

De rol van jeugdtraumata bij het chronischevermoeidheidssyndroom

Onderzoek naar voorbeschikkende factoren voor functionele somatische stoornissen is actueel. Onlangs trachtten Heim e.a. (2009) de significante samenhang tussen jeugdtraumata en het chronischevermoeidheidssyndroom (CVS) die eerder was gevonden bij een populatie uit Kansas te repliceren bij een populatie uit Georgia. Aansluitend onderzochten de auteurs of jeugdtraumata bij deze patiënten samenhangen met een hypofunctie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as).

De studie maakte deel uit van een groot populatieonderzoek. Na een gedetailleerd interview en aanvullend onderzoek werden er uiteindelijk 113 patiënten met CVS en 124 vrijwilligers zonder klachten onderzocht. Jeugdtraumata werden nagevraagd aan de hand van de *Childhood Trauma Questionnaire*; de HPA-as functie werd onderzocht met behulp van de speekselcortisolrespons na ontwaken.

Zoals verwacht toonden patiënten met CVS hogere traumacores dan de controlepersonen. De blootstelling aan jeugdtraumata ging gepaard met een 6 keer verhoogd risico voor CVS. Seksueel en emotioneel misbruik en emotionele verwaarlozing bleken in de discriminantanalyse de bepalendste factoren te zijn. Neuro-endocrien hing CVS significant samen met een verlaagde cortisolrespons na ontwaken, hoewel dit effect bij nadere analyse enkel significant bleek te zijn in de groep van patiënten die blootgesteld was aan matige tot ernstige jeugdtraumata.

Deze bevindingen bevestigen de rol van jeugdtraumata als voorbeschikkende factor bij CVS en suggereren dat dit effect gemedieerd wordt door een hypofunctie van de HPA-as. Er zijn echter beperkingen aan dit onderzoek, waarvan er enkele door de auteurs besproken worden. Zij noemen onder meer de problematische validiteit van de retrospectieve ondervraging aan de hand van een korte vragenlijst.

Opvallend is de weinig kritische bespreking van het neuro-endocriene gedeelte van het onderzoek. Auteurs noemen strijdige studies nauwelijks. Zo vonden Weissbecker e.a. (2006) dat jeugdtraumata juist samenhangen met een verhoogde cortisolrespons na ontwaken bij patiënten met fibromyalgie, een stoornis die erg verwant is aan CVS. Ten tweede is voorzichtigheid geboden bij het veralgemenen van resultaten van de cortisolrespons na ontwaken naar de HPA-asfunctie als geheel. Met het oog hierop is aanvullend onderzoek met fysiologische en psychologische stressoren noodzakelijk, evenals onderzoek naar de negatieve terugkoppeling van glucocorticoiden. Tot slot werd het onderzoek verricht vanuit de hypothese dat jeugdtraumata bij CVS samenhangen met hypocortisolemie, zonder dat auteurs vermelden dat dergelijke traumata ook samen kunnen hangen met een hyperfunctie van de HPA-as (Heim e.a. 2008). Zo krijgen we dus nog geen antwoord op de belangrijke vraag hoe eenzelfde risicofactor voor stressgebonden aandoeningen zowel kan samenhangen met een hypo- als met een hyperfunctie van de HPA-as.

LITERATUUR

- Heim, C., Nater, U.M., Maloney, E., e.a. (2009). Childhood trauma and risk for chronic fatigue syndrome: association with neuroendocrine dysfunction. *Archives of General Psychiatry*, 66, 72-80.
- Heim, C., Newport, D.J., Mletzko, T., e.a. (2008). The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 693-710.
- Weissbecker, I., Floyd, A., Dedert, E., e.a. (2006). Childhood trauma and diurnal cortisol disruption in fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 312-324.

AUTEURS

F. VAN DEN EEDE is waarnemend medisch coördinator van de dienst psychiatrie in het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA); hij is verbonden aan het Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), Faculteit Geneeskunde, Universiteit Antwerpen (UA).

B. VAN HOUDENHOVE is is als psychiater verbonden aan de Universitaire Ziekenhuizen Leuven en als buitengewoon hoogleraar Medische en Gezondheidspsychologie aan de Faculteit Geneeskunde, KU Leuven.

Correspondentieadres: prof.dr. F. Van Den Eede, Dienst Psychiatrie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem, België.

E-mail: filip.van.den.eede@uza.be.

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Lamotrigine bij patiënten met schizofrenie die niet reageren op clozapine

Wat te doen als clozapine bij patiënten met therapieresistente schizofrenie niet werkt? Tiihonen e.a. (2009) verrichtten een meta-analyse over vijf onderzoeken waarbij lamotrigine (meestal in een dosis van 200 mg) of placebo dubbelblind gerandomiseerd aan clozapine werd toegevoegd. Op één na hadden alle trials tot nu toe geen positief resultaat voor de additie van lamotrigine, mogelijk door onvoldoende patiëntenaantallen.

In de meta-analyse bleek echter een significant voordeel, gemeten met de algehele score van de Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) of de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) en met de subschalen voor positieve en negatieve symptomen. Van de patiënten met lamotrigineadditie vertoonde 40,7% een respons (20% verbetering op PANSS of BPRS) ten opzichte van slechts 10,0% bij placeboadditie. In de twee studies waarin patiënten ook andere antipsychotica dan clozapine kregen, trad alleen in de clozapinegroep een numeriek voordeel op. Lamotrigineadditie had dus alleen zin bij patiënten die clozapine gebruikten en onvoldoende verbeterden, niet bij gebruik van andere antipsychotica. Het onderzoek met de sterkste effectgrootte was met een duur van 24 weken ook het langste. De onderzoekers berichtten dat het effect van de additie van 200 mg lamotrigine van week 12 naar week 24 nog toenam.

Tiihonen e.a. hebben hun meta-analyse in

overeenstemming met de criteria van de Quality of Reporting of Meta-analyses (QUOROM) uitgevoerd. Zij hebben bij de oorspronkelijke onderzoekers aanvullende informatie opgevraagd die in hun publicaties niet was vermeld, zoals de resultaten van de subgroep patiënten die clozapine gebruikte. Dit gold voor de twee trials met ook gebruikers van andere antipsychotica. Verder hadden zij ook beschikking gekregen over ongepubliceerde intention-to-treatgegevens en responsdata van een derde onderzoek.

Dit verhoogt de zeggingskracht, zodat er nu voldoende bewijs is om patiënten die niet of niet goed op clozapine reageren een proefbehandeling aan te bieden van 24 weken met additie van 200 mg lamotrigine, opgebouwd volgens de geldende bepalingen.

Interessant, maar onbeantwoord is de vraag waarom lamotrigineadditie bij non-respons op clozapine wel, maar bij die op andere antipsychotica niet werkzaam is. Het mechanisme achter de superieure antipsychotische werking van clozapine is nog onopgehelderd, hoewel beïnvloeding van het glutamaterge systeem als een van de hypothesen wordt genoemd. Mogelijk ligt hier het aangrijpingspunt van het synergistische effect van lamotrigineadditie: dit middel remt namelijk o.a. de excessieve afgifte van glutamaat. Deze glutamaathypothese wordt ondersteund door recent onderzoek met memantine, dat het glutamaterge systeem antagonistisch remt. De additie van 20 mg memantine bij non-respons op clozapine toont eveneens een sterk effect op positieve en negatieve symptomen (Lucena e.a. 2009). Omgekeerd bleek memantineadditie onwerkzaam bij een patiëntengroep die ongeselecteerde antipsychotica gebruikte (Lieberman e.a. 2009).

LITERATUUR

Lieberman, J.A., Papadakis, K., Csernansky, J., e.a. (2009). A randomized, placebo-controlled study of memantine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 34, 1322-1329.

- Lucena, D. de, Fernandes, B., Berk, M., e.a. (2009). Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 1416-1423.
- Tiihonen, J., Wahlbeck, K., & Kiviniemi, V. (2009). The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 109, 10-14.

AUTEUR

P.F.J. SCHULTE is psychiater bij divisie Langdurende Psychiatrie, voorzitter van de geneesmiddelencommissie GGZ Noord-Holland-Noord, Heiloo, en bestuurslid van de ClozapinePlusWerkGroep.

Correspondentieadres: dr. P.F.J. Schulte, GGZ Noord-Holland-Noord, Kennemerstraatweg 464, 1851 WG Heiloo.

E-mail: r.schulte@ggz-nhn.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.