

De behandeling van obsessief-compulsieve stoornis met antidepressiva: een literatuuroverzicht

door A.J.L.M. van Balkom, R. van Dyck en J.A. Quak

Samenvatting

In dit literatuuroverzicht naar de effectiviteit van antidepressiva bij de behandeling van obsessief-compulsieve stoornis (OCS) worden alle Engelstalige gecontroleerde studies besproken die met betrekking tot dit onderwerp verschenen zijn. De werkzaamheid van clomipramine is het best gedocumenteerd: bij 50% van de patiënten geeft dit farmacon een verbetering van 40%. Clomipramine zou minimaal vier tot acht weken gegeven moeten worden in een dosering van 150 tot 300 mg per dag alvorens men het effect kan evalueren. Vrijwel nooit verdwijnen de dwangsymptomen volledig. Na staken van de medicatie vallen alle patiënten terug. Veel patiënten klagen over anticholinerge bijwerkingen en seksuele functiestoornissen. Door de bijwerkingen staakt 20% de medicatie. De anti-obsessieve werking is onafhankelijk van de mate van depressiviteit van de patiënt. Aanwijzingen, afkomstig van het klinisch onderzoek van clomipramine bij OCS, hebben geleid tot de 'serotoninehypothese' van het syndroom.

Inleiding

Obsessief-compulsieve stoornis (OCS) is lange tijd beschouwd als een chronische therapieresistente psychiatrische aandoening. De laatste jaren is er echter een gedragstherapeutische en medicamenteuze behandelmethode voor het syndroom ontwikkeld. De gedragstherapeutische behandeling bestaat uit exposure in vivo en responspreventie (zie o.a. Emmelkamp 1982; Hoogduin 1985). Dit houdt in dat patiënten 'in vivo' geconfronteerd worden met dwanguitlokkende situaties. Zij worden overreed om de daarbij optredende angst te doorstaan en de daarop volgende dwangrituelen niet ten uitvoer te brengen.

De medicamenteuze behandeling van OCS is voornamelijk gebaseerd op onderzoek naar de effectiviteit van antidepressiva. Dit onderzoek is voortgevloeid uit de toevallige ontdekking van Lopez-Ibor in de jaren zestig dat clomipramine bij depressieve patiënten de aanwezige dwangsymptomen verminderde (Ananth 1983). Op grond van deze bevinding deed Van Reynghe de Voxvrie (1969) onderzoek bij vijf-

tien depressieven met dwangsymptomatologie. Hij rapporteerde dat onder invloed van clomipramine zowel dwang als depressie verbeterde. Waarschijnlijk zijn deze eerste successen er de oorzaak van dat later onderzoek naar de medicamenteuze behandeling van dwang zich voornamelijk op clomipramine heeft geconcentreerd. Toch is er ook onderzoek gedaan naar het effect van neuroleptica en benzodiazepines op OCS (voor een overzicht zie Perse 1988). Deze beide groepen farmaca hebben geen noemenwaardig effect op dwangsymptomen en worden daarom in dit overzicht verder buiten beschouwing gelaten.

In dit artikel zal getracht worden de huidige stand van zaken op het gebied van het gecontroleerde onderzoek naar de effectiviteit van antidepressiva bij de behandeling van OCS weer te geven. Hiertoe wordt de literatuur samengevat, nadat de kwaliteit van het uitgevoerde onderzoek besproken is.

Methode

De literatuur die hieronder besproken zal worden, is verzameld door middel van onderzoek van de jaargangen 1975 tot en met maart 1990 van Excerpta Medica, sectie psychiatrie, op de trefwoorden 'obsession' en 'compulsion'. In dit literatuuroverzicht zijn alle twintig Engelstalige gepubliceerde, gecontroleerde studies met betrekking tot de behandeling van OCS met antidepressiva betrokken. In totaal gaat het hierbij om 444 patiënten met OCS. Daarnaast wordt voor dit overzicht additioneel onderzoek besproken naar bijwerkingen van de therapie en naar gevolgen van het staken van de medicatie. Ook wordt relevant farmacologisch onderzoek besproken. Wat betreft deze laatste onderwerpen is echter geen volledigheid nagestreefd. Als hieronder gesproken wordt over OCS wordt de desbetreffende DSM-III-classificatie (1980) bedoeld.

Resultaten

De studies die de werkzaamheid van clomipramine bij OCS vergeleken met die van placebo zijn chronologisch weergegeven in tabel 1. In tabel 2 zijn de studies met de overige antidepressiva gerubriceerd. Omdat in sommige onderzoeken naast clomipramine en placebo andere antidepressiva zijn betrokken, is een aantal studies in beide tabellen opgenomen. Eerst zullen de kwalitatieve aspecten van het onderzoek besproken worden. Daarna wordt ingegaan op de onderzoeksresultaten.

Kwalitatieve aspecten – Achtereenvolgens komen de volgende onderwerpen aan bod (zie o.a. Kazdin 1986): samenstelling en vergelijkbaarheid van de patiëntengroepen, meetmethoden, additioneel gegeven therapie, criteria die gebruikt zijn voor 'verbetering' en waarde van het dubbelblinde karakter van het onderzoek.

1. *Samenstelling en vergelijkbaarheid van de patiëntengroepen* – In zeven-tien van de twintig studies (d.w.z. 315 van de 444 patiënten) zijn pa-tiënten betrokken die aan de DSM-III (1980) criteria voor OCS volde-den of aan criteria die daarmee vergelijkbaar zijn. In het algemeen was een aanvullend criterium dat de dwangsymptomatologie langer dan een jaar moest bestaan. Depressieve patiënten werden slechts toegela-ten als de depressie secundair was aan de dwang. De patiëntengroep van Flament, Rapoport, Berg, Sceery, Kilts, Mellström en Linnoila (1985) en Leonard, Swedo, Rapoport, Koby, Lenane, Cheslow en Hamburger (1989) voldeed weliswaar aan bovengenoemde voorwaar-den, maar bestond uit kinderen en adolescenten. In drie van de twintig besproken studies (Yaryura-Tobias, Neziroglu en Bergman 1976; Marks, Stern, Cobb en McDonald 1980; Rapoport, Elkins en Mikkelsen 1980) zijn de selectiecriteria niet geëxpliciteerd. Dat wil zeggen dat er bij deze patiënten (67 van de 444) sprake zou kunnen zijn van andere aandoeningen dan OCS. Differentiaal diagnostisch komen in aanmer-king vooral primaire depressies en psychosen, maar ook: M. Gilles de la Tourette, fobieën en organisch-cerebrale aandoeningen. In twee stu-dies zijn de patiëntengroepen erg klein (Mavissakalian en Michelson 1983; Prasad 1984).

2. *Meetmethode* – Het therapie-effect is op verschillende wijzen geëva-lueerd. In de meeste studies worden valide meetinstrumenten gebruikt om de ernst van dwang en depressie te meten. Gebruikte schalen zijn bij voorbeeld de 'Leyton Obsessional Inventory' (Cooper 1970) en de 'Hamilton Depression Rating Scale' (Hamilton 1967). In twee studies worden vragenlijsten gebruikt zonder bronvermelding van waaruit de validiteit blijkt (Yaryura-Tobias e.a. 1976; Ananth, Pecknold, Van den Steen en Engelsmann 1981). Een aantal auteurs maakt bovendien gebruik van zogenaamde 'global clinical scales'. Op deze schalen wordt de algehele klinische toestand van de patiënt beoordeeld. Om-dat objectieveerbare maten voor de scores ontbreken, zijn deze meetin-strumenten tamelijk onbetrouwbaar. In de studie van Volavka, Nezi-ruglu en Yaryura-Tobias (1984) wordt de conclusie dat clomipramine significant beter werkzaam is dan imipramine volledig gebaseerd op de verbetering op de 'global clinical scale'. De beide farmaca blijken na-melijk geen van twee significante resultaten te geven op de overige meetinstrumenten voor dwang.

3. *Additioneel gegeven therapie* – Zoals uit de beide tabellen blijkt, geven de auteurs in acht studies niet aan of, en zo ja hoe hun patiënten psycho-therapeutisch behandeld werden (Yaryura-Tobias e.a. 1976; Ananth e.a. 1981; Mavissakalian e.a. 1983; Insel, Mueller, Alterman, Linnoila en Murphy 1985; Volavka e.a. 1985; Foa, Steketee, Kozak en Dugger 1987; Perse, Greist, Jefferson, Rosenfeld en Dar 1987; Jenike, Baer,

Tabel 1: Werkzaamheid van clomipramine en placebo bij OCS

Onderzoek	Opzet	Duur (weken)	N	Additioneel gegeven therapie	Conclusie	Respons percentage van onderzoeksgroep	Percentage verbetering op meetinstrumenten
Yaryura-Tobias e.a. (1976)	CR; Clomi/Plac	16	18	niet vermeld	1 Clomi > Plac voor obsessies	niet vermeld	niet vermeld
Marks e.a. (1980)	PA; Clomi/Plac	36	40	vergelijking van relaxatie met exposure	2 Clomi > Plac	niet vermeld	± 30%
Montgomery (1980)	CR; Clomi/Plac	9	14	gedragstherapie	3 Clomi > Plac	niet vermeld	niet vermeld
Thoren e.a. (1980)	PA; Clomi/ Nor/Plac	5	24	geen formele gedragstherapie	1 Clomi > Plac	niet vermeld	± 40%
Rapoport e.a. (1980)	CR; Clomi/ Desi/Plac	15	9	geen formele gedragstherapie	1 Clomi = Plac	niet vermeld	niet vermeld
Insel e.a. (1983)	CR; Clomi/ Clor/Plac	12	13	bij eigen therapeut behandeld	2 Clomi > Plac	niet vermeld	± 35%
Flament e.a. (1985)	CR; Clomi/Plac	10	19	geen formele gedragstherapie	2 Clomi > Plac	± 65%	± 45%
Mavissakalian e.a. (1985)	PA; Clomi/Plac	12	12	geen formele gedragstherapie	2 Clomi > Plac	± 45%	± 40%
Marks e.a. (1988)	PA; Clomi/Plac	31	49	vergelijking van exposure/ anti-exposure/therapeut geholpen exposure	2,3 Clomi > Plac	in verband met ge- dragstherapie niet te beoordelen	in verband met ge- dragstherapie niet te beoordelen
Jenike e.a. (1989)	PA; Clomi/Plac	10	27	niet vermeld	1 Clomi > Plac	± 45%	± 30%

CR = crossover, PA = parallel

Clomi = Clomipramine; Plac = Placebo; Nor = Nortriptyline; Desi = Desipramine; Clor = Clorgyline

> = significant beter dan; 1 = statistisch significant; 2 = statistisch en klinisch significant; 3 = in eerste acht weken van trial

Tabel 2: Werkzaamheid van antidepressiva bij OCS

Onderzoek	Opzet	Duur (weken)	n	Additioneel gegeven therapie	Conclusie
Thoren e.a. (1980)	PA; Clomi/Nor/Plac	5	24	geen formele gedragstherapie	1 Clomi > Plac Nor = Plac Clomi = Nor
Rapport e.a. (1980)	CR; Clomi/Desi/Plac	15	9	geen formele gedragstherapie	1 Clomi = Desi = Plac
Ananth e.a. (1981)	PA; Clomi/Ami	4	20	niet vermeld	1 Clomi = Ami
Insel e.a. (1983)	CR; Clomi/Clor/Plac	12	13	bij eigen therapeut behandeld	1 Clomi > Clor = Plac
Mavissakalian e.a. (1983)	PA; Clomi/Imi	12	8	niet vermeld	2 van 3 pten met Clomi beter 2 van 5 pten met Imi beter
Prasad (1984)	PA; Zim/Imi	4	6	geen formele gedragstherapie	1 Zim > Imi
Insel e.a. (1985)	PA; Desi/Zim bij niet reageren 'open' Clomi	5	16	niet vermeld	1 Desi = Zim Clomi > Desi en Zim
Volavka e.a. (1985)	PA; Clomi/Imi	12	16	niet vermeld	2 Clomi > Imi
Foa e.a. (1987)	PA; Imi/Plac	6	37	niet vermeld	1 Imi > Plac
Perse e.a. (1987)	CR; Flu/Plac	20	16	niet vermeld	2 Flu > Plac
Zohar e.a. (1987)	CR; Clomi/Desi	12	10	geen formele gedragstherapie	1 Clomi > Desi
Goodman e.a. (1989)	PA; Flu/Plac	6 en 8	42	geen formele gedragstherapie	2 Flu > Plac
Leonard e.a. (1989)	CR; Clomi/Desi	10	48	geen formele gedragstherapie	2 Clomi > Desi

CR = crossover; PA = parallel

Clomi = Clomipramine; Plac = Placebo; Nor = nortriptyline; Desi = desipramine;

Ami = amitriptyline; Clor = Clorgyline; Imi = imipramine; Zim = zimelidine; Flu = fluvoxamine

> = significant beter dan; 1 = statistisch significant; 2 = statistisch en klinisch significant

Summergrad, Weilburg, Holland en Seymour 1989). In de studie van Insel, Murphy, Cohen, Alterman, Kilts en Linnoila (1983) bleven de patiënten bij hun eigen psychotherapeut in behandeling. Omdat in beide studies van Marks e.a. (1980) en Marks, Lelliott, Basoglu, Noshirvani, Monteiro, Cohen en Kasvikis (1988) en in de studie van Montgomery (1980) verschillende gedragstherapeutische technieken gegeven werden, zijn er slechts acht studies, met in totaal 170 patiënten, waarbij men zeker is dat de gemeten veranderingen in de dwangsymptomen toegeschreven kunnen worden aan de onderzochte farmaca. In deze studies kregen de patiënten 'geen formele gedragstherapie'. Hieronder wordt verstaan dat de patiënten geen exposure in vivo ondergingen. Wel werden zij aangemoedigd om de dwangsymptomen te weerstaan. Over de studie van Montgomery (1980) moet worden opgemerkt dat niet geëxpliciteerd wordt wat onder 'gedragstherapie' wordt verstaan.

4. *Criteria voor 'verbetering'* – In tien studies wordt alleen de statistische verbetering bepaald die door de behandeling ontstaan is. Het wordt daarbij niet duidelijk in hoeverre deze verbetering ook klinische consequenties heeft (Yaryura-Tobias e.a. 1976; Montgomery 1980; Thoren, Asberg, Cronholm, Jörnstedt en Träskman 1980a; Rapoport e.a. 1980; Insel e.a. 1983; Prasad 1984; Insel e.a. 1985; Foa e.a. 1987; Zohar en Insel 1987; Jenike e.a. 1989).

5. *Waarde van het dubbelblinde karakter van het onderzoek* – Een probleem bij het uitvoeren van het placebo-gecontroleerde onderzoek is dat zowel behandelaars als patiënten door de bijwerkingen van het farmacon weten wat voor therapie er gegeven wordt. Slechts Marks e.a. (1980; 1988) besteden aandacht aan deze officieuze 'ontblinding'. In hun beide onderzoeken wordt aan de onafhankelijke beoordelaars gevraagd of zij een vermoeden hebben of de patiënt placebo of werkzaam farmacon krijgt. In de studie van 1980 zijn de vermoedens van de beoordelaars niet beter dan verwacht kan worden volgens de kansberekening. In het onderzoek van 1988 echter is het vermoeden in 90% van de gevallen juist.

6. *Conclusie* – Het blijkt dat er slechts vijf studies zijn die de toets der kritiek volledig kunnen doorstaan (Flament e.a. 1985; Mavissakalian e.a. 1985; Marks e.a. 1988; Goodman, Price, Rasmussen, Delgado, Henniger, Charney 1989; Leonard e.a. 1989). De studie van Flament e.a. (1985) en Leonard e.a. (1989) betreft echter kinderen en jeugdigen en in de studie van Marks e.a. (1988) werd additioneel gedragstherapie gegeven. Aangezien de studie van Goodman e.a. (1989) fluvoxamine betreft, is de studie van Mavissakalian e.a. de enige zonder methodolo-

gische tekortkomingen die bij volwassenen met OCS clomipramine met placebo vergelijkt. De meeste studies zijn weliswaar niet vrij van zwakheden, maar toch zodanig uitgevoerd dat met enige voorzichtigheid met de resultaten rekening gehouden mag worden.

Eén studie echter is beslist kwalitatief onvoldoende. Het betreft de studie van Yaryura-Tobias e.a. (1976) (selectiecriteria onduidelijk, geen bronvermelding bij vragenlijsten, geen gegevens over additionele therapie, geen criteria voor klinische verbetering). In de studie van Volavka e.a. (1985) blijkt de getrokken conclusie dat clomipramine significant beter is dan imipramine, niet uit de bevindingen te kunnen worden afgeleid. Deze beide studies zullen bij de verdere bespreking uitgesloten worden. De studies van Mavissakalian e.a. (1983) en Prasad (1984) moeten, vanwege het geringe aantal patiënten, met enig voorbehoud worden geïnterpreteerd.

Onderzoeksresultaten

Zoals hierboven is opgemerkt, is het effect van clomipramine bij OCS het meest onderzocht. De nadruk van de bespreking van de literatuur zal dan ook op onderzoek liggen waarbij clomipramine betrokken is. Eerst zal onderzoek worden besproken waarin de werkzaamheid van clomipramine wordt vergeleken met placebo. Daarbij wordt aandacht besteed aan de gevolgen voor het staken van de medicatie en de bijwerkingen. Daarna volgt een overzicht van de andere antidepressiva die onderzocht zijn op werkzaamheid bij OCS.

Vervolgens wordt ingegaan op de minimale duur van toediening van clomipramine en op de vraag of er een relatie is tussen orale dosis c.q. plasmaspiegel en therapie-effect. Tot slot wordt getracht een antwoord te geven op de vraag in hoeverre er een relatie is tussen mate van depressiviteit van de patiënt met OCS en therapie-effect en wordt op de pathogenetische hypothese van OCS ingegaan.

1. *Werkzaamheid van clomipramine* – Uit tabel 1 kan geconcludeerd worden dat clomipramine bij OCS matig werkzaam is. Op Rapoport e.a. (1980) na, vinden alle auteurs dat clomipramine een significant beter resultaat geeft bij patiënten met OCS dan placebo. Montgomery (1980) vindt dit alleen voor obsessies. De dwangsymptomatologie verbetert 30-45% gemeten op de meetinstrumenten (Marks e.a. 1980; Thoren e.a. 1988; Insel e.a. 1983; Flament e.a. 1985; Mavissakalian e.a. 1985). Volledig herstel komt slechts zeer incidenteel voor (Flament e.a. 1985; Insel e.a. 1983).

Niet alle patiënten reageren op clomipramine. Flament e.a. (1985) noemen een responspercentage van ± 65 , Mavissakalian e.a. (1985) ± 45 . Niet duidelijk wordt het waarom de resterende groep niet op de medicatie reageert. Voorspellende factoren voor behandeling met me-

dicatie alleen zijn tot op heden nog niet vastgesteld. De meeste auteurs gaan niet in op de gevolgen van het staken van de medicatie. Marks e.a. (1980), Thoren e.a. (1980a) en Flament e.a. (1985) rapporteren dat alle patiënten na staken van de medicatie vrijwel volledig terugvallen. Marks e.a. (1988) konden dit gegeven niet repliceren omdat alle patiënten tevens gedragstherapie kregen. Pato, Zohar-Kadouch, Zohar en Murphy (1988) onderzochten in een dubbelblinde studie of na staken van clomipramine bij patiënten met OCS de dwangsymptomatologie terugkeerde. Bij zestien van de achttien door hen onderzochte patiënten was dit het geval. Een patiënt viel na enige maanden nadat de studie beëindigd was, terug. Een patiënt bleef wel symptoomvrij, maar het is niet bekend waarom.

Een aantal auteurs bespreekt de bijwerkingen van behandeling met clomipramine. Vrijwel alle patiënten rapporteerden anticholinerge effecten. Bij een klein aantal moest de behandeling gestaakt worden vanwege respectievelijk orthostatische hypotensie, sufheid, dyskinesieën, epileptische insulten en urineretentie. Monteiro, Noshirvani, Marks en Lelliot (1987) vonden bij vrijwel alle patiënten met clomipramine seksuele functiestoornissen als libidoverlies, impotentie en anorgasmie. Onder andere vanwege deze bijwerkingen worden in de diverse studies drop-outpercentages aangegeven van 10 tot 27% (gemiddeld 19%).

2. *Werkzaamheid van overige antidepressiva* – Uit tabel 2 blijkt dat clomipramine een significant beter effect op de dwangsymptomen heeft dan desipramine, zimelidine en clorglyline. Er is geen significant verschil aangetoond in de werkzaamheid van clomipramine, nortriptyline en amitriptyline op dwang. De vergelijking van clomipramine met imipramine blijft nog onduidelijk. In de studie van Foa e.a. (1987) bereikte imipramine slechts op één schaal van de testbatterij een significant beter effect dan placebo, terwijl de studies van Volavka e.a. (1984), Prasad (1984) en Mavissakalian e.a. (1983) om eerder genoemde redenen geen eenduidige conclusie toestaan. Fluvoxamine bleek in twee studies (Perse e.a. 1987; Goodman e.a. 1989) significant beter resultaat te geven dan placebo. Perse en anderen (1987) vonden dat 81% van de patiëntengroep verbeterde met fluvoxamine. De mate van verbetering op de meetinstrumenten varieerde van 14,6 tot 40%. Goodman e.a. (1989) melden een responspercentage van ongeveer 45%. De responders verbeterden ongeveer 42%.

3. *Minimale duur van toediening van clomipramine en dosis-responsrelatie* – De verschillende auteurs geven wisselende termijnen aan voor wat betreft de tijdsduur die men nodig heeft om het effect van clomipramine goed te kunnen beoordelen. Thoren e.a. (1980a) vonden bij voorbeeld pas in de laatste, namelijk vijfde week van hun onderzoek effect, ter-

wijl Marks e.a. in 1980 pas tussen week 10 en week 18 maximaal effect rapporteert en in 1988 al bij week 8. De studie van Ananth e.a. (1981) duurde echter slechts vier weken, waarin ook al significant effect voor clomipramine kon worden aangetoond. De tendens bestaat om voor het beoordelen van het effect van clomipramine bij OCS langere tijd te nemen dan bij depressies. Op grond van de literatuur zou een termijn van vier tot acht weken aangehouden moeten worden. Deze termijn werpt ook licht op de beschreven studies. Een groot aantal daarvan is dermate kort, dat de onderzoeksresultaten negatief beïnvloed zouden kunnen zijn (Montgomery 1980; Thoren e.a. 1980; Ananth e.a. 1981; Prasad 1984; Insel e.a. 1985; Foa e.a. 1987).

Wat de dagdosering betreft blijken patiënten met OCS, vergeleken met depressieven, hogere doses clomipramine te krijgen.

Ofschoon men bij de individuele patiënt rekening te houden heeft met bijwerkingen blijken dagdoses van 150 tot 300 mg pas werkzaam te zijn bij OCS. Opgemerkt moet worden dat de patiënten in de studie van Montgomery (1980) slechts 75 mg clomipramine per dag kregen. Mogelijk is deze lage dosering een verklaring voor de conclusie dat clomipramine in deze studie slechts op obsessies een significant effect bleek te hebben.

De bloedspiegel van clomipramine varieert in de diverse studies van 30 tot 275 $\mu\text{g/ml}$. Voor de metaboliet desmethylclomipramine zijn de bloedspiegelwaarden 70 tot 530 $\mu\text{g/ml}$. Deze waarden komen globaal overeen met de in de literatuur opgegeven na te streven bloedspiegelwaarde voor clomipramine bij depressies (Meltzer 1987).

Of er een relatie is tussen bloedspiegel en therapie-effect bij OCS is tot op heden onduidelijk vanwege tegenstrijdige onderzoeksresultaten (Stern, Marks, Mawson en Luscombe 1980; Thoren, Asberg, Bertillon, Mellström, Sjöqvist en Träskman 1980b; Insel e.a. 1983; Kasvikis en Marks 1988; Flament, Rapoport, Murphy, Berg en Lake 1987).

4. *Samenhang tussen depressiviteit en therapie-effect* – Op verschillende wijzen is het verband tussen het effect van de medicatie en de stemming van de patiënt met OCS nagegaan. Naast een vergelijking van het therapieresultaat van de minst en de meest depressieve patiënten uit de onderzoeksgroep, werd gekeken naar de correlatie van 'beginstemming' en therapie-effect.

Marks e.a. (1980) vergeleken in hun onderzoek retrospectief het effect van clomipramine bij de tien meest en de tien minst depressieven. Bij de meest depressieve groep patiënten gaf clomipramine op drie van de acht dwangschalen een significante verbetering. Bij de minst depressieve groep echter slechts op één schaal. Mavissakalian e.a. bevestigden deze bevinding in 1983. In de studie van 1985 vinden de auteurs

nog als het enige verschil tussen de twee groepen dat de meest depressieve groep sneller op de medicatie reageert. Insel e.a. (1983) vinden geen verschil in effectiviteit van clomipramine bij de minst en meest depressieve patiënten met OCS. De onderzoeken van Flament e.a. (1985) en Zohar e.a. (1987) bevatten patiëntengroepen die niet depressief zijn. Toch bleek clomipramine bij de beide studies effectief in het verminderen van dwangsymptomen. Verschillende auteurs onderzochten de correlatie tussen 'beginstemming' en therapie-effect. In geen van deze studies werd een verband gevonden (Thoren e.a. 1980; Ananth e.a. 1981; Volavka e.a. 1985; Perse e.a. 1987).

In de meerderheid van de studies blijkt geen verband te worden gevonden tussen antidepressief en anti-obsessief effect. De anti-obsessieve werking is dus onafhankelijk van de mate van depressiviteit van de patiënt met OCS.

5. *Pathogenese van OCS* – Naar aanleiding van het hierboven beschreven therapieresultaat met de serotonine opnameremmer clomipramine, zijn hypothesen geformuleerd over de pathogenese van het syndroom. De metabooliet van het farmacon, desmethylclomipramine remt de noradrenaline-opname. Om te bepalen of het serotonine of noradrenalinestelsel een rol speelt bij OCS, vergeleken Insel e.a. (1985) clomipramine met de specifiek serotonine opnameremmer zimelidine en met de specifiek noradrenaline opnameremmer desipramine. Clomipramine gaf een significant beter resultaat op dwang dan desipramine. Zimelidine bleek echter niet effectief. In een latere studie werd zimelidine wel effectief bevonden (Prasad 1984). Een andere serotonine opnameremmer, fluvoxamine, was effectief in de studies van Perse e.a. (1987) en Goodman e.a. (1989). Vanuit deze klinische gegevens construeerde men de serotonine-hypothese van OCS.

Het vermoeden dat de symptoomreductie bij OCS door clomipramine gemedieerd wordt door het serotoninesysteem wordt gesteund door onderzoek van metaboolieten van serotonine en noradrenaline in de liquor cerebrosppinalis. De verlaging van de liquorspiegel van de serotonine metabooliet 5-hydroxy indol azijnzuur na behandeling met clomipramine blijkt te correleren met de klinisch gevonden symptoomreductie. Voor de noradrenaline metabooliet 4-hydroxy-3-methoxyphenylglycol kon een dergelijke correlatie niet worden aangetoond (Thoren e.a. 1980b).

Ook provocatietests steunen de serotoninehypothese van OCS. Toediening van de serotonine-antagonist metachlorophenylpiperazine laat een toename van de dwangsymptomatologie zien bij patiënten met OCS. Deze toename wordt echter niet gevonden wanneer de patiënten reeds met clomipramine behandeld worden (Zohar e.a. 1988). De resultaten van het provocatie-onderzoek lijken niet te rijmen met de observatie dat serotonine opnameremmende farmaca dwangsymp-

tomen verminderen. Men heeft getracht beide empirische gegevens met elkaar in overeenstemming te brengen door te stellen dat er bij OCS sprake is van een verhoogde serotonerge responsiviteit op provocatietests met serotonine agonisten en dat door behandeling met serotonerge farmaca deze responsiviteit verlaagd wordt, waarschijnlijk door een adaptieve 'downregulatie' (Zohar e.a. 1988).

Deze ingenieuze verklaring heeft nog bevestiging door middel van nader onderzoek.

Discussie

In het voorafgaande werd een literatuuroverzicht gegeven van een van de mogelijkheden tot behandeling van OCS, namelijk de behandeling met antidepressiva. De strekking van de onderzochte studies is dat met name clomipramine matig werkzaam is bij ongeveer 50% van de patiënten met OCS. Gedragstherapie, in de vorm van exposure in vivo, geeft al na tien behandelssessies bij ongeveer 75% van de patiënten met OCS een verbetering van meer dan 30% (Hoogduin en Duivenvoorden 1988). Follow-up-onderzoek, tot viereneenhalf jaar na een behandeling van OCS met exposure in vivo, heeft aangetoond dat deze verbetering stabiel blijft (voor een overzicht zie Emmelkamp 1982). Duidelijk is dat de patiëntengroep als geheel minder goed op clomipramine reageert dan op exposure in vivo. Depressieve patiënten met OCS blijken echter weinig baat te hebben bij een gedragstherapeutische behandeling (Foa 1983). Hoogduin e.a. (1988) wijzen op het belang van het behandelen van een eventueel aanwezige depressie voordat men besluit tot behandeling door middel van exposure in vivo. Onduidelijk blijft in welke mate patiënten die niet verbeteren met gedragstherapie, reageren op een behandeling met antidepressiva. Over een eventueel additief effect van een combinatiebehandeling is nog weinig bekend. Nader onderzoek naar voorspellende variabelen ten aanzien van therapieresultaat bij antidepressiva, respectievelijk gedragstherapie zal gericht moeten zijn op het identificeren van factoren die bepalend zijn voor een succesvolle behandeling.

Literatuur

- American Psychiatric Association (1980), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Third Edition, APA, Washington DC.
- Ananth, J., J.C. Pecknold, N. van den Steen en F. Engelsmann (1981), Double-Blind Comparative Study of Clomipramine and Amitriptyline in Obsessive Neurosis. *Progressive Neuro-Psychopharmacology* 5, 257-262.
- Ananth, J. (1983), Clomipramine in Obsessive-Compulsive Disorder, A Review. *Psychosomatics* 24, 723-727.
- Cooper, J. (1970), The Leyton Obsessional Inventory. *Psychological Medicine* 1, 48-64.

- Emmelkamp, P.M.G. (1982), *Phobic and Obsessive Compulsive Disorders*. Plenum Press, New York.
- Flament, M.F., J.L. Rapoport, C.J. Berg, W. Sceery, C. Kilts, B. Mellström en M. Linnoila (1985), Clomipramine Treatment of Childhood Obsessive Compulsive Disorder. A Double Blind Controlled Study. *Archives of General Psychiatry* 42, 977-983.
- Flament, M.F., J.L. Rapoport, D.L. Murphy, C.J. Berg en C.R. Lake (1987), Biochemical Changes during Clomipramine Treatment of Childhood Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry* 44, 219-225.
- Foa, E.B., G. Steketee, J.B. Grayson en H.G. Doppelt (1983), Treatment of Obsessive Compulsives: when do we fail? In: E.B. Foa en P.G.M. Emmelkamp (red.), *Failures in Behavior Therapy*, John Wiley, New York, 10-35.
- Foa, E.B., G. Steketee, M.J. Kozak en D. Dugger (1987), Imipramine and Placebo in the Treatment of Obsessive-Compulsives: Their Effect on Depression and on Obsessional Symptoms. *Psychopharmacology Bulletin* 23, 8-11.
- Goodman, W.K., L.M. Prizic, S.A. Rasmussen, P.C. Delgado, G.R. Henniger, D.S. Charney (1989), Efficacy of Fluvoxamine in Obsessive-Compulsive Disorder. A Double Blind Comparison with Placebo. *Archives of General Psychiatry* 46, 36-44.
- Hamilton, M. (1967), Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Social and Clinical Psychology* 6, 278-296.
- Hoogduin, C.A.L. (1985), *Mislukking en succes bij de ambulante behandeling van dwangneurose*. Dissertatie, Leiden.
- Hoogduin, C.A.L., en H.J. Duivenvoorden (1988), A decision model in the treatment of Obsessive-Compulsive Neuroses. *British Journal of Psychiatry* 152, 516-521.
- Insel, T.R., D.L. Murphy, R.M. Cohen, I. Alterman, C. Kilts en M. Linnoila (1983), Obsessive-Compulsive Disorder. A Double-Blind Trial of Clomipramine and Clorgyline. *Archives of General Psychiatry* 40, 605-612.
- Insel, T.R., E.A. Mueller, I. Alterman, M. Linnoila en D.L. Murphy (1985), Obsessive-Compulsive Disorder and Serotonin: Is there a connection? *Biological Psychiatry* 20, 1174-1188.
- Jenike, M.A., L. Baer, P. Summergrad, J.B. Weilburg, A. Holland en R. Seymour (1989), Obsessive-Compulsive Disorder: A double blind, placebo controlled trial of Clomipramine in 27 patients. *American Journal of Psychiatry* 146, 1328-1330.
- Kasvikis, Y., en I.M. Marks (1988), Clomipramine in Obsessive-Compulsive Ritualisers treated with Exposure Therapy; Relations between dose, plasma levels, outcome and side-effects. *Psychopharmacology* 95, 113-118.
- Kazdin, A.E. (1986), The evaluation of psychotherapy, research design and methodology. In: S.L. Garfield en A.E. Bergh (red.), *Handbook of psychotherapy and behavior change*. J. Wiley & Sons, New York, 23-69.
- Leonard, H.L., S.E. Swedo, J.L. Rapoport, E.V. Koby, M.C. Lenane, D.L. Cheslow en S.D. Hamburger (1989), Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder with Clomipramine and Desipramine in Children and Adolescents. *Archives of General Psychiatry* 46, 1088-1092.
- Marks, I.M., R.S. Stern, D. Mawson, J. Cobb en R. McDonald (1980), Clomipramine en Exposure for Obsessive-Compulsive Rituals: I. *British Journal of Psychiatry* 136, 1-25.

- Marks, I.M., P. Lelliott, M. Basoglu, H. Noshirvani, W. Monteiro, D. Cohen en Y. Kasvikis (1988), Clomipramine, Self-Exposure and Therapist-Aided Exposure for Obsessive-Compulsive Rituals. *British Journal of Psychiatry* 152, 522-534.
- Mavissakalian, M., en L. Michelson (1983), Tricyclic Antidepressants in Obsessive-Compulsive Disorder. Antiobsessional or Antidepressant Agents? *The Journal of Nervous and Mental Disease* 171, 301-306.
- Mavissakalian, M., S.M. Turner, L. Michelson en R. Jacob (1985), Tricyclic Antidepressants in Obsessive-Compulsive Disorder: Antiobsessional or antidepressant agents? II. *American Journal of Psychiatry* 142, 572-576.
- Meltzer, H.Y. (red.) (1987), *Psychopharmacology*. Raven Press, New York.
- Monteiro, W.O., H.F. Noshirvani, I.M. Marks en P.T. Lelliott (1987), Anorgasmia from Clomipramine in Obsessive-Compulsive Disorder. A Controlled Trial. *British Journal of Psychiatry* 151, 107-112.
- Montgomery, S.A. (1980), Clomipramine in Obsessional Neurosis: A Placebo Controlled Trial. *Pharmaceutical Medicine* 1, 190-192.
- Pato, M.T., R. Zohar-Kadouch, J. Zohar, D.L. Murphy (1988), Return of symptoms after discontinuation of Clomipramine in patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *American Journal of Psychiatry* 145, 1521-1525.
- Perse, T.L., J.H. Greist, J.W. Jefferson, R. Rosenfeld en R. Dar (1987), Fluvoxamine Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *American Journal of Psychiatry* 144, 1543-1548.
- Perse, T.L. (1988), Obsessive-Compulsive Disorder. A Treatment Review. *Journal of Clinical Psychiatry* 49, 48-55.
- Prasad, A. (1984), A Double-Blind Study of Imipramine versus Zimelidine in Treatment of Obsessive-Compulsive Neurosis. *Pharmacopsychiatry* 17, 61-62.
- Rapoport, J., R. Elkins en E. Mikkelsen (1980), Clinical Controlled Trial of Chlorimipramine in Adolescents with Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychopharmacology Bulletin* 16, 61-63.
- Reynghé de Voxvrie, G. van (1968), L'Anafranil (G 34586) dans l'Obsession. *Acta Neurologica Belgica* 68, 787-792.
- Stern, R.S., I.M. Marks, D. Mawson en D.K. Luscombe (1980), Clomipramine and Exposure for Compulsive Rituals: II *British Journal of Psychiatry*, 136-166.
- Thoren, P., H. Åsberg, B. Cronholm, L. Jörnestedt en L. Träskman (1980a), Clomipramine Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder I. A Controlled Clinical Trial. *Archives of General Psychiatry* 37, 1281-1285.
- Thoren, P., M. Åsberg, L. Bertilsson, B. Mellström, F. Sjöqvist en L. Träskman (1980b), Clomipramine Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder II. Biochemical Aspects. *Archives of General Psychiatry* 37, 1289-1294.
- Volavka, J., F. Neziroglu en J.A. Yaryura-Tobias (1984), Clomipramine and Imipramine in Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatry Research* 14, 83-91.
- Yaryura-Tobias, J.A., F. Neziroglu en L. Bergman (1976), Chlorimipramine for Obsessive-Compulsive Neurosis: An organic Approach. *Current Therapeutic Research* 20, 541-548.
- Zohar, J., en T.R. Insel (1987), Obsessive-Compulsive Disorder: Psychobiological Approaches to Diagnosis, Treatment and Pathophysiology. *Biological Psychiatry* 22, 667-687.

- Zohar, J., T.R. Insel, R.C. Zohar-Kadouch, J.L. Hill en D.L. Murphy (1983), Serotonergic Responsivity in Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry* 45, 167-172.

Summary: Treatment of obsessive-compulsive disorder with antidepressants: a review of the literature.

In this review all twenty controlled studies, dealing with antidepressant therapy on OCD are discussed. Although many different drugs have been studied, the effectiveness of clomipramine has been documented best. Using this drug four to eight weeks, about 50% of the patients show a symptom reduction averaging 40%. None of them recovers completely. After tapering off the medication all patients show a complete relapse. During treatment most patients complain of anticholinergic symptoms and psychosexual dysfunction, leading to a drop-out rate of 20%. The anti-obsessive effect is independent of the severity of the depression. Clinical research of clomipramine in obsessive-compulsive disorder, has led to the 'serotonin hypothesis' of the syndrome.

A.J.L.M. van Balkom is als universitair docent en R. van Dyck als hoogleraar ambulante en sociale psychiatrie verbonden aan de vakgroep Psychiatrie, faculteit der Geneeskunde Vrije Universiteit, p/a Valeriusplein 9, 1075 BG Amsterdam; J.A. Quak was daar co-assistent ten tijde van het schrijven van dit artikel.

Het artikel werd geaccepteerd voor publicatie op 27-3-'90.