

Medicamenteuze behandeling van de dysthyme stoornis

P.F.J. SCHULTE

SAMENVATTING Tot voor kort werd de dysthyme stoornis als een 'neurotische' aandoening beschouwd. De resultaten van behandeling met psychofarmaca waren niet eenduidig, hoofdzakelijk door methodologische problemen. Dit artikel refereert recent onderzoek, dat de werkzaamheid van antidepressiva aantoonst. [TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 3, 165-169]

TREFWOORDEN dysthyme stoornis, medicamenteuze behandeling

De diagnose dysthymie werd pas met de DSM-III in 1980 door de American Psychiatric Association ingevoerd. Andere concepten, als neurotische depressie of depressieve persoonlijkheidsstoornis, werden hiermee verlaten ten gunste van een indeling bij de stemmingsstoornissen. Ook in de ICD-10 (International Classification of Diseases) van de WHO komt de diagnose dysthymie voor. In beide classificaties ligt het verschil met de depressie in engere zin (i.e.z.) vooral in de geringere ernst van de klachten, met echter een grotere chroniciteit bij de dysthymie. Volgens de DSM-IV is er sprake van een dysthyme stoornis als de depressieve stemming al twee jaar bestaat en gepaard gaat met symptomen als een slaapstoornis of stoornis in de eetlust, moeheid, gering gevoel van eigenwaarde, slechte concentratie, besluiteloosheid of gevoelens van hopeloosheid. Voor Nederland is onlangs voor de dysthyme stoornis een 12-maandsprevalentie van 2,3% onder de algemene bevolking gemeten (Bijl e.a. 1997). Onder ambulante psychiatrische patiënten in de Verenigde Staten ligt de prevalentie volgens een onderzoek zelfs bij 36% (Markowitz e.a. 1992). Zonder behandeling verbetert dysthymie slechts zelden (Keller 1994). Het beloop van dysthymie wordt vaak

gecompliceerd door een depressie i.e.z., angststoornis, verslaving, persoonlijkheidsstoornis of eetstoornis. Bovendien gaat de stoornis gepaard met een slechtere algemene gezondheid, slechter psychosociaal functioneren, verminderd welzijn, meer gebruik van medische zorg en een verhoogde kans op ernstige suïcidepogingen (Howland 1993). Bij vele dysthyme patiënten wordt de diagnose gemist en wordt geen behandeling ingesteld (Shelton e.a. 1997).

Vermoedelijk omdat men vroeger aan een 'neurotische' oorzaak dacht, is niet eerder dan in 1980 onderzoek gedaan naar de effectiviteit van antidepressiva (Lapierre 1994). De duur van deze studies (6 tot 8 weken) was – gezien de chroniciteit van de stoornis – kort, en de resultaten waren tegenstrijdig. Bovendien werden in veel onderzoeken zowel patiënten met 'pure' dysthymie opgenomen als patiënten met 'double depression', namelijk dysthymie én depressie i.e.z. tegelijk (Thase 1998).

RECENT ONDERZOEK

Via Medline werden de jaren 1994 tot en met 1997 gescreend op publicaties over de behandeling van de dysthyme stoornis met antidepressi-

va. Alleen dubbelblind, placebo-gecontroleerd en gerandomiseerd onderzoek werd geselecteerd, dat de resultaten voor de 'puur' dysthyme patiënten apart vermeldde en minstens 50 patiënten per behandelgroep bevatte. In 1996 en 1997 werden drie grote onderzoeken gepubliceerd die aan deze criteria voldeden.

In een Franse multi-centerstudie (Vanelle e.a. 1997) werden 140 ambulante of opgenomen patiënten met 'pure' dysthymie (vgl. DSM-III-R) onderzocht (zie tabel). Na een week placebowash-out en uitsluiting van de placeboresponders werden de patiënten gerandomiseerd in twee groepen, waarbij de ene groep met 20 mg fluoxetine per dag en de andere met een placebo behandeld werd. Respons werd gedefinieerd als een verbetering van 50% op de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) gecombineerd met een Clinical Global Impression (CGI) van 1 (heel veel verbeterd) of 2 (veel verbeterd). Na de eerste fase van drie maanden werden alle patiënten in een tweede fase nog eens drie maanden dubbelblind gevolgd. De responders uit de eerste fase zetten hun behandeling met fluoxetine of placebo voort. De non-responders kregen er 20 mg fluoxetine bij, wat resulteerde in een groep die behandeld werd met 20 mg fluoxetine en een die met 40 mg behandeld werd. Aan het eind van de eerste fase waren in de fluoxetiegroep significant meer patiënten met respons dan in de placebogroep.

Van de patiënten bij wie de eerste fase respons opgeleverd had, reageerde in de tweede fase 78,6% van de fluoxetinepatiënten nog steeds met respons en 69,2% van de placebopatiënten. Het percentage patiënten in remissie (HDRS $\leq$ 8) was in de fluoxetiegroep significant groter dan in de placebogroep (69,1% vs. 30,8%; $p = 0,01$).

Van de twee groepen non-responders aan het eind van fase 1 vertoonde 53% van de groep die 40 mg fluoxetine kreeg aan het eind van de tweede fase alsnog respons en 69% van de groep die 20 mg fluoxetine kreeg (het verschil is niet significant). Ongeveer 40% van deze patiënten was uiteindelijk in remissie.

Een tweede, drie-armig multi-centeronder-

zoek in de Verenigde Staten (Thase e.a. 1996) vergeleek sertraline met imipramine (zie tabel). De studie betrof 416 ambulante patiënten met 'pure' dysthymie (vgl. DSM-III-R). Na een week placebo-wash-out en uitsluiting van de placeboresponders werden de patiënten in drie groepen gerandomiseerd, waarvan er een met sertraline, een met imipramine en een met een placebo werd behandeld. De medicatie werd op geleide van het klinische beeld verhoogd. Klinische respons, gedefinieerd als een CGI van 1 of 2, werd bij 59% van de sertralinepatiënten, 64% van de imipraminepatiënten en 44% van de placebopatiënten vastgesteld. Als de strengere criteria voor een remissie (zie tabel) werden gebruikt, waren de uitslagen 50% voor sertraline, 44% voor imipramine en 28% voor de placebo. Aan het eind van de onderzoeksperiode waren de resultaten van de verumgroepen op psychosociaal gebied en wat betreft levenskwaliteit significant beter dan die van de placebogroep (Kocsis e.a. 1997).

Een derde, eveneens drie-armig multi-centeronderzoek in Zuid-Amerika (Versiani e.a. 1997) vergeleek moclobemide met imipramine (zie tabel). De studie betrof 315 patiënten met dysthymie (DSM-III-R), van wie eenderde aan een 'double depression' leed. De resultaten werden voor beide diagnosegroepen gescheiden geanalyseerd. De medicatie werd op geleide van het klinisch beeld verhoogd. De studie toonde aan dat bij de patiënten met 'pure' dysthymie beide antidepressiva significant effectiever waren dan placebo: 54% van de moclobemidepatiënten en 49% van de imipraminepatiënten tegenover 24% patiënten van de placebogroep voldeden aan het eind van het onderzoek niet meer aan de criteria voor de diagnose. Ook bij het strengere criterium voor een remissie (zie tabel) waren de resultaten significant beter voor de verumgroepen.

DISCUSSIE

De drie hier besproken onderzoeken laten significant verschillende resultaten zien na de behandeling van de dysthyme stoornis met een

TABEL

	Vanelle e.a. 1997	Thase e.a. 1996	Versiani e.a. 1997
Aantal patiënten	140	416	315 ¹
Behandelopzet (gemiddelde einddosis)	fluoxetine (20 mg) vs. placebo	sertraline (140 mg) vs. imipramine (199 mg) vs. placebo	moclobemide (633 mg) vs. imipramine (204 mg) vs. placebo
Diagnostisch instrument	SADS, life-timeversie	SCID-I en II	SCID-I
Verblijf	ambulant of opgenomen	ambulant	ambulant
HDRS bij begin (gemiddeld)	20 (21 item)	13 (17 item)	20 (17 item)
Begin stoornis	3/4 na 21e	allen voor 21e	1/3 voor 21e
Gemiddelde duur	5 jaar	30 jaar	11 jaar
Actuele comorbiteit	ja (life-timed diagnoses: 31% angststoornis, 12% eetstoornis, 7% afhanke- lijkheid van een middel)	geen As-I-stoornis ² , wel 70% As-II-stoornis	andere psychiatrische stoornissen uitgesloten
Behandelperiode	3 maanden	12 weken	8 weken
Schalen	HDRS, HARS, CGI e.a.	HDRS, MADRS, CGI e.a.	HDRS, CGI, SCL-90
Uitvallers (vanwege bijwerkingen)	13% vs. 26% (p = 0,05) (niet vermeld)	16% vs. 33% vs. 24% (p = 0,004) (6% vs. 18% vs. 4%, p = 0,04)	13% vs. 15% vs. 15% (7% vs. 11% vs. 2%)
Respons	50% verbetering HDRS én CGI I of 2: 58% ^e vs. 36%	CGI I of 2: 59% ^d vs. 64% ^b vs. 44%	niet meer voldoen aan dia- gnose: 54% ^b vs. 49% ^f vs. 24%, CGI I of 2: 75% ^a vs. 73% ^a vs. 36%
Remissie	HDRS < 8: 44% ^g vs. 25%	afwezigheid depressieve stemming én niet voldoen aan criteria diagnose: 50% ^f vs. 44% ^f vs. 28%; HDRS < 5: 47% ^c vs. 39% vs. 32%	afwezigheid depressieve stemming én niet meer voldoen aan criteria diagnose: 45% ^b vs. 43% ^b vs. 17%; HDRS < 5: 33% ^f vs. 24% vs. 18%
Psychosociaal effect	GAF ³	GAF, 3 psychosociale schalen, Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire ⁴	niet onderzocht

1. 68% met 'pure' dysthymie. De genoemde respons- en remissiepercentages hebben betrekking op alleen deze groep

2. Exclusie van bipolaire stoornis, psychose, paniekstoornis, gegeneraliseerde angststoornis en misbruik of afhankelijkheid van middelen.

3. Significant grotere verbetering van de score in de fluoxetingroup, namelijk van 55 naar 70 punten.

4. Op alle schalen significant betere resultaten voor verum boven placebo (Kocsis e.a. 1997).

a. p < 0,0001; b. p < 0,001; c. p = 0,01; d. p = 0,02; e. p = 0,03; f. p < 0,05; g. p = 0,07 (p steeds vs. placebo).

Afkortingen: SADS: Modified Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (French Lifetime Version);

SCID-I en -II: Structured Clinical Interview for DSM III-R (II = Personality Disorders); HDRS: Hamilton

Depression Rating Scale; HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale; CGI: Clinical Global Impression; MADRS:

Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; SCL-90: Hopkins Symptom Checklist; GAF: Global Assessment of Functioning Scale.

antidepressivum of met een placebo, ook als patiënten met een actuele comorbide depressie i.e.z. uitgesloten worden.

Omdat er geen algemeen aanvaarde schaal en definitie voor respons en remissie bestaan, hanteert elk onderzoek andere criteria. Afgezien van het responscriterium bij Thase e.a. (1996) zijn de eisen bij de andere twee streng te noemen: 50% verbetering op de HDRS én een CGI van 1 of 2 (Vanelle e.a. 1997), respectievelijk niet meer voldoen aan de criteria van de diagnose (Versiani e.a. 1997). Anderzijds zijn de eisen voor een remissie juist bij Thase e.a. (1996) bijzonder stringent: afwezigheid van depressieve stemming én niet meer voldoen aan de criteria voor de diagnose. Verder wordt ook gekeken naar de percentages patiënten met een HDRS-score van lager dan 5.

De placeboresponspercentages liggen bij twee van de drie onderzoeken op hetzelfde niveau als onderzoek bij de depressie i.e.z. oplevert. Alleen bij Thase e.a. (1996) ligt dit responspercentage hoger, mogelijk als gevolg van het ruimere responscriterium. Een tweede reden kan zijn dat alleen in het Noord-Amerikaanse onderzoek patiënten ook via kranten werden geworven. Deze patiënten waren mogelijk minder ernstig ziek, wat zou kunnen passen bij de lage HDRS-score bij het begin. Bij de andere twee onderzoeken werden alleen patiënten betrokken die zich aanmeldde voor psychiatrische behandeling of die al onder behandeling waren. In alle drie de onderzoeken werden geschikte onderzoeksinstrumenten gebruikt om de diagnose te stellen en met name een gelijktijdige depressie i.e.z. uit te sluiten.

Het vaststellen respectievelijk het uitsluiten van andere comorbiditeit ligt moeilijker: alleen bij Thase e.a. (1996) wordt actuele, belangrijke comorbiditeit op As I uitgesloten. De dysthyme stoornis is echter in alle drie de studies steeds primair, dat wil zeggen niet het gevolg van een andere stoornis. As II-stoornissen worden alleen in het Noord-Amerikaanse onderzoek in kaart gebracht: meer dan tweederde leed aan een persoonlijkheidsstoornis, meestal van cluster C.

Men kan als kritiek hebben dat het geen zuivere patiëntengroepen betreft; dit zijn echter wel de dysthyme patiënten zoals ze in de klinische praktijk veel voorkomen.

Helaas zijn psychosociale effecten van de behandeling alleen door Thase e.a. (1996) onderzocht. Zij konden een significant voordeel van het antidepressivum aantonen. Vanelle e.a. (1997) vonden een significant effect op de GAF, een minder valide onderzoeksschaal.

Samenvattend kan worden gesteld dat antidepressiva bij de acute behandeling van de dysthyme stoornis effect blijken te hebben. De vraag blijft echter hoe de behandeling van deze chronische stoornis er na de acute fase uit moet zien. Alleen Vanelle e.a. (1997) rapporteren (gunstige) resultaten van de voortgezette behandeling met het antidepressivum. Anderzijds is uit onderzoek naar chronische depressie (gemengde patiëntengroepen met dysthyme stoornis en/of depressie i.e.z.) bekend dat voortgezette en onderhoudsbehandeling zinvol zijn (Kocsis e.a. 1996).

CONCLUSIE

Op basis van dit en eerder onderzoek (Lapierre 1994) kan geconcludeerd worden dat antidepressiva bij de behandeling van dysthymie effect hebben. De huidige stand van onderzoek rechtvaardigt om aan de dysthyme patiënt een proefbehandeling met antidepressiva gedurende 12 weken aan te bieden. Hierbij is de dosis van het antidepressivum niet lager dan voor de behandeling van de depressie i.e.z. Net als in de klinische behandelpraktijk van deze laatste wordt bij uitblijvend effect de dosis tot het maximum opgevoerd of tot bijwerkingen optreden. Bij gebrek aan een betrouwbaar meetinstrument voor dysthymie kan men het effect van de proefbehandeling het beste als 'algemene klinische indruk' samen met de patiënt evalueren. Eventueel kan aanvullend de verandering op een depressieschaal (bijv. de HDRS) worden bijgehouden. Bij respons lijkt het zinvol langdurige medicamenteuze profylaxe te overwegen.



De auteur dankt dr. W. Nolen voor zijn nuttige commentaar op een eerdere versie van dit artikel.

LITERATUUR

- Bijl, R.V., van Zessen, G., & Ravelli, A. (1997). Psychiatrische morbiditeit onder volwassenen in Nederland: het NEMESIS-onderzoek. II. Prevalentie van psychiatrische stoornissen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 141, 2453-2460.
- Howland, R.H. (1993). General health, health care utilization, and medical comorbidity in dysthymia. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 23, 211-237.
- Keller, M.B. (1994). Course, outcome and impact on the community. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89 (suppl. 383), 24-34.
- Kocsis, J.H., Friedman, R.A., Markowitz, J.C., e.a. (1996). Maintenance therapy for chronic depression. A controlled clinical trial of desipramine. *Archives of General Psychiatry*, 53, 769-774.
- Kocsis, J.H., Zisook, S., Davidson, J., e.a. (1997). Double-blind comparison of sertraline, imipramine, and placebo in the treatment of dysthymia: Psychosocial outcomes. *American Journal of Psychiatry*, 154, 390-395.
- Lapierre, Y.D. (1994). Pharmacological therapy of dysthymia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89 (suppl. 383), 42-48.
- Markowitz, J.C., Moran, M.E., Kocsis, J.H., e.a. (1992). Prevalence and comorbidity of dysthymic disorder among psychiatric outpatients. *Journal of Affective Disorders*, 24, 63-71.

- Shelton, R.C., Davidson, J., Yonkers, K.A., e.a. (1997). The undertreatment of dysthymia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58, 59-65.
- Thase, M.E., Fava, M., Halbreich, U., e.a. (1996). A placebo-controlled, randomized clinical trial comparing sertraline and imipramine for the treatment of dysthymia. *Archives of General Psychiatry*, 53, 777-784.
- Thase, M.E. (1998). Antidepressant treatment of dysthymia and related chronic depressions. *Current Opinion in Psychiatry*, 11, 77-83.
- Vanella, J.M., Attar-Levy, D., Poirier, M.F., e.a. (1997). Controlled efficacy study of fluoxetine in dysthymia. *British Journal of Psychiatry*, 170, 345-350.
- Versiani, M., Amrein, R., Stabl, M., e.a. (1997). Moclobemide and imipramine in chronic depression (dysthymia): An international double-blind, placebo-controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*, 12, 183-193.

AUTEUR

P.F.J. SCHULTE is als psychiater verbonden aan de dagkliniek van Psychiatrisch Centrum Willibrord te Heiloo.
Correspondentieadres: dr. P.F.J. Schulte, psychiater,
Kennemerstraatweg 464, 1851 NG Heiloo.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-7-1998.

SUMMARY Pharmacological treatment of dysthymic disorder – For a long time dysthymic disorder has been regarded as a ‘neurotic’ disorder. Results of psychopharmacological treatment have been contradictory, mainly because of methodological problems. This article reviews recent research, demonstrating efficacy of antidepressants.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 41 (1999) 3, 165-169]

KEYWORDS dysthymic disorder, pharmacological treatment