

Het beloop van as-I-comorbiditeit bij de
borderline persoonlijkheidsstoornis

As-I-stoornissen komen veelvuldig voor bij patiënten met een borderline persoonlijkheidsstoornis, maar er is weinig bekend over het beloop. Zanarini e.a. (2004) onderzochten daarom het beloop van de borderline persoonlijkheidsstoornis en as-I-comorbiditeit.

Bij de aanvangsmeting en na 2, 4 en 6 jaar werd de *Structured Clinical Interview for DSM-III-R Axis I Disorders* gebruikt om as-I-diagnoses te stellen, en de *Revised Diagnostic Interview for Borderlines* en de *Diagnostic Interview for Personality Disorders* werden gebruikt voor het vaststellen van respectievelijk borderline en andere persoonlijkheidsstoornissen.

De onderzoekspopulatie bestond uit 290 opgenomen patiënten met een borderline persoonlijkheidsstoornis (volgens de DSM-III-R-criteria en de *Revised Diagnostic Interview for Borderlines*) en 72 klinische patiënten met een andere persoonlijkheidsstoornis (volgens de *Diagnostic Interview for Personality Disorders*).

In de onderzochte populatie kwamen as-I-stoornissen vaak voor, maar het percentage nam naar verloop van tijd af (bijvoorbeeld stemmingsstoornissen: bij aanvang 96,9% en na 6 jaar 75%).

In het bijzonder stemmingsstoornissen en angststoornissen kwamen vaker voor bij borderline patiënten (bij aanvang respectievelijk 96,9% en 89%) dan bij patiënten met een andere persoonlijkheidsstoornis (bij aanvang respectievelijk 79,2% en 56,9%).

Bij patiënten die tijdens de follow-up minstens 1 keer niet voldeden aan de criteria voor de borderline persoonlijkheidsstoornis (69,7%) kwamen as-I-stoornissen minder vaak voor. Dit suggereert dat de borderline persoonlijkheidsstoornis een negatief effect heeft op het behandelresultaat van as-I-stoornissen. Andersom heeft de borderline persoonlijkheidsstoornis een ongunstiger beloop wanneer sprake is van middelenmisbruik. Op

grond van deze resultaten zou middelenmisbruik een belangrijker behandelfocus moeten zijn.

Dit is een belangwekkend onderzoek omdat voor het eerst het langetermijnbeloop van as-I-comorbiditeit bij patiënten met een borderline persoonlijkheidsstoornis is onderzocht.

Als belangrijkste minpunt van het onderzoek noemen de auteurs de inclusie van alleen klinische patiënten, waardoor de gevonden prevalentiecijfers erg hoog zijn. Daarmee zijn deze uitkomsten niet generaliseerbaar voor alle patiënten met een borderline stoornis. Het zou interessant zijn om dit onderzoek uit te voeren bij een ambulante populatie.

De auteurs zeggen helaas niets over de overlap tussen symptomen van de borderline persoonlijkheidsstoornis en stemmings- en angststoornissen (en andere as-I-stoornissen), met als gevolg een hoge comorbiditeit van deze as-I-stoornissen. Elders is wel gesuggereerd dat affectieve symptomen en angstsymptomen een integraal onderdeel van de borderline stoornis uitmaken (Zittel Conklin & Westen 2005). Deze veronderstelling wordt gesteund door de bevinding dat herstel van de as-I-stoornis en de remissie van de borderline stoornis zo nauw samenhangen. De zin van het onderscheid tussen as-I- en as-II-stoornissen staat hiermee ter discussie.

LITERATUUR

- Zanarini, M.C., Frankenburg, F.R., Hennen, J., e.a. (2004). Axis I comorbidity in patients with borderline personality disorder: 6-year follow-up and prediction of time to remission. *American Journal of Psychiatry*, 161, 2108-2114.
- Zittel Conklin C., & Westen, D. (2005). Borderline personality disorder in clinical practice. *American Journal of Psychiatry*, 162, 867-875.

C.W. SLOTEMA, arts in opleiding tot psychiater

E.M.C. WILLEMSSEN, psychiater

Klinische respons op antipsychotica al binnen 24 uur

De 'late-respons-hypothese' over antipsychotica beschrijft een tijdsverloop van 2 of 3 weken tussen de start van de toediening van de antipsychotica en de aanvang van de klinische respons. Agid e.a. (2003) hebben deze hypothese in een meta-analyse getoetst en verworpen: zij concludeerden dat klinische verbetering al in de eerste week optreedt. Dezelfde auteurs (Kapur e.a. 2005) hebben de uitkomsten van een grootschalig klinisch onderzoek (Wright e.a. 2001) geanalyseerd om te toetsen of psychotische kernsymptomen zelfs al binnen de eerste 24 uur van de behandeling met antipsychotica verbeteren. In dat onderzoek werd bij 311 recent opgenomen patiënten met schizofrenie of aanverwante stoornissen, die acute agitatie vertoonden tijdens een psychose, de werkzaamheid van intramusculaire antipsychotica vergeleken met die van intramusculaire placebo. Patiënten werden gerandomiseerd voor dubbelblinde behandeling met olanzapine 10 mg i.m. (n=131), haloperidol 7,5 mg i.m. (n=126) of placebo i.m. (n=54). De ernst van de symptomen werd bij aanvang en 2 en 24 uur na toediening van de medicatie vastgesteld met onder meer de *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS).

De olanzapine- en haloperidolgroep lieten beide na 24 uur meer verbetering zien dan de placebogroep en in de olanzapinegroep was deze verbetering al duidelijk na 2 uur. Een factoranalyse toonde aan dat die verbetering toe te schrijven was aan verbetering van psychotische kernsymptomen en niet aan verbetering van niet-specifieke symptomen zoals angst en agitatie. De resultaten tonen aan dat de respons op antipsychotica veel vroeger begint dan algemeen gedacht wordt, namelijk al binnen 24 uur. Mogelijk is de snelle antipsychotische werking meer gerelateerd aan directe blokkade van dopaminetransmissie dan ooit was gedacht.

Mogelijke beperkingen van dit onderzoek zijn naar ons idee de volgende. Ten eerste werden de patiënten geïncludeerd indien ze *informed con-*

sent gaven én de som van hun scores op de volgende items van de PANSS 14 of hoger was: opwinding, spanning, gebrek aan samenwerking, vijandigheid en zwakke beheersing van impulsen. Men kan zich afvragen of dit soort geagiteerde psychotische patiënten wel in staat zijn een 'welooverwogen' *informed consent* te geven (Storosum e.a. 2002), nota bene bij een onderzoek waarbij 1 tot 3 keer in een periode van 24 uur een intramusculaire injectie wordt gegeven. We denken dat de validiteit van een van beide inclusiecriteria discutabel is: óf de vaststelling van bovengenoemde items, óf de vaststelling van *informed consent*.

Ten tweede wordt het percentage reductie van elk PANSS-item vanaf de aanvangsscore helaas niet weergegeven in het artikel. Een gemiddeld percentage van reductie op de verschillende psychopathologische componenten zou een indruk kunnen geven van de robuustheid van de verandering in 24 uur.

Tot slot behoorde het geven van optionele tweede en derde injecties tot de mogelijkheden, evenals het toevoegen van benzodiazapinen. In het artikel wordt niet aangegeven of patiënten uit de actief behandelde groep die meer dan één injectie kregen, andere uitkomsten hadden dan patiënten die maar één injectie hadden gehad.

LITERATUUR

- Agid, O., Kapur, S., Arenovich, T., e.a. (2003). Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. *Archives of General Psychiatry*, 60, 1228-1235.
- Kapur, S., Arenovich, T., Agid, O., e.a. (2005). Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment. *American Journal of Psychiatry*, 162, 939-946.
- Storosum, J., van Zwieten, B., & de Haan, L. (2002). Informed consent from behaviourally disturbed patients. *The Lancet*, 359, 83.
- Wright, P., Birkett, M., David, S.R., e.a. (2001). Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1149-1151.

N. DEKKER, arts in opleiding tot psychiater

L. DE HAAN, psychiater

Effectiviteit van antipsychotica bij patiënten met chronische schizofrenie

Een groot opgezet, door het National Institute of Mental Health geïnitieerd onderzoek, *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)*, moet antwoord geven op de vraag hoe de nieuwe antipsychotica zich qua effectiviteit verhouden tot een adequaat gedoseerd klassiek middel en tot elkaar. In dit onderzoek werden 1460 patiënten met chronische schizofrenie gerandomiseerd voor behandeling met olanzapine 7,5-30 mg, quetiapine 200-800 mg, risperidon 1,5-6 mg, perfenazine 8-32 mg of ziprasidon 40-160 mg per dag, en 18 maanden gevolgd. Er waren weinig exclusiecriteria, dit om het onderzoek zo veel mogelijk op 'de echte wereld' te doen lijken. Primaire uitkomstmaat was de tijd tot het stoppen met het antipsychoticum (Kaplan-Meyer-overlevingscurves), omdat deze het oordeel van patiënt en behandelaar over werkzaamheid, verdraagbaarheid en veiligheid integreert. Secundaire uitkomstmaten waren het effect op psychopathologie, zoals gemeten met de *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* en de *Clinical Global Impression Scale (CGI)*, de verdraagbaarheid en de veiligheid.

Patiënten die olanzapine gebruikten bleken het langst met hun medicijn door te gaan. Dit was significant langer in vergelijking met risperidon en quetiapine, maar niet significant langer dan perfenazine of ziprasidon. Ook de tijd tot stoppen wegens onvoldoende werkzaamheid was voor olanzapine het langst, met significante verschillen met risperidon, quetiapine en perfenazine. De PANSS- en CGI-scores lieten aanvankelijk een voordeel van olanzapine boven de andere medicijnen zien, dat echter in de loop van de tijd verminderte. Er werden significant minder met olanzapine behandelde patiënten opgenomen wegens een psychotisch recidief (absolute risicoreductie versus risperidon 4%, versus perfenazine 5%, versus ziprasidon 7% en versus quetiapine 9%).

Opvallend was dat er geen significant verschil werd gevonden in de tijd tot stoppen wegens bijwerkingen of het besluit van de patiënt. Wel was het percentage uitval wegens bijwerkingen signi-

ficant verschillend: bij risperidon 10%, bij perfenazine, quetiapine en ziprasidon elk 15%, en bij olanzapine 18%. Specifieke, significant vaker optredende bijwerkingen die tot uitval leidden waren gewichtstoename of metabole effecten bij olanzapine (9% versus 1-4% bij de overige) en extrapiramidale effecten bij perfenazine (8% versus 2-4%). Overigens werden geen verschillen gevonden op verschillende schalen voor extrapiramidale klachten, acathisie of onwillekeurige bewegingsstoornissen. Een significant grotere groep met olanzapine behandelde patiënten nam meer dan 7% in gewicht toe (30% versus 7-16%). Bovendien werden de sterkste verhogingen van HbA_{1c}, cholesterol en triglyceriden bij olanzapine geconstateerd, wat betreft de bloedvetten op enige afstand gevolgd door quetiapine. De andere antipsychotica leidden tot duidelijk lagere of geen verhogingen. De risperidongroep toonde een significant sterkere prolactineverhoging dan de andere groepen. Bij quetiapine werden significant vaker anticholinerge bijwerkingen gevonden.

Het CATIE-onderzoek maakt een gedegen afweging tussen de verschillende antipsychotica beter mogelijk. Hierbij moet worden bedacht dat de innamen van antipsychotica bij patiënten met chronische schizofrenie zeer langdurig is. Er is de keuze tussen enerzijds olanzapine, een iets beter werkzaam medicijn, waarmee patiënten het langste doorgaan, maar dat aanleiding geeft tot de meeste gewichtstoename en kans op een metabool syndroom, en anderzijds risperidon, quetiapine, perfenazine (en het in Nederland niet geregistreerde ziprasidon), die iets minder werkzaam zijn, minder tot gewichtstoename en metabool syndroom leiden, maar weer specifieke andere bijwerkingen hebben.

In het CATIE-onderzoek bleken binnen anderhalf jaar 64-82% van de patiënten met hun antipsychoticum te zijn gestopt. Meestal blijkt het dus nodig te zoeken naar het individueel beste alternatief. Hierbij blijven adequaat gedoseerde klassieke antipsychotica, in overeenstemming met de multidisciplinaire richtlijn schizofrenie, een goede keuze.

LITERATUUR

Lieberman, J.A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., e.a. (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 353, 1209-1223.

P.F.J. SCHULTE, psychiater

L. DE HAAN, psychiater