

De invloed van stressvolle gebeurtenissen op het ontstaan van een depressieve stoornis

De pathogenese van een depressieve stoornis is complex, waarbij genetische predispositie, stressvolle gebeurtenissen en vroegtijdige trauma's een oorzakelijke rol spelen. Volgens het stress-diathesemodel van depressie bepaalt het genetische materiaal van een individu de gevoeligheid voor depressogene stresserende levensgebeurtenissen.

In een prospectief longitudinaal cohortonderzoek (Caspi e.a. 2003) werd onderzocht waarom stressvolle gebeurtenissen bij bepaalde individuen leiden tot het ontstaan van een depressieve stoornis, en bij andere individuen niet. In dit onderzoek werd nagegaan of een functioneel polymorfisme van het serotoninetransporter gen (5-HTT-gen) ter hoogte van de promotor regio (PR), het zogenaamde 5-HTTLPR-polymorfisme, de invloed van stress bij een depressie beïnvloedt. Het korte s-allel van dit 5-HTTLPR wordt geassocieerd met een minder efficiënte transcriptie van het gen, vergeleken met het lange l-allel.

De hypothese werd getest bij een cohort van 847 deelnemers (onderdeel van een representatief geboortecohort) aan het onderzoek die, op basis van hun 5-HTTLPR-genotype, werden onderverdeeld in 3 genotypegroepen: s/s, s/l en l/l. Het optreden van stressvolle levensgebeurtenissen tussen de 21ste en 26ste verjaardag werd nagegaan aan de hand van een levensgeschiedeniskalender. Er waren geen significante verschillen in het aantal stresserende levensgebeurtenissen tussen de 3 genotypen. Ook werd, door middel van het Diagnostic Interview Schedule, geëvalueerd welke deelnemers een depressie hadden gehad tijdens het laatste jaar. De prevalentie was vergelijkbaar met de prevalentie in Amerikaanse epidemiologische onderzoeken.

Het onderzoek toonde aan dat de combinatie van het dragen van minstens één kopie van het s-allel, samen met het doormaken van stresserende levensgebeurtenissen, de kans op een depressie

significant verhoogde. Mensen met het l/l-genotype waren beter bestand tegen dergelijke gebeurtenissen. Analoge en zelfs sterkere bevindingen waren er voor suïcide-ideatie en -pogingen. Een interessante bevinding was dat misbruik op de kinderleeftijd bij dragers van het s-allel een voorspeller was voor depressie op volwassen leeftijd, in tegenstelling tot bij personen met l/l-homozygote typen. De onderzoekers besloten dat het 5-HTT-gen interactie heeft met levensgebeurtenissen en dat het een voorspeller is van depressieve symptomen, depressie en suïcidaliteit.

Het is een mooi artikel over een zeer ambitieus en uitgebreid onderzoek. Toch zijn er enkele beperkingen. De definitie van 'misbruik op kinderleeftijd' is niet helemaal duidelijk. Ook is het jammer dat de onderzoekers geen gegevens hebben over de persoonlijkheden van de deelnemers, en in het bijzonder over eventuele verschillen tussen homozygote l/l-dragers en dragers van het s-allel. Tevens was het interessant geweest om te weten of de onderzoekers menen dat een depressie bij dragers van het s-allel een andere therapeutische aanpak vergt dan een depressie bij niet-dragers.

LITERATUUR

Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., e.a. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386-389.

G. DE FRÉ, geneesheer-specialist in opleiding tot psychiater
S.J. CLAES, psychiater

Sertraline als behandelingsoptie voor pathologisch gokken

Een persisterend patroon van aanhoudend gokken, ondanks de aanwezigheid van negatieve gevolgen, wordt als pathologisch gokken benoemd en heeft een levensprevalentie van ongeveer 1,6% bij volwassenen. Gebaseerd op de conceptualisatie ervan als een stoornis binnen het spectrum van

een impulscontrolestoornis enerzijds en een obsessieve compulsieve stoornis anderzijds, hebben verschillende onderzoekslijnen de pathofysiologische invloed van het serotonerge neurotransmittersysteem aangetoond. Er zijn tot op heden inconsistente bevindingen betreffende de behandeling met selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) zoals fluvoxamine en sertraline.

Het onderzoeksdoel van Sair-Ruiz e.a. (2005) was het bepalen van de effectiviteit en de verdraagbaarheid van sertraline als behandeling bij pathologisch gokken. De onderzochte populatie bestond uit 66 voor pathologisch gokken verwezen poliklinische patiënten, die dubbelblind gerandomiseerd verdeeld werden in een placebogroep en een sertralinegroep (maximum dagdosis 150 mg). De onderzoeksduur was 24 weken. Het innemen van andere psychofarmaca of het volgen van een psychotherapeutische behandeling golden als belangrijkste exclusiecriteria, evenals de aanwezigheid van een comorbide stemmingsstoornis.

De evaluatie van de effectiviteit gebeurde, naast het bepalen van het aantal responders, voornamelijk aan de hand van de *Criteria for Control of Pathological Gambling Questionnaire (CCPGQ)*, een vragenlijst met vijf onderdelen, de *Clinical Global Impression Scale* en een visueel analoge schaal betreffende de gokfrequentie en -ernst en het gespendeerde bedrag. Gezien de beperkte evaluatiemogelijkheden die er zijn voor pathologisch gokken, lijken de in dit onderzoek gehanteerde instrumenten voldoende voor het onderzoeksdoel. De tolerantie werd beoordeeld aan de hand van de frequentie van het optreden van bijwerkingen.

De belangrijkste bevinding van Sair-Ruiz e.a. was dat er geen significant verschil was tussen de sertralinegroep en de placebogroep. Beide groepen verbeterden fors en hadden een responderpercentage van ongeveer 73%. Sertraline (gemiddelde dosis 95 mg/dag) werd goed verdragen. Op het gebied van de tolerantie waren er geen significante verschillen tussen sertraline en placebo.

De bevinding dat de behandeling met sertraline niet meer responders opleverde dan de behandeling met placebo, was mogelijk te wijten aan een

gebrek aan statistische kracht. De beperkte statistische power van het onderzoek is, volgens de auteurs, te vinden in de kleine onderzoekspopulatie enerzijds en een hoge responsratio in de placebogroep anderzijds. Dit laatste is mogelijk te wijten aan de bereidheid van patiënten om zich te laten behandelen. Pathologische gokkers hebben doorgaans een motivatieprobleem; zij die zich willen laten behandelen, hebben hierdoor bij voorbaat een betere prognose.

LITERATUUR

Sair-Ruiz, J., Blanco, C., Ibáñez, A., e.a. (2005). Sertraline treatment of pathological gambling: a pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 28-33.

F. VAN DEN EYNDE, arts in opleiding tot psychiater
K.H. NAUDTS, consultant forensic psychiater

De combinatiebehandeling van clozapine en risperidon bij therapieresistente patiënten met schizofrenie

Een behandeling met clozapine is de aangewezen therapie voor patiënten met schizofrenie die onvoldoende reageren op conventionele antipsychotica. Een aanzienlijk deel reageert echter ook niet op clozapine als monotherapie. Het toevoegen van een ander antipsychoticum zou de volgende stap in de behandeling kunnen zijn. In dit kader is de combinatie met van clozapine met risperidon het meest uitgebreid onderzocht, zij het alleen in ongecontroleerde onderzoeken.

Josiassen e.a. (2005) evalueerden daarom in een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek het effect en de veiligheid van het toevoegen van risperidon aan de bestaande behandeling met clozapine. Veertig patiënten met schizofrenie, die onvoldoende reageerden op clozapine, werden gerandomiseerd verdeeld in een groep met combinatiebehandeling met risperidon maximaal 6 mg/dag (n = 20) en een placebogroep (n = 20). Tweewekelijks werd de aanwezigheid van psychopatho-

logie geëvalueerd met behulp van de *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) en de negatieve symptomen met behulp van de *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*. Bewegingsstoornissen werden vastgesteld met de *Simpson-Angus Rating Scale*.

Na 12 weken was er in de clozapine/risperidongroep een significante reductie van de BPRS-score. Vijfendertig procent van de patiënten in de therapiegroep had meer dan 20% reductie van de BPRS-score versus 10% in de controlegroep ($p < 0,01$). Bovendien was er een significante afname van de positieve (BPRS-subscala) en negatieve symptomen.

Over het algemeen werd de combinatietherapie goed verdragen. Twee patiënten uit de clozapine/risperidongroep hadden last van lichte acathisie, wat werd gecorrigeerd door dosisaanpassing. De combinatietherapie had geen invloed op het optreden van gewichtstoename, agranulocytose en insulsten.

Hoewel de kwaliteit van dit onderzoek goed is, dient de conclusie met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden. Men kan zich afvragen of de afname van de symptomen toegeschreven kan worden aan het effect van de combinatie van clozapine met risperidon. Ten eerste trad er in de placebogroep eveneens verbetering in de BPRS-score op en zouden het wekelijkse bezoek aan de kliniek en het fluctuerende verloop van schizofrenie een belangrijke invloed kunnen hebben op de resultaten bij deze kleine patiëntengroepen. Ten tweede slikten patiënten in de clozapine/risperidongroep meer clozapine. Bovendien werd het onderzoek gefinancierd door een farmaceutisch bedrijf.

Daartegenover staat dat clozapine al meer dan zeven jaar aan de deelnemende patiënten werd voorgeschreven en het is daarom niet aannemelijk dat de verbetering door clozapine alleen werd veroorzaakt. Daarnaast werden negen patiënten uit de clozapine/risperidongroep in de voorgeschiedenis zonder succes behandeld met risperidon. Vier van hen reageerden wel op de combinatiebehandeling.

Concluderend lijkt het erop dat de combinatie van clozapine met risperidon effectief zou kun-

nen zijn bij therapieresistente patiënten met schizofrenie. Replicatieonderzoek met meer patiënten en een langere follow-upduur is nodig om dit te bevestigen. Overigens is de combinatie van clozapine met een conventioneel antipsychoticum niet onderzocht; dit zou mogelijk vergelijkbare bevindingen opleveren.

LITERATUUR

Josiassen, R.C., Joseph, A., Kohegyi, E., e.a. (2005). Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 162, 130-136.

A. NEVEN, co-assistent