

zouden wel verschillen zijn gevonden met geëigender analysetechnieken (logistische- en poissonregressieanalyse).

Bij groepen van 34 proefpersonen moeten gemiddelde tot grote effect sizes worden gevonden die alleen van wondermiddelen te verwachten zijn. De conclusie dat 'één energiedrankje zeer waarschijnlijk geen effect heeft op de cognitieve prestaties van middelbare scholieren' is dan ook te stellig, maar bovendien ten principale onjuist. De statistische toets zegt niets over de waarschijnlijkheid van de hypothese. Geprobeerd is om de hypothese te verwerpen dat er geen verschil is. Wanneer dat niet lukt, is er nog geen bewijs dat de condities gelijk zijn. Dit is een basale regel die gemakkelijk vergeten wordt, met alle gevolgen van dien. Twitter-berichten galmden de titel na dat kinderen cognitief gezien geen baat hebben bij het nuttigen van energiedrankjes. De uitkomst lijkt maatschappelijk wenselijk.

LITERATUUR

Wilhelm P, van Diepen MAC, Nieuwenhuis L, Boulogne TLA. Geen effect van energiedrank op de cognitieve prestaties van jongeren. Tijdschr Psychiatr 2013; 55: 57-62.

AUTEUR

ANDRÉ I. WIERDSMA, socioloog/methodoloog, O3 Mental Health Care Research Center, Erasmus MC, Rotterdam.
Correspondentieadres: dr. André I. Wierdsma, O3 Mental Health Care Research Center, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.
E-mail: a.wierdsma@erasmusmc.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

TITLE IN ENGLISH Reaction on 'The effect of energy drinks on the cognitive performance of adolescents'

ANTWOORD aan Wierdsma

Wierdsma merkt in zijn brief op dat aantallen en percentages per definitie niet normaal verdeeld zijn. Dat klopt en dat is ook de reden waarom we voor de belangrijkste analyses, namelijk waarin we verschillen tussen condities in test scores hebben getoetst, ruwe scores hebben gebruikt. Verder merkt hij op dat met de aantallen proefpersonen wel een heel groot verschil had moeten optreden om de hypothese bevestigd te zien. Bovendien mag je het niet omdraaien: geen verschil vinden is nog geen bewijs voor de tegenovergestelde conclusie (geen effect). Afgezien van de vraag wat voor een dergelijke conclusie wel een goed experiment was geweest, zijn de genoemde aantallen voor de toegepaste analysemethoden gebruikelijk (maar niet groot) en zijn de resultaten in onze ogen wel informatief. Onze conclusies zijn bovendien met de nodige omzichtigheid gebracht en we geven suggesties voor alternatieve verklaringen. Onderzoek naar effecten van energiedrankjes onder jongeren is schaars, terwijl over de gezondheidsrisico's op dit moment het nodige te doen is. Onderzoek kan deze discussie informeren. Maatschappelijke wenselijkheid kan de kritische zin verstommen.

AUTEUR

PASCAL WILHELM, psycholoog, vakgroep Instructietechnologie, Faculteit Gedragwetenschappen, Universiteit Twente, Enschede.
Correspondentieadres: dr. Pascal Wilhelm, vakgroep Instructietechnologie, Faculteit Gedragwetenschappen, Universiteit Twente, Postbus 217, 7500 AE Enschede.
E-mail: p.wilhelm@utwente.nl

Reactie op 'Additie van fluvoxamine aan clozapine; theorie en praktijk'

Met grote belangstelling las ik de uitstekende bijdrage van Wigard en collega's over de toevoeging van fluvoxamine aan clozapine. In hun bijdrage zijn de auteurs voorzichtig met het aanbevelen

van deze combinatie. Toch vind ik het belangrijk om nog een extra waarschuwing hieraan toe te voegen, omdat de door hen samengevatte literatuur weinig informatie gaf over het risico op bijwerkingen.

Zoals bekend is clozapine epileptogeen. De kans op een insult neemt toe bij een hogere spiegel. Echter, niet alleen een stabiele hoge spiegel verhoogt het risico op insulten, maar vooral een snelle stijging van de clozapinespiegel (Herceg e.a. 2010). Insulten komen dan ook veel voor in de opbouwfase (Greenwood-Smith e.a. 2003).

Wanneer men een spiegelstijging induceert door fluvoxamineadditie, zal dat een snelle en forse stijging opleveren. Bijvoorbeeld: een patiënt gebruikt 300 mg clozapine en heeft daarbij een spiegel van 200 ug/l. Door 25 mg fluvoxamine toe te voegen stijgt de spiegel in één stap naar 500 ug/l. Wanneer zo'n spiegel bereikt zou worden door dosisverhoging, dan zou de behandelaar waarschijnlijk in 3 tot 4 weken opbouwen tot een dosis van ongeveer 700 mg. De spiegel zou in dat geval veel langzamer stijgen en het gevaar op epilepsie zou daarmee veel kleiner zijn. Deze veiligere methode heeft daarom de voorkeur. Als men toch voor fluvoxamineadditie kiest, kan men tijdelijke epilepsieprofylaxe (bijvoorbeeld met een benzodiazepine) overwegen.

LITERATUUR

- Greenwood-Smith C, Lubman DI, Castle DJ. Serum clozapine levels: a review of their clinical utility. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 234-8.
- Herceg M, Muzinić L, Jukić V. Can we prevent blood dyscrasia (leucopenia, thrombocytopenia) and epileptic seizures induced by clozapine. *Psychiatr Danub* 2010; 22: 85-9.
- Wigard MEH, van Gool AR, Schulte PFJ. Additie van fluvoxamine aan clozapine; theorie en praktijk. *Tijdschr Psychiatr* 2013; 55: 113-21.

AUTEUR

IRIS SOMMER, psychiater, UMC Utrecht.
Correspondentieadres: prof. dr. Iris Sommer, Stemmenpoli UMC,

Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht.

E-mail: i.sommer@umcutrecht.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

TITLE IN ENGLISH Reaction on 'Addition of fluvoxamine to clozapine: theory and practice'

ANTWOORD aan Sommer

Collega Sommer wijst terecht op de risico's van het toevoegen van fluvoxamine aan clozapine. Epilepsie is één van de potentieel fatale bijwerkingen van clozapine en de kans op insulten is waarschijnlijk mede gebonden aan de snelheid waarmee de clozapineplasmaconcentratie stijgt (Simpson & Cooper 1978).

Remming van het CYP1A2 door additie van fluvoxamine heeft een aantal met elkaar samenhangende gevolgen. Allereerst zal de uiteindelijke clozapineplasmaconcentratie bij toevoeging van 25 mg fluvoxamine (na globaal vijfmaal de halfwaardetijd) met een factor van ongeveer 2-3 stijgen. Ten tweede neemt de halfwaardetijd na fluvoxamineadditie toe, zodat een *steady state*waarde (waarbij men zou kunnen besluiten méér fluvoxamine toe te voegen of de dosering clozapine te verhogen) later bereikt wordt dan bij monotherapie met clozapine. Ten slotte zal direct na de additie van fluvoxamine de snelheid van de spiegelstijging hoger zijn dan wanneer men volgens het door de richtlijn voor het gebruik van clozapine (Schulte e.a. 2013) aanbevolen doseringsschema bij een monotherapie had verhoogd. In principe zou deze snellere spiegelstijging (zoals Sommer aangeeft) tot een toename van het risico op insulten kunnen leiden. Vanwege de verhoogde kans op bijwerkingen door snelle spiegelstijging hebben wij in ons artikel welbewust een veiligheidsmarge aanbevolen door de dosis van de clozapine vooraf eventueel te verlagen. De ingezonden brief van Sommer geeft ons de gelegenheid dit nader toe te lichten.

Fluvoxamineadditie is geen sinecure en monotherapie heeft farmacologisch gezien altijd de voorkeur. De richtlijn voor het gebruik van clozapine (Schulte e.a. 2013) geeft daarom aan dat deze combinatie alleen geoorloofd is, als 'het slikken van een groot aantal tabletten per dag (...) voor patiënten onoverkomelijke problemen' met zich meebrengt. Als de patiënt echter bij een eerdere non-respons op een clozapinespiegel onder de therapeutische drempel het voorspelde aantal nodige aantal tabletten weigert is in de praktijk fluvoxamineadditie de enige mogelijkheid om kans te maken op een goed behandelresultaat. Indien men voor de strategie van fluvoxamineadditie kiest, dient men de voor- en nadelen van de behandeling met de patiënt af te wegen en de nodige veiligheidswaarborgen te nemen.

De beslissing over wel of niet de clozapinedosis vooraf aan de fluvoxamineadditie te verlagen hangt af van de hoogte van de eerder bereikte spiegel bij monotherapie en patiëntfactoren als bereidheid voorbijgaande bijwerkingen als sufheid of duizeligheid voor lief te nemen, factoren die de kans op een epileptisch insult verhogen zoals insulten in de voorgeschiedenis of recente afbouw van benzodiazepines en ten slotte de urgentie waarmee een therapeutisch effect door de clozapine bereikt moet worden. Dosisreductie vooraf is daarom niet in alle gevallen nodig of wenselijk: als het titratieschema van het *Farmacotherapeutisch kompas* gevolgd wordt, zullen veel patiënten immers ook binnen twee weken een spiegel boven de beoogde drempel bereiken. Een dergelijk snel titratieschema kan daarom niet per se als onveilig gelden.

Voor een goede inschatting van de risico's en planning van het opbouwschema is het wel nodig een betrouwbare spiegel als vertrekwaarde te hebben. Als deze niet in een steady-state is bepaald, leidt dit tot een onderschatting van de werkelijke spiegel van dat moment, en zal men met een snellere stijging op een hogere spiegel uitkomen dan wenselijk.

Als er geen noodzaak is om snel een spiegel boven de therapeutische drempel te bereiken advi-

seren wij in eerste instantie aan de hand van eerdere spiegelbepalingen een veiligheidsmarge te nemen en voorafgaande aan de additie van fluvoxamine de clozapinedosering te halveren. De patiënt zal dan na de toevoeging van 25 mg fluvoxamine meestal een clozapinespiegel bereiken waar hij of zij eerder geen insulten op kreeg, terwijl hij of zij inmiddels ook al enige tolerantie voor clozapine opgebouwd heeft. Tijdens de eerste twee weken na additie is nauwlettende monitoring mogelijk en nodig: sufheid en duizeligheid zijn signalen dat de spiegel (te) snel stijgt en pleiten voor (verdere) reductie van de clozapinedosis. Twee weken na additie en bij stabiele clozapinedosis kan de spiegel opnieuw bepaald worden. Het is dan mogelijk om te berekenen welke clozapinedosis nodig zal zijn om een spiegel boven de drempel te bereiken. Als het daarbij behorende aantal tabletten voor de patiënt acceptabel is, kan de clozapinedosis met de gewenste snelheid aangepast worden. Als het voorspelde aantal tabletten voor de patiënt nog steeds inacceptabel is, zal de fluvoxaminedosis naar 50 mg verhoogd moeten worden, al dan niet na opnieuw halvering van de clozapinedosis. Naar onze ervaring is zelden meer dan 50 mg fluvoxamine nodig.

Sommer geeft in overweging om bij fluvoxamineadditie ook (tijdelijk) een benzodiazepine toe te voegen. In de toelichting bij de richtlijn voor het gebruik van clozapine ontraden Schulte e.a. (2013) deze strategie: 'clozapine kan de centrale effecten van alcohol, MAO-remmers en middelen als narcotica, antihistaminica en benzodiazepines versterken. Vooral combinatie met de laatstgenoemden moet voorzichtig gebeuren vanwege een mogelijk verhoogde kans op circulatoire collaps en ademdepressie wat evt. in zeldzame gevallen tot hart- en/of ademstilstand kan leiden. Tijdens de instelfase op clozapine wordt verandering van de benzodiazepine-dosis daarom bij voorkeur vermeden of gebeurt voorzichtig in kleine stappen' (zie ook Grohmann e.a. 1989). Indien de kans op een insult bij een individuele patiënt groot wordt geacht terwijl er toch haast is bij het bereiken van een clozapinespiegel boven de therapeutische drempel, kan men beter voor bescherming door valproaat kiezen. Dit mid-

del zal immers bij start met 20 mg/kg lichaamsgewicht snel bescherming tegen insulten bieden.

LITERATUUR

- Grohmann R, Rütther E, Sassim N, Schmidt LG. Adverse effects of clozapine. *Psychopharmacology* 1989; 99 (suppl): S101-4.
- Schulte PFJ, Bakker B, Bogers JPAM, van Dijk D, Cohen D. 'Richtlijn voor het gebruik van clozapine' en 'Clozapine - Toelichting bij een richtlijn', Clozapine Pluswerkgroep, Castricum, 2013, www.Clozapinepluswerkgroep.nl
- Simpson G, Cooper T. Clozapine plasma-levels and convulsion. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 99-100.

AUTEURS

MARLIES WIGARD, psychiater, Yulius Geestelijke Gezondheid te Dordrecht.

ARTHUR VAN GOOL, psychiater en plaatsvervangend A-opleider, Yulius Academie, Yulius Geestelijke Gezondheid te Dordrecht.

P.F.J. (RAPHAEL) SCHULTE, psychiater en A-opleider, GGZ Noord-Holland-Noord, Alkmaar.

Correspondentieadres: Marlies Wigard, Yulius Geestelijke Gezondheid, Postbus 753, 3300 AT Dordrecht.

E-mail: m.wigard@yulius.nl

Reactie op 'Inschatten van agressie tijdens contacten met de ggz-crisisdienst met een checklist: een replicatiestudie'

Penterman e.a. (2009) vonden eerder dat met de 'Checklist Risico Crisisdienst' agressief gedrag van patiënten bij contact met de crisisdienst beter kan worden geschat. Ook een vervolgprijs (Penterman e.a. 2013) laat zien dat een visuele-analoge schaal van gevaar (van 0 tot 100) en gevaarlijke personen in de omgeving (ja of nee), bruikbare 'voorspellers' zijn met 92% correcte classificaties (eerder 91%). Het *Tijdschrift voor Psychiatrie* is te prijzen dat ruimte geboden wordt voor de rapportage van een replicatiestudie. Echter, in dit geval is opnieuw een predictiemodel neergezet dat helemaal geen voorspellende waarde heeft.

Want hoe goed is die 92% correcte classificaties? Een eerste antwoord kan zijn dat we in alle gevallen uitgaan van de grootste categorie. In deze studie werden 101 agressie-incidenten vastgelegd: 8,5% van 1185 crisisdienstcontacten. Dat geeft een ondergrens voor de beoordeling van de voorspellende waarde van het model: uitgaan van niet agressief gedrag geeft in 91,5% een correcte inschatting. Een tweede antwoord gaat ervan uit dat het model geen voorspellende waarde heeft: waargenomen en voorspelde indelingen zijn onafhankelijk. Voor deze berekening moeten we de classificatietabel weten, maar die informatie ontbreekt. Van de eerdere studie weten we wel dat een maximale sensitiviteit van 74% en specificiteit van 84% werd bereikt. Ook uit de 'praktijkvoorbeelden' die Penterman e.a. doorrekenen, blijkt dat de kans op agressie fiftyfifty is, zelfs bij een zeer hoge score op de visuele-analoge schaal (0,97) en gevaarlijke personen in de directe omgeving van de patiënt.

De crisisdienst kan dus in het algemeen verwachten dat agressief gedrag uitblijft en bij dreigend gevaar een muntje opgooien. De auteurs concluderen dat het vastleggen van agressieve incidenten en een wekelijks nabespreking goede hulpmiddelen lijken om de veiligheid van de medewerkers te vergroten, aangezien het aantal crisiscontacten waarvoor agressie werd gerapporteerd, is gedaald. Dat is een boeiende hypothese, maar geen conclusie die volgt uit deze replicatiestudie.

LITERATUUR

- Penterman EJM, Nijman HLI. Het inschatten van agressie bij patiënten van de ggz-crisisdienst. *Tijdschr Psychiatr* 2009; 51: 355-64.
- Penterman EJM, Nijman HLI, Saalmink K, Rasing S, van der Staak CPF. Inschatten van agressie tijdens contacten met de ggz-crisisdienst met een checklist: een replicatiestudie. *Tijdschr Psychiatr* 2013; 55: 93-100.