10 mg/dag van fluoxetine 20-40 mg/dag echter geen meerwaarde te hebben (Shapira e.a. 2004; n = 44, onderzoeksduur 6 weken).

RCT met follow-up Bij een follow-up van 7 jaar na behandeling met CGT met of zonder fluvoxamine in een dosering van 250 tot 300 mg/dag (Rufer e.a. 2005; n = 30, onderzoeksduur 9 weken met een follow-up van 7 jaar) bleven de verbeteringen stabiel bij 45% van de patiënten. Wel bleken de patiënten tijdens de follow-up psychotherapie en/of medicatie nodig te hebben. Dit suggereert dat OCS-patiënten, om hun verbeteringen vast te houden, blijvende therapeutische ondersteuning nodig hebben. Methodologische problemen – gezien de lange follow-up en het aantal uitvallers voor de follow-up (n = 7) – beïnvloedden de resultaten, maar aan de andere kant bestonden er tussen de psychometrische en sociodemografische variabelen van de follow-updeelnemers en die van de uitvallers geen significante verschillen. Bovendien bedroeg de participatiescore 81%, wat de resultaten betrouwbaarder maakte.

In het onderzoek van Van Oppen e.a. (2005; n = 122, onderzoeksduur 16 weken met een follow-

up van 5 jaar, waarbij n = 102), voor zover bekend het eerste onderzoek naar de langetermijneffecten van cognitieve therapie (CT) bij OCS, werden de participanten gerandomiseerd ingedeeld in een CT-groep, ERP-groep en CGT-fluvoxaminegroep. In alle groepen namen de OCS-klachten aanzienlijk af, respectievelijk bij 78%, 67% en 74% van de deelnemers. Het blijkt dat CT op een termijn van 5 jaar nog effectief is. De resultaten suggereren dat op de lange termijn het 'surpluseffect' van de combinatietherapie CGT en fluvoxamine niet meer aanwezig is. Bij dit onderzoek is een aantal kanttekeningen te plaatsen. Zo is niet duidelijk wat voor effect tussentijdse therapieën gedurende die 5 jaar hebben gehad. Het blijkt dat 63% van de deelnemers nog enige vorm van farmacologische of psychologische behandeling heeft gekregen. De vraag is dan ook of het eindresultaat uitsluitend het gevolg is van de behandeling van 5 jaar geleden of mede het gevolg is van de tussentijdse behandelingen. Verder was er geen placebogroep. Het bezwaar hiertegen is van ethische aard: het is niet aanvaardbaar een groep patiënten gedurende een periode van 5 jaar een effectieve behandeling voor hun ziekte te onthouden.

Overige onderzoeken Omdat omega-3-vetzuren effectief zijn bij depressie, is onderzocht of deze vetzuren eveneens effectief zijn bij OCS (Fux e.a. 2004; n = 11, onderzoeksduur 12 weken). In een placebogecontroleerde cross-overtrial blijkt behandeling met de component EPA (eicosapentaenzuur) niet effectief te zijn. Een mogelijke verklaring is dat de dosis EPA te laag was.

In een onderzoek van Koran e.a. (2005a; n = 23, onderzoeksduur 7 weken) blijkt morfine de symptomen bij refractaire OCS te verminderen. Verder onderzoek is nodig.

Additie van de benzodiazepine clonazepam aan sertraline geeft geen significante verbetering van de klachten in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek van Crockett e.a. (2004; n = 37, onderzoeksduur 12 weken). De hoge uitval van 48% kon door de auteurs niet verklaard worden.

In een onderzoek van O'Connor e.a. (2005; n = 44, onderzoeksduur 20 weken) is het in twijfel trekken van de intrusies en obsessies het uitgangspunt van de therapie, *inference-based approach* (IBA) genoemd. De 44 deelnemers waren gerandomiseerd verdeeld over een ERP-groep, een CAM-groep (*cognitive appraisal model*) en een IBA-groep. Bij alle groepen namen de OCS-klachten af. Bij de 26 patiënten die deelnamen aan de follow-up van 6 maanden waren aan het eind van de follow-up de klachten zelfs nog meer afgenomen. Vooral patiënten met obsessieve gedachten hebben baat bij IBA. Een beperking van dit onderzoek is het kleine aantal deelnemers.

DISCUSSIE

Een algemeen kritiekpunt betreft het feit dat één zwaluw nog geen zomer maakt. Nieuwe wetenschappelijke uitkomsten winnen sterk aan belang wanneer zij door volgend onderzoek gerepliceerd worden. Een ander algemeen punt betreft de neiging om de resultaten die gevonden zijn voor een farmacon van een groep, zoals mirtazapine als SNRI, paroxetine als SSRI, clomipramine als TCA en risperidon als een atypisch antipsychoticum, geldig te maken voor deze groep als geheel. Te weinig is echter aangetoond dat eigenschappen binnen een dergelijke groep universeel opgaan voor alle ertoe behorende middelen op basis van de gemeenschappelijke eigenschappen die de groep bepalen. Er is bijvoorbeeld nooit een causaal verband gevonden tussen de tricyclische structuur van de TCA's en hun farmacologische werking. Andere genoemde kritiekpunten betreffen de te korte perioden van onderzoek met follow-up. Daarnaast is de validiteit en toepasbaarheid in de praktijk van de beschreven artikelen getoetst aan de hand van de criteria voor het beoordelen van een RCT (*Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling 2002*).

Beoordelen we op grond van bovenstaande de genoemde artikelen en houden we rekening met de beperkingen van de betreffende onderzoeken, dan is een aantal uitspraken te doen. Bevestigd wordt dat de SSRI's een belangrijke plaats inne-

men bij de behandeling van OCS, maar de SNRI's kunnen in bepaalde gevallen een alternatief vormen, gezien de positieve resultaten van deze geneesmiddelen in een aantal onderzoeken (Denys e.a. 2004b; Denys e.a. 2003; Koran e.a. 2005b; Pallanti e.a. 2004), zij het dat nog meerdere replicatieonderzoeken nodig zijn om valide uitspraken te doen.

De richtlijn spreekt slechts een lichte voorkeur uit voor cognitieve gedragstherapie, maar gezien de suggestieve resultaten (Foa e.a. 2005; Nakatani e.a. 2005; Van Oppen e.a. 2005; Rufer e.a. 2005; Tenneij e.a. 2005), waarbij CGT in twee onderzoeken (Foa e.a. 2005; Nakatani e.a. 2005) effectiever is dan medicatie, kan aan deze uitspraak getornd worden, te meer daar de effectgroottes van de gedragstherapieën redelijk positief zijn, respectievelijk 1,77; 2,98; 0,58; 1,06; en 0,43.

Meldt de richtlijn dat de langetermijneffecten van cognitieve therapie niet zijn onderzocht, uit het onderzoek van Van Oppen e.a. (2005) komt naar voren dat cognitieve therapie ook na een follow-up van 5 jaar nog effectief lijkt te zijn bij OCS (significant en effectgrootte 1,03). Een beperking hierbij is of dit effect het gevolg is van de oorspronkelijke behandeling of van therapieën die gedurende de follow-up van 5 jaar zijn gegeven.

De richtlijn gaat nog uit van een dosering van risperidon van 2 tot 3 mg, maar uit een onderzoek van Erzegovesi e.a. uit 2005 blijkt dat zelfs lagere doseringen tot 0,5 mg nog effectief zijn als augmentatie van een SSRI. De grootte van het effect bedraagt 0,81. Verder valt het te overwegen om bij ernstige obsessies de augmentatie met antipsychotica expliciet te noemen. De resultaten van het onderzoek van Li e.a. (2005) geven aanwijzingen in die richting (effectgrootte risperidon 2,02 en haloperidol 2,34).

Een aantal onderzoeken suggereert een aanpassing van de richtlijn. Zoals aangegeven tonen echter zeker niet alle onderzoeken voldoende 'harde' bewijzen voor een dergelijke aanpassing. Vaak zijn de onderzoeken van te korte duur, is de onderzoekspopulatie te klein of ontbreken follow-upgegevens.


Het 'publicatiedelay' van de richtlijn en het feit dat de evaluatie van de richtlijn pas vier jaar na de publicatie ervan plaatsvindt, doen de vraag rijzen over de 'houdbaarheidstermijn' van de richtlijn angststoornissen.

Een kanttekening bij dit onderzoek is dat uitgegaan is van een beperkt literatuuronderzoek via PubMed. Andere databases, zoals Embase en PsychLit, zijn niet geraadpleegd. Evenmin heeft het literatuuronderzoek de periode meegenomen vanaf 1 januari 2002 tot 1 december 2003.

CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

Op basis van de resultaten zijn er redelijke argumenten om de richtlijn angststoornissen voor wat betreft de obsessieve compulsieve stoornis aan te passen. Zo zouden de SNRI's mirtazapine en venlafaxine een plaats binnen de richtlijn moeten krijgen en zou voor de augmentatie met risperidon de lagere dosis van 0,5 mg kunnen worden aanbevolen. Expliciet zou een keuze voor augmentatie met een atypisch antipsychoticum moeten worden gemaakt voor ernstige obsessies. De richtlijn zou een sterkere voorkeur voor cognitieve gedragstherapie als eerste behandeling moeten aanbevelen bij OCS. Gezien het feit dat in dit artikel sprake is van een beperkt literatuuronderzoek, zou bij de evaluatie van de richtlijn angststoornissen een uitgebreider literatuuronderzoek zijn aan te bevelen.

Maar ook deze aangepaste versie zal wellicht na korte tijd weer bijgesteld moeten worden. Richtlijnen zijn essentieel voor het collectieve vakmanschap van de beroepsgroep, maar het ontslaat de medicus practicus niet van het kritisch blijven volgen van de literatuur. Een aanbeveling zou kunnen zijn dat bij de richtlijn jaarlijkse of tweejaarlijkse supplementen worden gepubliceerd.

 Met dank aan A.J.L.M. van Balkom, hoogleraar psychiatrie aan de Vrije Universiteit te Amsterdam, voor zijn waardevolle adviezen.

LITERATUUR

- Balkom, A.J.L.M. van, & van Vliet, I.M. (2002). Farmacotherapie bij de obsessieve compulsieve stoornis. In A.J.L.M. van Balkom & I.M. van Vliet, *Farmacotherapie angststoornissen* (pp. 85-103). Amsterdam: Benecke N.I.
- Bystritsky, A., Ackerman, D.L., Rosen, R.M., e.a. (2004). Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 565-568.
- Crockett, B.A., Churchill, E., & Davidson, J.R. (2004). A double-blind combination study of clonazepam with sertraline in obsessive-compulsive disorder. *Annals of Clinical Psychiatry*, 16, 127-132.
- Denys, D., de Geus, F., van Megen, H.J., e.a. (2004a). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine addition in patients with obsessive-compulsive disorder refractory to serotonin reuptake inhibitors. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 1040-1048.
- Denys, D., van Megen, H.J., van der Wee, N., e.a. (2004b). A double-blind switch study of paroxetine and venlafaxine in obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 37-43.
- Denys, D., van der Wee, N., van Megen, H.J., e.a. (2003). A double blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23, 568-575.
- Erzegovesi, S., Guglielmo, E., Siliprandi, F., e.a. (2005). Low-dose risperidone augmentation of fluvoxamine treatment in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *European Neuropsychopharmacology*, 15, 69-74.
- Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO). (2002). *Formulier II voor het beoordelen van een randomised controlled trial*. Versie oktober 2002, geldig t/m december 2006. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.
- Fineberg, N.A., Sivakumaran, T., Roberts, A., e.a. (2005). Adding quetiapine to SRI in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled treatment study. *International Clinical Psychopharmacology*, 20, 223-226.
- Foa, E.B., Liebowitz, M.R., Kozak, M.J., e.a. (2005). Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 151-161.
- Fux, M., Benjamin, J., & Nemets, B. (2004). A placebo-controlled crossover trial of adjunctive EPA in OCD. *Journal of Psychiatric Research*, 38, 323-325.

- Hollander, E., Baldini Rossi, N., Sood, E., e.a. (2003). Risperidone augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 6, 397-401.
- Hoogduin, C.A.L., & Schaap, C. (1993). De behandeling van de obsessief-compulsieve stoornis (dwangneurose). *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 137, 1135-1138.
- Kamijima, K., Murasaki, M., Asai, M., e.a. (2004). Paroxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: randomized, double-blind, placebo-controlled study in Japanese patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 58, 427-433.
- Koran, L.M., Aboujaoude, E., Bullock, K.D., e.a. (2005a). Double-blind treatment with oral morphine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 353-359.
- Koran, L.M., Gamel, N.N., Choung, H.W., e.a. (2005b). Mirtazapine for obsessive-compulsive disorder: an open trial followed by double-blind discontinuation. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 515-520.
- Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ. (2003). *Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen. Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen cliënten met een angststoornis*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Li, X., May, R.S., Tolbert, L.C., e.a. (2005). Risperidone and haloperidol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder: a crossover study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 736-743.
- Nakatani, E., Nakagawa, A., Nakao, T., e.a. (2005). A randomized controlled trial of Japanese patients with obsessive-compulsive disorder—effectiveness of behavior therapy and fluvoxamine. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 74, 269-276.
- O'Connor, K.P., Aardema, F., Bouthillier, D., e.a. (2005). Evaluation of an inference-based approach to treating obsessive-compulsive disorder. *Cognitive Behaviour Therapy*, 34, 148-163.
- Oppen, P. van, van Balkom, A.J., de Haan, E., e.a. (2005). Cognitive therapy and exposure in vivo alone and in combination with fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: a 5-year follow-up. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1415-1422.
- Pallanti, S., Quercioli, L., & Bruscoli, M. (2004). Response acceleration with mirtazapine augmentation of citalopram in obsessive-compulsive disorder patients without comorbid depression: a pilot study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 1394-1399.
- Rufer, M., Hand, I., Alsleben, H., e.a. (2005). Long-term course and outcome of obsessive-compulsive patients after cognitive-behavioral therapy in combination with either fluvoxamine or placebo: a 7-year follow-up of a randomized double-blind trial. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255, 121-128.
- Shapira, N.A., Ward, H.E., Mandoki, M., e.a. (2004). A double-blind, placebo-controlled trial of olanzapine addition in fluoxetine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 55, 553-555.
- Simpson, H.B., Liebowitz, M.R., Foa, E.B., e.a. (2004). Post-treatment effects of exposure therapy and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Depression and Anxiety*, 19, 225-233.
- Tenneij, N.H., van Megen, H.J., Denys, D.A., e.a. (2005). Behavior therapy augments response of patients with obsessive-compulsive disorder responding to drug treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1169-1175.

AUTEURS

W.J.B. VAN INGEN SCHENAU is arts en hoofdredacteur van het tijdschrift *Silhouet, focus op angst en depressie*.

P.W. WISMAN is psychiater en redactielid van het tijdschrift *Silhouet, focus op angst en depressie*.

Correspondentieadres: W.J.B. van Ingen Schenau, Korte Voren 1, 7241 HR Lochem.

E-mail: wjbvaningen@wanadoo.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 13-11-2006.

SUMMARY

Is it time for revision of the section on OCD in the Guideline on anxiety disorders?
– W.J.B. van Ingen Schenau, P.W. Wisman –

BACKGROUND The multidisciplinary Guideline on anxiety disorders was published in December 2003. It may now be time for the section on OCD (obsessive-compulsive disorder) to be brought up to date.

AIM To obtain insight into what the literature has contributed to the treatment of OCD since the publication in 2003 of the multidisciplinary Guideline on anxiety disorders.

METHOD The study took the form of a descriptive search of the literature. A literature search was conducted via Medline (PubMed) using the search terms ‘obsessive-compulsive disorder’ in combination with ‘therapy’. The search was restricted to RCTs (randomized clinical trials) published between 1 December 2003 until 1 January 2006.

RESULTS The new SNRIs (selective noradrenaline reuptake inhibitors), mirtazapine and venlafaxine, seem to be effective, but replication studies are needed. The combination of behaviour therapy and SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) is effective. Cognitive therapy appears to be effective on the long term. In the case of refractory OCD, an effective form of treatment seems to consist of adding an SSRI, an SNRI or an atypical antipsychotic to an SSRI that the patient is already taking. Atypical antipsychotics seem to be effective in obsession.

CONCLUSION SNRIs can be used as an alternative for SSRIs. Cognitive therapy should become the preferential form of treatment for OCD. More research is needed to validate the results of augmentation studies. There are several good reasons for updating the section on obsessive-compulsive disorder of the Guideline on anxiety disorders

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)5, 315-325]

KEY WORDS anxiety disorders, guideline, multidisciplinary, obsessive-compulsive disorder, therapy