

Behandeling van chronische posttraumatische stress-stoornis met fluvoxamine.

Een open onderzoek

door M.C. de Boer, W. Op den Velde, P.R.J. Falger, J.E. Hovens, J.H.M. de Groen en H. van Duijn

Gepubliceerd in 1994, no. 5

Samenvatting

De farmacologische behandeling van 24 Nederlandse deelnemers aan het verzet tijdens de Tweede Wereldoorlog, lijdend aan een posttraumatische stress-stoornis (PTSS), wordt beschreven. Deze groep - met objectief vastgestelde zeer belastende traumatische oorlogservaringen - wordt gekenmerkt door sinds decennia bestaande, moeilijk beïnvloedbare posttraumatische stress-symptomen. De voormalige verzetsdeelnemers werden uitgenodigd tot deelname aan een behandeling met fluvoxamine in een twaalf weken durende open studie. Resultaten van het klinische onderzoek en van vragenlijsten inzake PTSS, depressie, slaapkwaliteit, angst en vitale uitputting laten zien dat een lichte verbetering werd bereikt met betrekking tot PTSS-symptomatologie, in het bijzonder wat betreft klachten van slapeloosheid, angst en vitale uitputting. In enkele individuele gevallen bleek fluvoxamine een verlichting te geven van nachtmerries, indringende herinneringen en schuldgevoelens.

Inleiding

De werking van fluvoxamine bij posttraumatische stress-stoornis (PTSS) werd nog niet eerder onderzocht. Fluvoxamine is een selectieve en krachtige serotonine-(5-hydroxytryptamine; 5-HT)-heropnameremmer, structureel verschillend van de tricyclische antidepressiva, met nauwelijks effect op noradrenerge, dopaminerge, histaminerge en muscarine receptoren (Claassen 1983). Fluvoxamine heeft een bewezen antidepressieve werking (Feighner 1989) en is effectief gebleken bij de obsessief-compulsieve stoornis (Perse e.a. 1987; Price e.a. 1987; Goodman e.a. 1989) en bij de paniekstoornis (Den Boer en Westenberg 1988). De raakpunten van PTSS aan de andere angststoornissen en aan depressieve stoornissen maken het interessant de effecten van fluvoxamine bij PTSS te onderzoeken (Van der Hart en Op den Velde 1991).

Methode

Proefpersonen - Voormalige leden van het verzet tijdens de Tweede Wereldoorlog met een objectief vastgestelde zeer belastende oorlogsgeschiedenis werden aangeschreven met het verzoek deel te nemen aan een behandelstudie met fluvoxamine. De proefpersonen namen eerder deel aan een studie naar de psychische en lichamelijke klachten van verzetsdeelnemers (Op den Velde e.a. 1990, 1993). In verscheidene opzichten vormen deze oorlogsslachtoffers een bijzondere groep. De meerderheid van hen ging tientallen jaren gebukt onder posttraumatische klachten en 'leerde te leven' met hun problemen. Tijdens het lange verloop van hun ziekte verloren velen van hen, na het consulteren van meerdere artsen, de hoop op genezing. In deze groep is het gebruik van psychofarmaca - met name van

benzodiazepines - hoog, overigens zonder bevredigend resultaat. Bijna allen ontvangen een uitkering krachtens de Wet Buitengewoon Pensioen, op basis van invaliderende psychische problemen.

De motivatie voor deelname aan de studie was in het algemeen gering. Velen verwachtten geen positief resultaat voor zichzelf, doch waren bereid tot deelname vanwege het mogelijke profijt van de wetenschappelijke resultaten van deze studie voor andere oorlogsslachtoffers. Van de 183 aangeschreven personen waren er 40 (22%) tot deelname bereid.

Procedure - Na het verkrijgen van 'informed consent' werd de diagnose PTSS, volgens DSM-III-R-criteria, vastgesteld met behulp van de Nederlandse vertaling (Koster van Groos 1986, niet gepubliceerd manuscript) van de SCID-R PTSS-module (Spitzer e.a. 1985). Personen werden ook in de studie betrokken als zij voldoende symptomen hadden in hetzij het herbelevingscluster (cluster B), hetzij het vermijdingscluster (cluster C) van de DSM-III-R (partiële PTSS). Personen met ernstig alcoholmisbruik, psychotische verschijnselen of duidelijke verschijnselen van een organisch psychosyndroom werden uitgesloten. Bij alle proefpersonen werd een algemeen lichamelijk onderzoek verricht. Dit werd op indicatie gevolgd door een ECG en laboratoriumonderzoek.

Van de 40 personen die wilden deelnemen hadden 11 personen geen PTSS volgens DSM-III-R-criteria. Vier personen besloten na het eerste interview van deelname af te zien, één werd van behandeling uitgesloten op grond van een ernstige cardiale stoornis. De studie ving aldus aan met 24 deelnemers. De groep van 24 deelnemers bestond uit 4 vrouwen en 20 mannen met een leeftijd variërend van 64-69 jaar (gem. 66.25 jaar). 15 proefpersonen hadden een volledige, 9 een partiële PTSS volgens de SCID. De duur van de klachten varieerde van 10 tot 45 jaar (gem. 28.63 jaar).

Alle psychofarmaca, uitgezonderd benzodiazepines, werden twee weken vóór het begin van de studieperiode van twaalf weken gestaakt. Vanaf een beginndosis van 50 mg per dag werd de dosering van fluvoxamine op geleide van effecten en neveneffecten in vier weken verhoogd tot 150-300 mg per dag. Hiertoe werden de deelnemers telefonisch geconsulteerd, of, indien gewenst, gezien.

Instrumenten - De ernst van de psychiatrische symptomatologie werd vastgesteld door middel van: (1) de Global Clinical Impression Scale (GCI); (2) de Zung Depressie Schaal (Mook e.a. 1990); (3) de Spielberger State/Trait Anxiety Inventory. Hiermee worden de te onderscheiden toestandsangst (state-anxiety) en angstdispositie (trait-anxiety) gemeten (Van der Ploeg 1979); (4) de zogenaamde speciële slaapschaal van de Subjectieve Slaap Schaal (SGSS). Deze schaal meet de slaapkwaliteit van de afgelopen nacht (De Graaf 1984); (5) een oorspronkelijk Nederlandse PTSS-zelfbeoordelingsschaal, welke de ernst van PTSS-symptomatologie meet (Hovens e.a. 1993); (6) de Maastrichtse vragenlijst voor vitale uitputting (MV) (Appels e.a. 1987; Falger e.a. 1992). Vitale uitputting wordt gekarakteriseerd door een toestand van ongewone vermoeidheid, toegenomen prikkelbaarheid en algemene malaise en wordt als belangrijke voorbode van ischemische hartziekten beschouwd. Deze vragenlijsten werden gekozen op grond van gebleken samenhang met de ernst van PTSS-symptomatologie in eerdere studies (Op den Velde e.a. 1993; Hovens e.a. 1993).

Deze zelfbeoordelingslijsten, te zamen met de GCI-schaal, werden afgenomen aan het begin van de studie, na vier weken en aan het einde van de studieperiode, (in principe) na twaalf weken. Vragenlijsten werden bewerkt na een minimale deelname van vier weken. In het geval dat proefpersonen uitvielen voor het einde van de studie, werd de laatste meting als eindmeting genomen. De Paired samples t-test werd gebruikt voor de statistische bewerking.

Resultaten

Van de 24 proefpersonen beëindigden zeven de studie voor de minimale deelname van vier weken en voltooiden elf mensen de gehele studieduur van twaalf weken. Zes deelnemers vielen uit tussen de vier en twaalf weken. Aldus werden van 17 deelnemers (43%) de vragenlijsten bewerkt.

Bij negen deelnemers waren gastro-intestinale bezwaren de reden van voortijdige uitval, bij één deelnemer verslechtering van slaapkwaliteit en bij drie deelnemers andere lichamelijke bezwaren - naar alle waarschijnlijkheid niet samenhangend met fluvoxaminegebruik.

Deelnemers die de studie in zijn geheel voltooiden ($n = 11$) verschilden niet significant van de gehele groep voortijdige uitvallers ($n = 13$) wat betreft sekse en het al dan niet hebben van een partiële of volledige PTSS (Fisher's exact-test, 2-zijdige overschrijdingskans; p -waarde 0.552, resp. 1.000). Evenmin verschilden beide groepen significant wat betreft leeftijd en duur van klachten (t -test, 2-zijdige overschrijdingskans; p -waarden 0.128, resp. 0.984). Tabel 1 geeft de bereikte veranderingen weer op de GCI en de diverse vragenlijsten.

Tabel 1: Scores op de GCI en de 6 vragenlijsten voor en na toediening van fluvoxamine van proefpersonen die ten minste vier weken deelnamen aan de studie. Standaarddeviatie tussen haakjes. Statistische bewerking: Paired samples t-test

Variabele		Voormeting	Nameting	P-waarde
GCI	non-comp.	4.67 (sd = 1.03)	4.50 (sd = 1.05)	.380
	comp.	4.18 (sd = 0.98)	3.73 (sd = 1.01)	.088
	allen	4.35 (sd = 1.00)	4.00 (sd = 1.06)	.105
Zung-depress.	non-comp.	50.17 (sd = 8.13)	50.00 (sd = 9.90)	.474
	comp.	46.00 (sd = 9.37)	44.64 (sd = 10.28)	.210
	allen	47.47 (sd = 8.93)	46.53 (sd = 10.18)	.243
toest.angst	non-comp.	48.50 (sd = 6.09)	48.33 (sd = 6.71)	.440
	comp.	46.63 (sd = 13.37)	42.36 (sd = 14.62)	.026
	allen	47.29 (sd = 11.14)	44.47 (sd = 12.50)	.028
angstdispos.	non-comp.	53.83 (sd = 5.00)	51.83 (sd = 6.24)	.276
	comp.	47.18 (sd = 10.65)	43.45 (sd = 11.33)	.004
	allen	49.18 (sd = 9.29)	46.41 (sd = 10.46)	.005
SGSS	non-comp.	8.00 (sd = 5.33)	8.67 (sd = 4.03)	.597
	comp.	10.09 (sd = 3.67)	7.27 (sd = 4.27)	.018
	allen	9.35 (sd = 4.29)	7.76 (sd = 4.11)	.104
PTSS	non-comp.	64.67 (sd = 3.88)	60.83 (sd = 10.70)	.126
	comp.	65.73 (sd = 13.76)	62.18 (sd = 11.30)	.060
	allen	65.35 (sd = 11.11)	61.71 (sd = 10.78)	.021
MV	non-comp.	33.17 (sd = 9.54)	29.67 (sd = 11.67)	.072
	comp.	26.64 (sd = 10.77)	24.00 (sd = 9.02)	.074
	allen	28.94 (sd = 10.55)	26.00 (sd = 10.06)	.017

n = 17 (11 completers, 6 uitvallers)

Global Clinical Impression	range 1-7
Zung Depressie Schaal	range 20-80
Toestandsangst	range 20-80
Angstdispositie	range 20-80
Subjectieve Slaapschaal	range 0-16
PTSS-zelfbeoordelingsschaal	range 28-112
Vitale Uitputting (MV)	range 0-69

Op vrijwel alle vragenlijsten nemen de scores af. Op de toestandsangst- en angstdispositievragenlijsten zijn deze verbeteringen significant. De Maastrichtse vragenlijst en de PTSS-zelfbeoordelingsschaal tonen significante verbetering bij de totale groep deelnemers. Bij de slaapschaal was alleen de verbetering bij degenen die de studie in zijn geheel voltooiden significant. Een, overigens niet significante, verslechtering op de slaapschaal werd gezien bij proefpersonen die de studie beëindigden tussen vier en twaalf weken.

De PTSS-symptomatologie, zoals gemeten met de PTSS-zelfbeoordelingsschaal, werd nader geanalyseerd. Deelnemers die verbeterden (n = 12), bleken een vermindering te rapporteren van schuldgevoelens, slaapklachten, nachtmerries, indringende herinneringen, woede-uitbarstingen en

angst. Na afloop van de studie wilden vijf personen doorgaan met het gebruik van fluvoxamine.

Discussie

Voor de gehele groep deelnemers werd met betrekking tot PTSS-symptomatologie, angstverschijnselen en vitale uitputting een lichte, doch statistisch significante verbetering bereikt. Hierbij dient aangetekend te worden dat in deze niet gecontroleerde studie een placeborespons niet valt uit te sluiten. In de groep uitvallers tussen vier en twaalf weken werd bij drie mensen een verslechtering van slaapkwaliteit gezien. Geen van de deelnemers werd vrij van PTSS-klachten. Opvallend is dat, hoewel fluvoxamine een antidepressieve werking heeft en elf deelnemers matig tot ernstig depressief waren, de Zung-depressieschaal geen significante verbetering liet zien.

Meer dan de helft van de proefpersonen viel uit voor het einde van de studie. Vergeleken met de reeds genoemde studies van fluvoxamine bij depressie, de paniekstoornis en de obsessief-compulsieve stoornis is deze uitval hoog. Een mogelijke verklaring voor de hoge uitval in deze (op grond van klinische indruk en op grond van de scoring op de vragenlijsten) als matig ziek ingeschatte groep kan de relatief gebrekkige motivatie zijn om de bijverschijnselen van de medicatie te verdragen.

De uitgesproken vermindering van gevoelens van schuld, vastgesteld met de PTSS-zelfbeoordelingsschaal, is opvallend. Een mogelijke verklaring voor deze bevinding is de bijdrage die de deelnemers wilden leveren aan de wetenschappelijke vooruitgang van de behandeling van andere oorlogsslachtoffers. Dit zou hebben kunnen dienen als een 'compensatie voor hun schuldgevoelens'.

Ook in deze studie blijkt bij de PTSS-zelfbeoordelingsschaal het effect op DSM-III-R cluster B- en D-symptomatologie het meest uitgesproken. De ontbrekende effectiviteit op vermijdingssymptomen (cluster C) is in overeenstemming met eerdere studies (Hogben en Cornfield 1981; Walker 1982; Boehnlein e.a. 1985; Blake 1986; Frank e.a. 1988), hoewel in een recente studie amitriptyline een beter effect bleek te hebben dan een placebo op de vermijdingssubschaal van de Impact of Event Scale (Davidson e.a. 1990). Ook in drie studies betreffende de 5-HT opnameremmer fluoxetine (Davidson 1991; McDougle 1991; Nagy 1993) werd, naast het effect op cluster B- en D-symptomatologie, een positief effect op vermijdingssymptomatologie gevonden.

Hoewel het globale therapeutisch effect van fluvoxamine over de gehele groep zoals gezegd bescheiden is, lijkt het belangrijk dat vijf van de elf personen die de studie in zijn geheel voltooiden een belangrijke verbetering in hun algehele conditie ervoeren. Nadere beschouwing van deze individuele gevallen laat met name een verbetering van de slaapkwaliteit zien. Deze personen wilden na de studie doorgaan met fluvoxaminegebruik.

Geconcludeerd mag worden dat in deze groep personen met chronische moeilijk behandelbare PTSS in individuele gevallen invaliderende symptomen verlicht konden worden tijdens behandeling met fluvoxamine. Verdere studie naar de effecten van fluvoxamine bij deze groep oorlogsslachtoffers in placebogecontroleerd onderzoek verdient aanbeveling.

Deze studie werd ondersteund door fondsen van de Stichting 1940-1945, Amsterdam; de Stichting Dienstverlening Verzetsdeelnemers, Dirkshorn; de Stichting Fondsenwerving Militaire Oorlogs- en Dienstsachtoffers en Aanverwante Doleinden; en Duphar Nederland BV, Amsterdam. We zijn dr. W.S. de Loos erkentelijk voor zijn verwijzing van patiënten.

Literatuur

Appels, A., e.a. (1987), A questionnaire to assess premonitory symptoms of myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*

17, 15-24.

Blake, D.J. (1986), Treatment of acute posttraumatic stress disorder with tricyclic antidepressants. *Southern Medical Journal* 79, 201-204.

Boehnlein, J.K., e.a. (1985), One-year follow-up study of posttraumatic stress disorder among survivors of Cambodian Concentration camps. *American Journal of Psychiatry* 142, 956-959.

Boer, J.A. den, en H.G. Westenberg (1988), Effect of a Serotonin and Noradrenalin uptake inhibitor in panic disorder; a double-blind comparative study with Fluvoxamine and Maprotiline. *International Clinical Psychopharmacology* 3, 59-74.

Claassen, V. (1983), Review of the animal pharmacology and pharmacokinetics of fluvoxamine. *British Journal of Clinical Pharmacology* 15, 349-355.

Davidson, J., e.a. (1991), Fluoxetine in Post-Traumatic Stress Disorder. *Journal of Traumatic Stress* 4, 419-423.

Davidson, J., e.a. (1990), Treatment of posttraumatic stress disorder with Amitriptyline and placebo. *Archives of General Psychiatry* 47, 259-266.

Falger, P., e.a. (1992), Current Post Traumatic Stress Disorder and Cardiovascular Disease Risk Factors in Dutch Resistance veterans from World War II. *Psychotherapy and Psychosomatics* 57, 164-171.

Feighner, J.P., e.a. (1989), A Placebo-controlled Inpatient Comparison of Fluvoxamine Maleate and Imipramine in Major Depression. *International Clinical Psychopharmacology* 4, 239-244.

Frank, J.B., e.a. (1988), A randomized clinical trial of phenelzine and imipramine for posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry* 145, 1289-1291.

Goodman, W.K., e.a. (1989), Efficacy of Fluvoxamine in Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry* 46, 36-44.

Graaf, W. de (1984), *Huisarts en slaapgedrag. Waarnemingen omtrent slaapgedrag van patiënten in een huisartsenpraktijk*. Proefschrift, Universiteit van Amsterdam.

Hart, O. van der, en W. Op den Velde (1991), Traumatische stoornissen. In: O. van der Hart (red.), *Trauma, dissociatie en hypnose*. Swets & Zeitlinger, Amsterdam/ Lisse, p. 91-124.

Hogben, G.L., en R.B. Cornfield (1981), Treatment of traumatic war neuroses with phenelzine. *Archives of General Psychiatry* 38, 440-445.

Hovens, J.E., e.a. (1992), Anxiety, depression and anger in Dutch Resistance veterans from World War II. *Psychotherapy and Psychosomatics* 57, 172-179.

- Hovens, J.E., e.a. (1993), A self-rating scale for PTSD in Dutch resistance veterans. *Journal of Clinical Psychology* 49, 196-203.
- McDougle, J., e.a. (1991), An Open Trial of Fluoxetine in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 11, 325-327.
- Mook, J., e.a. (1990), Een herziene versie van de Zung-schaal als maat voor dispositionele depressiviteit. *Tijdschrift voor Psychiatri* 32, 253-264.
- Nagy, L.M., e.a. (1993), Open Prospective Trial of Fluoxetine for Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 13, 107-113.
- Op den Velde, W., e.a. (1990), Current Psychiatric complaints of Dutch Resistance veterans from World War II. *Journal of Traumatic Stress* 3, 351-358.
- Op den Velde, W., e.a. (1993), Posttraumatic Stress Disorder in Dutch Resistance veterans from World War II. In: J.P. Wilson en B. Rafael (red.), *The International Handbook of traumatic stress syndromes*. Plenum Press, New York, p. 219-230.
- Perse, T.L., e.a. (1987), Fluvoxamine Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *American Journal of Psychiatry* 144, 1543-1548.
- Ploeg, H.M. van der, e.a. (1979), *Handleiding bij de Zelf Beoordelings Vragenlijst*. Swets & Zeitlinger, Lisse.
- Price, H.P., e.a. (1987), Treatment of Severe Obsessive-Compulsive Disorder with Fluvoxamine. *American Journal of Psychiatry* 44, 1059-1061.
- Shay, J. (1992), Fluoxetine Reduces Explosiveness and Elevates Mood of Vietnam Combats Vets with PTSD. *Journal of Traumatic Stress*, vol. 5, no. 1, 97-101.
- Spitzer, R., e.a. (1985), Instruction Manual for the Structured Clinical Interview for DSM-III-R, Nonpatient version (SCID-NP-V). *Biometrics Research Department*, New York.
- Walker, J.I. (1982), Chemotherapy of Traumatic War Stress. *Military Medicine* 147, 1029-1033.
- Zilberg, N.J., e.a. (1982), Impact of Event Scale: A cross-validation study and some empirical evidence supporting a conceptual model of stress response syndromes. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 50, 407-414.

Summary: Fluvoxamine Treatment for Chronic PTSD

A group of 24 Dutch World War II Resistance veterans with a documented traumatic war history and a positive diagnosis of current Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) was studied. This special group of war victims is characterised by chronicity, and has been suffering from intractable posttraumatic complaints for decades. They were invited to participate in a treatment study with fluvoxamine (Fevarin), a selective serotonin reuptake inhibitor with antidepressive and anxiolytic properties. The study was designed as an open-ended, outpatient pilot study, with a treatment period of 12 weeks. Results of clinical examination, and questionnaires investigating PTSD, depression, sleep

problems, anxiety, and vital exhaustion indicate that a modest improvement was attained with respect to their PTSD symptomatology, and their symptoms of insomnia, anxiety and vital exhaustion. The results indicate that treatment with fluvoxamine may offer alleviation of chronic PTSD symptoms, such as nightmares, intrusive recollections, and guilt feelings.

De auteurs zijn respectievelijk arts-assistent psychiatrie (St. Lucas Ziekenhuis, Amsterdam), psychiater (St. Lucas Ziekenhuis, Amsterdam), psycholoog (vakgroep Medische Psychologie, Cardiovasculair Research Instituut, Rijksuniversiteit Limburg, Maastricht), psycholoog/psychiater (H.C. Rümkegroep, Christelijk Sanatorium Zeist), neuroloog (afd. Klinische Neurofysiologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht) en neuroloog (afd. Klinische Neurofysiologie, St. Lucas Ziekenhuis, Amsterdam).

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 8-2-1994.