

# Gebruik van antipsychotica bij somatoforme stoornissen; een literatuuroverzicht

L. DECOUTERE, F. VAN DEN EEDE, G. MOORKENS, B.G.C. SABBE

**ACHTERGROND** Antipsychotica worden vaak voorgeschreven bij de behandeling van somatoforme stoornissen. Een systematisch overzichtsartikel van effectstudies hiernaar ontbreekt echter tot op heden.

**DOEL** Nagaan van de wetenschappelijke evidence in verband met gebruik van antipsychotica bij somatoforme stoornissen.

**METHODE** Literatuuronderzoek in PubMed met als zoektermen de afzonderlijke somatoforme stoornissen en functionele stoornissen in combinatie met ‘antipsychotic agent’ en met de afzonderlijke antipsychotica.

**RESULTATEN** L-sulpiride is werkzaam in de behandeling van functionele dyspepsie op basis van vier gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT’s). Er is beperkte evidence voor de effectiviteit van de combinatie flupentixol-melitracen bij functionele dyspepsie en voor die van amisulpride bij glossodynie. De overige artikelen rapporteren een gebrek aan werkzaamheid van antipsychotica (bij stoornis in de lichaamsbeleving) of betreffen methodologisch zwakkere studies, die wel een klein effect suggereren (bij fibromyalgie en bij hypochondrie).

**CONCLUSIE** Uitspraken over de werkzaamheid van antipsychotica bij somatoforme stoornissen moeten gedifferentieerd worden per stoornis. Globaal genomen zijn er weinig RCT’s voorhanden en de typische antipsychotica werden methodologisch beter onderzocht dan de atypische antipsychotica. Antipsychotica zijn werkzaam bij functionele dyspepsie.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)3, 163-173]

**TREFWOORDEN** antipsychotica, behandeling, functionele stoornissen, somatoforme stoornissen

In de DSM-IV onderscheidt men zes somatoforme stoornissen: somatisatiestoornis, ongedifferentieerde somatoforme stoornis, pijnstoornis, hypochondrie, conversiestoornis en stoornis in de lichaamsbeleving; er is één restcategorie. Het hebben van symptomen die een lichamelijke aandoening suggereren, hoewel ze niet (volledig) door een organisch ziekteproces of pathofysiologisch mechanisme verklaard kunnen worden, is het gemeenschappelijke kenmerk van de somatoforme stoornissen (APA 1994). Deze stoornissen

komen meer voor in poliklinische dan in residentiële settings en zouden tot 16% van de aanmeldingen in de eerstelijns geneeskunde uitmaken (De Waale e.a. 2004).

Er is grote variëteit in de diagnostische en therapeutische aanpak van somatoforme stoornissen in en tussen de verschillende medische disciplines (Henningsen e.a. 2007). De recente richtlijn ‘Somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten (SOLK) en somatoforme stoornissen’ (2009) geeft duidelijk de algemene principes van

diagnostiek en behandeling weer en geldt in dit opzicht als een referentiekader.

In de psychiatrische praktijk stellen wij vast dat antipsychotica vaak voorgeschreven worden bij functionele klachten, wat overigens ook beschreven wordt in de literatuur (Joukamaa e.a. 1995; Mucci e.a. 1995). Er werden in dit verband verscheidene effectstudies gerapporteerd, maar er werd tot op heden nog geen systematisch overzicht gepubliceerd over de rol van antipsychotica in de behandeling van somatoforme stoornissen.

## METHODE

Met behulp van PubMed zochten wij naar literatuur uit de periode januari 1966 tot juni 2009. Het onderzoek beperkte zich tot Engels-, Frans-, Nederlands- en Duitstalige tijdschriften. Er bestaat een grote variatie in termen voor somatisch onverklaarde lichamelijke klachten en somatoforme stoornissen tussen verschillende disciplines, wat een uitgebreid aantal zoektermen noodzakelijk maakte. Voor de classificatie is uitgegaan van de DSM-IV (Conceptrichtlijn SOLK en somatoforme stoornissen 2009). De functionele stoornissen worden daarbij in de subcategorie 'ongedifferentieerde somatoforme stoornis' ondergebracht, met uitzondering van stoornissen waar de pijnsymptomen op de voorgrond staan; die worden als 'pijnstoornis' geïnclassificeerd.

De MESH-termen 'somatoform disorder' en alle onderverdelingen van de DSM-IV-klasse ('somatization disorder', 'undifferentiated somatoform disorder', 'pain syndrome', 'hypochondriasis', 'conversion disorder', 'body dysmorphic disorder') werden gecombineerd met de term 'antipsychotic agent'. Dit leverde respectievelijk 160, 166, 2, 170, 88, 42 en 16 (totaal 644) artikelen op, waarvan een groot aantal meermalen als zoekresultaat naar voren kwamen. Onderzoeken betreffende waanstoornis, somatisch type, werden niet geïnccludeerd. Een eerste selectie op basis van titel en abstract leverde 27 artikelen op.

Aansluitend combineerden wij de functionele stoornissen 'chronic fatigue syndrome', 'fibromy-

algia', 'functional dyspepsia', 'irritable bowel syndrome' (IBS) en 'temporomandibular joint disorder' als zoekterm met de term 'antipsychotic agent'. 'Tinnitus' als zoekterm werd niet in de analyse betrokken omdat in de betreffende publicaties lichamelijk verklaarde klachten beschreven werden. Dit leverde respectievelijk 13, 25, 16, 26 en 11 (totaal 91) artikelen op. Selectie op basis van de titel en het abstract resulteerde in 22 aanvullende artikelen. Tot slot werden alle genoemde aandoeningen gecombineerd met de stofnamen van alle antipsychotica. Dit leverde geen bijkomende informatie.

De 49 (27 + 22) artikelen werden grondig gelezen en geselecteerd, gericht op de onderzoeksvraag. Uiteindelijk werden er 24 artikelen geïnccludeerd.

## RESULTATEN

Uit het literatuuronderzoek selecteerden wij 24 artikelen, die in tabel 1 weergegeven worden. De onderzoeken werden gerangschikt volgens onderzochte DSM-IV-(sub)categorie. Verder werden per onderzoek de methode, het antipsychoticum met dosering, de duur van het onderzoek, de primaire effectmaten en de belangrijkste bevindingen aangegeven.

We vonden artikelen voor de subcategorieën 'ongedifferentieerde somatoforme stoornis' (functionele dyspepsie en IBS), 'pijnstoornis' (fibromyalgie en glossodynïe), 'stoornis in de lichaamsbeleving' en 'hypochondrie'. Voor de subcategorieën 'somatisatiestoornis' en 'conversiestoornis' werden geen artikelen gevonden.

De 24 onderzoeken toonden grote verschillen in methodologie. Er waren 7 gerandomiseerde, gecontroleerde trials (RCT's). Drie artikelen waren gecontroleerd, maar niet gerandomiseerd. De overige 14 artikelen betroffen 6 open studies en 8 gevallenreeksen of -beschrijvingen. Acht verschillende antipsychotica werden bij somatoforme stoornissen bestudeerd, waarbij enkel (L-)sulpiride, olanzapine en flupentixol in meer dan één onderzoek werden bestudeerd. In 6 van de 7 RCT's werd een typisch antipsychoticum onderzocht.

TABEL 1 Overzicht van onderzoeken naar effect van antipsychotica bij somatoforme stoornissen; aangegeven is of er effect was binnen de interventiegroep (within-effect) zelf en ten opzichte van de controlegroep (between-effect)							
Stoornis	N (M/V)	Type onderzoek	Preparaat, dosis	Duur	Effectmaat	Effect	1ste auteur, jaar
Ongedifferentieerde somatoforme stoornis (functionele dyspepsie)	30 (11/19)	gecontroleerd	groep 1 (n = 15)	20 dagen (d)	within-effect:	symptomen	Arienti, 1994
		gerandomiseerd	L-sulpiride (75 mg/d)		klinisch	G1: ↓ G2: =	
			↔		between-effect	T <sub>1/2</sub> vloeistoffen ↓ G1 ↔ G2: (p < 0,05)	
			groep 2 (n = 15) placebo			T <sub>1/2</sub> maaglediging (p < 0,05)	
					T <sub>1/2</sub> galblaas- lediging	T <sub>1/2</sub> halfvast ↓ (p < 0,05)	
Ongedifferentieerde somatoforme stoornis (functionele dyspepsie)	25 (11/14) (n = 24 bij w 8)	gecontroleerd	flupentixol (0,5 mg/d) +	2 weken (w) behand.	between-effect:		Hashash, 2008
		gerandomiseerd gekruist	melitracen (10 mg/d) of placebo	2 w wash-out 2 w behand. 2 w wash-out	(F+M ↔ placebo) klinisch	symptomen in F+M-groep ↓ (p = 0,001)	
					SF-NDI	↓ in F+M-groep: (p = 0,003)	
Ongedifferentieerde somatoforme stoornis (functionele dyspepsie)	Acuut: 16 (7/11)	gecontroleerd	acuut: L-sulpiride i.v. (0,35 mg/kg bolus, daarna 0,7 mg/kg/h)	acuut: 10 min	between-effect:	↓ in sulpiridegroep (p < 0,050)	Distrutti, 2002
			↔		perceptie spanning maagwand; maag-compliance	↓ in sulpiridegroep (p < 0,05)	
	Chronisch: 8		chronisch: L-sulpiride (75 mg/d)	chronisch: 4 w	chronisch: VAS perceptie spanning maagwand	↓ (p < 0,05) ↓ (p < 0,05)	
Ongedifferentieerde somatoforme stoornis (functionele dyspepsie)	140 (34/106)	gecontroleerd	groep 1 (n = 69)	8 w	within-effect:	symptomen	Mearin, 2004
		dubbelblind gerandomiseerd	L-sulpiride (75 mg/d)		klinisch	G1: ↓ bij 79,9% G2: ↓ bij 71,3%	
			↔		HRQoL STAI	↑ (G1 en G2) ↓ (G1 en G2)	
			groep 2 (n = 71) cisapride (30 mg/d)		between-effect:		
					G1 ↔ G2: klinisch bijwerkingen HRQoL STAI	niet significant G2 > G1 (p = 0,03) niet significant niet significant	

TABEL 1		Vervolg						
	Stoornis	N (M/V)	Type onderzoek	Preparaat, dosis	Duur	Effectmaat	Effect	1ste auteur, jaar
Ongedifferentieerde	somatoforme stoornis (functionele dyspepsie)	30 (13/17)	gecontroleerd dubbelblind gekruist	L-sulpiride (75 mg/d) ↔ behandeling 2: cisapride (30 mg/d)	4 w behand. 4 w behand.	within-effect: T <sub>½</sub> maaglediging klinisch	↓ B1 en B2 (p < 0,001) symptomen ↓ (B1 en B2) niet significant	Mansi, 2000
Ongedifferentieerde	somatoforme stoornis (IBS)	12 (niet bekend)	gecontroleerd ↔ placebo (n = 6)	sulpiride (100 mg/d) (n = 6) ↔ placebo (n = 6)	éénmalige toediening preprandiaal	between-effect: postprandiale motorische activiteit colon	reductie in sulpiridegroep (p < 0,05)	Lanfranchi, 1983
Pijnstoornis	(n.s.)	34 (n.s.)	gecontroleerd dubbelblind gerandomiseerd gekruist	flupentixol (FP) (3 mg/d) + amitryptiline (AT) (75 mg/d) of AT (75 mg/d) + placebo	2 w baseline 5 w behand. 2 w washout 5 w behand. 2 w washout	within-effect: klinisch between-effect (FP+AT ↔ AT): niet significant	↓ pijn: FP+AT-groep en AT-groep	Zitman, 1991
Pijnstoornis		669 (245/424)	open ongecontroleerd	sulpiride (150 mg/d)	6 w	klinisch CGI VAS	↓ pijn: 91% goede tolerantie: 93% 'veel tot zeer veel verbetering': 96% ↓ (p < 0,001)	Ferreri, 2000
Pijnstoornis		1 (M)	gevals-beschrijving	olanzapine (5 mg/d)	Niet gespec.	klinisch	pijn in remissie	Kozian, 2003
Pijnstoornis (fibromyalgie)		35 (7/28) (n = 30 bij w 12)	open ongecontroleerd	quetiapine (25-100 mg/d)	12 w	FIQ CGI-severity PSQI BDI STAI SF-12	↓ (p < 0,001) ↓ (p = 0,001) ↓ (p < 0,001) ↓ (p = 0,003) ↓ (n.s.) ↑ (p = 0,007)	Hidalgo, 2007
Pijnstoornis (fibromyalgie)		32 (3/29) (n = 22 bij w 12)	open ongecontroleerd	ziprasidon (20-100 mg/d, mediaan: 40 mg/d)	12 w	FIQ PSQI CGII	↓ (n.s.) ↓ (n.s.) 'verbetering': 32%	Calandre, 2007
Pijnstoornis (fibromyalgie)		51 (1/50)	gevallenreeks	olanzapine (5-20 mg/d)	retrospectief	Brief Pain Inventory rating	↓ pijn: 90% Bijwerkingen bij 53%	Freeddenfeld, 2006

TABEL 1	Vervolg						
Stoornis	N (M/V)	Type onderzoek	Preparaat, dosis	Duur	Effectmaat	Effect	1ste auteur, jaar
Pijnstoornis (fibromyalgie)	25 (1/24)  (n = 14 bij w 12)	gevallenreeks	olanzapine, (2,5-20 mg/d, gemiddeld 10 mg/d)	12 w	CGI	'veel tot zeer veel verbetering': 43%	Rico-Villademoros, 2005
Pijnstoornis (fibromyalgie)	2 (1/1)	gevals- beschrijving	olanzapine (5 mg/d en 10 mg/d)	niet gespec. en 12 m	klinisch	↓ pijn (n = 2)	Kiser, 2001
Pijnstoornis (glossodynie)	76 (16/60)	gecontroleerd enkelblind gerandomiseerd	groep 1 (n = 27): amisulpride (50 mg/d)  groep 2 (n = 26): paroxetine (20 mg/d)  groep 3 (n = 23) sertraline (50 mg/d)	8 w	within-effect: VAS HAM-D HAM-A  between-effect: (G1 ↔ G2 ↔ G3)	↓ (G 1,2,3) ↓ (G 1,2,3) ↓ (G 1,2,3)  niet significant G1: beste tolerantie en kortste responslatentie	Maina, 2002
Pijnstoornis (glossodynie)	1 (1/0)	gevals- beschrijving	olanzapine (5 mg/d)	3 m	klinisch	pijn in remissie	Gick, 2004
Pijnstoornis (glossodynie)	2 (1/1)	gevals- beschrijving	olanzapine (2,5 en 5 mg/d)	niet gespec.	klinisch	↓ pijn (n = 2)	Ueda, 2008
Stoornis in de lichaamsbeleving	28 (n.s.)  waanachtig: n = 12 Niet-waanachtig: n = 16	gecontroleerd dubbelblind gerandomiseerd	groep 1 (n = 11) pimozide (2-10 mg/d) + fluoxetine (20-80 mg/d) ↔ groep 2 (n = 17) placebo + fluoxetine (20-80 mg/d)	8 w	within-effect: Y-BOCS-BDD  between-effect: (G1 ↔ G2): Y-BOCS-BDD BABS	↓ bij 18% (G1) 17% (G2)  niet significant niet significant	Phillips, 2005
Stoornis in de lichaamsbeleving	6 (3/3)	open ongecontroleerd (n = 4) en gecontroleerd dubbelblind (n = 2)	fluoxetine (70 mg/d) + olanzapine (2,5-15 mg/d) of placebo	5,3 w (gemiddeld)	CGI	'geen (n = 4) of minimale (n = 2) verbetering'	Phillips, 2005
Stoornis in de lichaamsbeleving	1 (V)	gevals- beschrijving	paroxetine (40 mg/d) + olanzapine (5 mg/d)	1 jaar	klinisch	remissie	Nakaaki, 2008
Stoornis in de lichaamsbeleving	1 (V)	gevals- beschrijving	olanzapine (20 mg/d)	8 w	klinisch	remissie	Grant, 2001
Hypochondrie	260 (92/168)	open ongecontroleerd	fluspirileen IM (1,2-1,5 mg/w)	10 w	klinisch	↓ symptomen bij 86%	Kalis, 1980

TABEL 1		Vervolg					
Stoornis	N (M/V)	Type onderzoek	Preparaat, dosis	Duur	Effectmaat	Effect	1ste auteur, jaar
Somatoforme stoornissen (76% pijnstoornis)	113 (34/79)	gecontroleerd	onderdeel 1 (n = 55)	4 w	within-effect: klinisch	↓ symptomen G1: n = 11 G2: n = 14	Meyers, 1985
		dubbelblind	groep 1 (n = 28): flupentixol (0,5-2 mg/)				
		gerandomiseerd	↔ groep 2 (n = 28): diazepam (2,5-10 mg/d)				
			↔ onderdeel 2 (n = 58) groep 3 (n = 28): flupentixol (0,5-2mg/g)				
			↔ groep 4 (n = 30): sulpiride (100-200 mg/d)		between-effect: (G1 ↔ G2)	niet significant	
					within-effect: klinisch	↓ symptomen G3: n = 14 G4: n = 15	
					between-effect: (G3 ↔ G4)	niet significant	
Somatoforme stoornissen	1356 (418/933) (n = 1340 bij w 6)	open ongecontroleerd	sulpiride (mediaan: 175 mg/d)	3-6 w	CGI	'zeer veel of veel verbetering' bij 58,2%	Rouillion, 2001
					Hopkins Symptom Checklist-58 items	↑	

VAS: Visuele-analoge schaal; SF-NDI = Short Form Nepean Dyspepsia Index; ITT: intention-to-treat; FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; CGI(i): Clinical Global Impression (improvement) Scale; BDI: Beck Depression Inventory; STAI: State-trait Anxiety Inventory; SF-12: 12-Item Short Form Health Survey; Y-BOCS-BDD: Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, modified for Body Dysmorphic Disorder; BABS: Brown Assessment of Beliefs Scale; HRQL: Health-related Quality of Life; SGTP: Subjective Grading of Tinnitus Perception.

Onder de subcategorie 'ongedifferentieerde somatoforme stoornis' werden in totaal 6 artikelen teruggevonden. In 5 onderzoeken werd het effect van een antipsychoticum onderzocht bij functionele dyspepsie. In 1 RCT bij functionele dyspepsie bracht L-sulpiride 75 mg/dag een klinische verbetering tot stand en verminderde significant de halfwaardetijden van maag- en galblaaslediging (Arienti e.a. 1994). Vergelijkbare resultaten werden gevonden in een placebogecontroleerd onderzoek van Distrutti e.a. (2002), waarbij inname van L-sulpiride de maagcompliance en gepercipieerde maagspanning significant deed afnemen. In 2 gecontroleerde, dubbelblinde studies gaf L-sulpiride een vergelijkbare afname van dyspeptische symptomen als het gastroprokineticum cisapride, maar met minder bijwerkingen (Mansi e.a. 2000;

Mearin e.a. 2004). Eén RCT met de combinatie flupentixol-melitracen versus placebo toonde klinische verbetering en een significante afname op de dyspepsie-index in de eerste groep (Hashash e.a. 2008).

De subcategorie 'pijnstoornis' werd in 11 artikelen beschreven. In 1 RCT bij patiënten met glosodynie resulteerde toediening van amisulpride in een afname van de score op een visuele-analoge schaal (VAS), maar deze afname was niet significant groter dan die bij behandeling met de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) paroxetine en sertraline. Amisulpride werd echter beter getolereerd en het duurde korter voordat respons optrad (Maina e.a. 2002). Dit is de enige RCT waarin een 'atypisch' antipsychoticum onderzocht werd. Augmentatie van flupentixol bij ami-

tryptiline had geen meerwaarde op gebied van pijnvermindering in 1 RCT van Zitman e.a. (1991) met 34 patiënten. De overige studies, inclusief alle betreffende fibromyalgie, zijn ongecontroleerde onderzoeken.

Vier onderzoeken betreffen stoornis in de lichaamsbeleving. In 1 RCT met 28 patiënten bracht de augmentatie van pimozide bij fluoxetine geen significante vermindering op de score met de 'Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale modified for Body Dysmorphic Disorder' (Y-BOCS-BDD) t.o.v. augmentatie met placebo. Er was geen verschil tussen patiënten met en zonder waanachtige vorm van stoornis in de lichaamsbeleving (Phillips 2005b, Conceptrichtlijn Somatoforme Klachten en Stoornissen 2009). Augmentatie van fluoxetine met olanzapine toonde evenmin een significant effect (Phillips 2005a).

Tot slot werd in 1 RCT van Meyers e.a. (1985) een directe onderlinge vergelijking uitgevoerd. Flupentixol werd met respectievelijk sulpiride en diazepam vergeleken bij patiënten met niet nader gespecificeerde somatoforme stoornissen. Er werd bij deze drie psychofarmaca een reductie van symptomen vastgesteld, maar geen enkel preparaat gaf een significant grotere reductie dan de andere.

## DISCUSSIE

### Algemene bevindingen

In dit literatuuronderzoek werd gezocht naar de evidence voor effectiviteit van antipsychotica in de behandeling van somatoforme stoornissen. Er bestaan slechts 7 RCT's betreffende antipsychotica bij somatoforme stoornissen, waarvan 6 met een typisch antipsychoticum.

Sulpiride en de linksdraaiende enantiomeer L-sulpiride zijn methodologisch het best onderzocht. L-sulpiride toonde in 4 RCT's met voldoende grote patiëntenpopulaties een klinische verbetering bij patiënten met functionele dyspepsie. Deze afname van dyspeptische symptomen was significant groter dan bij placebo en vergelijkbaar met

het effect van cisapride-inname, met minder nevenwerkingen voor sulpiride (Arienti e.a. 1994; Distrutti e.a. 2002; Mansi e.a. 2000; Mearin e.a. 2004).

Flupentixol is onderzocht in 3 RCT's, maar de resultaten zijn niet eenduidig te interpreteren. De combinatie flupentixol plus melitracen vermindert significant de klachten van dyspepsie in vergelijking met placebo (Hashash e.a. 2008). Ook in RCT's naar patiënten met allerhande somatoforme klachten was flupentixol in monotherapie effectief en te vergelijken met sulpiride en diazepam (Meyers e.a. 1985). Bij behandeling van pijnsymptomen genereerde flupentixol als augmentatie bij amytriptiline echter geen meerwaarde ten opzichte van placebo (Zitman e.a. 1991).

Pimozide is in 1 RCT, waar het onderzocht werd als augmentatie bij fluoxetine, niet effectief in de behandeling van stoornis in de lichaamsbeleving (Phillips 2005b).

In de enige RCT met een atypisch antipsychoticum is amisulpride even werkzaam als SSRI's (paroxetine en sertraline) bij glossodynie, maar het heeft een beperkter bijwerkingenprofiel (Maina e.a. 2002).

De wetenschappelijke evidence betreffende de werkzaamheid van antipsychotica bij somatoforme stoornissen is dus beperkt. De meeste artikelen betreffen ongecontroleerde onderzoeken, die wel een zeker effect suggereren. Het gebruik van L-sulpiride 75 mg/dag bij functionele dyspepsie is de belangrijkste klinische aanbeveling die onderbouwd kan volgen uit dit literatuuronderzoek. Er is beperkte evidence voor de effectiviteit van flupentixol plus melitracen bij functionele dyspepsie en van amisulpride bij glossodynie. Tot op heden is er geen wetenschappelijke evidence voor behandeling met antipsychotica bij stoornis in de lichaamsbeleving.

### Beperkingen

Een eerste belangrijke beperking ligt in het beperkte aantal onderzoeken en de zwakke methodologische kwaliteit. Bij de 24 artikelen zijn er

slechts 7 RCT's. Slechts 1 RCT betreft een atypisch antipsychoticum (amisulpride). Het merendeel van de gevonden literatuur bestaat dus uit open onderzoeken en gevalbeschrijvingen. De bevindingen betreffen dus vaak ongecontroleerde 'within-effecten', waarbij rekening gehouden moet worden met mogelijk placebo-effect en rapporteringsbias.

Er worden daarnaast vaak onderling verschillende effectmaten gebruikt, wat vergelijkbaarheid bemoeilijkt. Deze effectmaten zijn soms erg specifiek (*Clinical Global Impression Improvement scale*, 'klinische verbetering') of hebben een twijfelachtige relevantie (depressieschalen zoals de *Beck Depression Inventory* om pijnstoornis te evalueren). Het is in het bestaand onderzoek verder niet mogelijk om het effect van verschillende antipsychotica bij verschillende somatoforme stoornissen te vergelijken, aangezien er slechts 1 directe vergelijking was, die geen groepsverschil toonde (Meyers e.a. 1985). Geen enkel antipsychoticum werd beschreven in samenhang met alle subcategorieën van de somatoforme aandoeningen.

De gebrekkige methodologische kwaliteit van klinische onderzoeken betreffende somatoforme aandoeningen kan ten dele toegeschreven worden aan de ontoereikende somatoforme classificatie. De meest voorkomende functionele stoornissen vallen onder de niet goed gevalideerde groep van 'ongedifferentieerde somatoforme stoornissen', wat de desbetreffende DSM-IV-classificatie moeilijk bruikbaar maakt voor onderzoek (Mayou e.a. 2005). Deze geringe nosologische validiteit bemoeilijkt het om éénzelfde effectmaat en éénzelfde methode in onderzoek naar somatoforme stoornissen te gebruiken (Volz e.a. 1994). Toekomstig onderzoek dient bijgevolg dan ook bij voorkeur meer op symptoomniveau dan op categoriaal DSM-IV-niveau gericht te zijn.

Een andere beperking ligt op vlak van tolerantie van het antipsychoticum en uitval. Een mogelijk gunstig effect van olanzapine bij fibromyalgie dient te worden gerelativeerd gezien de hoge uitval, die 44% in het onderzoek van Ricovillademoros e.a. (2005) en 53% in het onderzoek

van Freedenfeld e.a. (2006) bedraagt. Als reden hiervoor wordt voornamelijk een gevoel van sufheid en gewichtstoename aangegeven. Ook Calandre e.a. (2007) concluderen dat de slechte tolerantie van ziprasidon een majeur probleem bij de eventuele indicatie oplevert. Bijwerkingen en drop-out zijn in de gevonden studies hoger bij atypische antipsychotica dan bij klassieke, maar doordat geen enkel antipsychoticum in elke subcategorie van somatoforme stoornissen onderzocht werd, kunnen we geen eenduidige conclusies trekken. De atypische antipsychotica werden ook in relatief hogere doseringen gebruikt.

#### *Medicatie in een biopsychosociaal model*

De behandeling van somatoforme stoornissen wordt onder meer bemoeilijkt door het vaak verschillende perspectief tussen behandelaar en patiënt. Artsen voelen zich frequent onder druk gezet om te volharden in somatische interventies, waaronder ook het voorschrijven van (psycho)farmaca. Dit heeft mogelijk iatrogene schade tot gevolg (Ring e.a. 2004). Het bereiken van een gemeenschappelijke ziektehypothese als uitgangspunt voor een behandelplan is dan ook essentieel (Van Houdenhove 2005). De richtlijn 'SOLK en somatoforme stoornissen' (2009) benadrukt het belang van het biopsychosociale model voor de diagnostiek en behandeling van somatoforme stoornissen. Een antipsychoticum kan aldus een waardevol adjuvans zijn bij de behandeling van somatoforme stoornissen, maar kadering binnen een multifactorieel behandelplan is daarbij essentieel.

#### BESLUIT

Er kan geen uitspraak over de werkzaamheid van antipsychotica gedaan worden die geldt voor de hele DSM-IV-categorie van somatoforme stoornissen. Er moet gedifferentieerd worden per stoornis. Er waren weinig RCT's en de typische antipsychotica werden methodologisch beter onderzocht dan de atypische antipsychotica.



L-sulpiride is het preparaat waarvoor de meeste wetenschappelijke evidence bestaat, specifiek voor de behandeling van functionele dyspepsie. Er is beperkte evidence voor de effectiviteit van flupentixol met melitracen bij functionele dyspepsie en van amisulpride bij glossodynie.

Tot op heden is er geen wetenschappelijke evidence voor behandeling met antipsychotica bij stoornis in de lichaamsbeleving. De artikelen betreffende pijnstoornis (fibromyalgie) en hypochondrie zijn ongecontroleerde onderzoeken, die wel een klein effect suggereren. Verdere RCT's met voldoende grote patiëntenpopulaties zijn noodzakelijk om een meer gefundeerd antwoord op onze onderzoeksvraag te kunnen formuleren.

## LITERATUUR

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4de druk). Washington: APA; 1994.
- Arienti V, Corazza GR, Sorge M, Boriani L, Ugenti F, Biagi F, e.a. The effects of levosulpiride on gastric and gall-bladder emptying in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 631-8.
- Calandre EP, Hidalgo J, Rico-Villademoros F. Use of ziprasidone in patients with fibromyalgia: a case series. *Rheumatol Int* 2007; 27: 473-6.
- Distritti E, Fiorucci S, Hauer K, Pensi O, Vanasia M, Morelli A. Effect of acute and chronic levosulpiride administration on gastric tone and perception in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 613-22.
- Ferreri M, Florent C, Gerard D. Sulpiride: étude chez 669 patients présentant un trouble douloureux d'origine psychologique. *L'Encéphale* 2000; 16: 58-66.
- Freedendfeld RN, Murray M, Fuchs PN, Kiser RS. Decreased pain and improved quality of life in fibromyalgia patients treated with olanzapine, an atypical neuroleptic. *Pain Pract* 2006; 6: 112-8.
- Gick CL, Mirowski GW, Kennedy JS, Bymaster FP. Treatment of glossodynia with olanzapine. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 463-5.
- Grant J. Successful treatment of nondelusional body dysmorphic disorder with olanzapine: a case report. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 297-8.
- Hashash JG, Abdul-Baki H, Azar C, Elhajj II, El Zahabi L, Chaar HF, e.a. Clinical trial: a randomized controlled cross-over study of flupentixol + melitracen in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1148-55.
- Henningsen P, Zipfel S, Herzog W. Management of functional somatic syndromes. *Lancet* 2007; 369: 946-55.
- Hidalgo J, Rico-Villademoros F, Calandre E. An open-label study of quetiapine in the treatment of fibromyalgia. *Progress Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 71-7.
- Houdenrove B Van. Als je moet bewijzen dat je ziek bent... . *Tijdschr Psychiatr* 2005; 47: 369-70.
- Joukamaa M, Sohlman B, Lehtinen V. The prescription of psychotropic drugs in primary health care. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92: 359-64.
- Kalis D, Ten Over GHM, Erdmann JF. Fluspirilene (Imap) in the treatment of psychosomatic complaints in hypochondriacal patients. *Acta Psychiatr Belg* 1980; 80: 321-8.
- Kiser RS, Cohen HM, Freedendfeld RN, Jewell C, Fuchs PN. Olanzapine for the treatment of fibromyalgia symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22: 704-8.
- Kozian R. Olanzapine in therapy of a somatoform disorder. *Psychiatr Praxis* 2003; 30: 450-1.
- Lanfranchi GA, Bazzochi G, Marzio L, Campieri M, Brignola C. Inhibition of postprandial colonic motility by sulpiride in patients with irritable colon. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 769-72.
- Maina G, Vitalucci A, Gandolfo S, Bogetto F. Comparative efficacy of SSRIs and amisulpride in burning mouth syndrome: a single-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 38-43.
- Mansi C, Borro P, Giacomini M, Biagini R, Mele MR, Pandolfo N, e.a. Comparative effects of levosulpiride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 561-9.
- Mayou R, Kirmayer L, Simon G, Kroenke K, Sharpe M. Somatoform disorders: time for a new approach in DSM-V. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 847-55.
- Mearin F, Rodrigo L, Perez-Mota A, Balboa A, Jiménez I, Sebastián JJ, e.a. Levosulpiride and cisapride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia: a randomized, double-masked trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 301-8.
- Meyers C, Vranckx C, Elgen K. Psychosomatic disorders in general practice: comparisons of treatment with flupentixol, diazepam and sulpiride. *Pharmatherapeutica* 1985; 4: 244-50.
- Mucci A, Nolfé G, Maj M. Levosulpiride: a review of its clinical use in psychiatry. *Pharmacol Res* 1995; 31: 95-101.
- Nakaaki S, Murata Y, Furukawa T. Efficacy of olanzapine augmentation of paroxetine therapy in patients with severe body dysmorphic disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62: 370.
- Phillips KA. Olanzapine augmentation of fluoxetine in body dysmorphic disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1022-3.

- Phillips KA. Placebo-controlled study of pimozide augmentation of fluoxetine in body dysmorphic disorder. *Am J Psychiatry* 2005b; 162: 377-9.
- Rico-Villademoros F, Hidalgo J, Dominguez I, García-Leiva JM, Calandre EP. Atypical antipsychotics in the treatment of fibromyalgia: a case series with olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 161-4.
- Ring A, Dowrick C, Humpris G, Salmon P. Do patients with unexplained physical symptoms pressurise general practitioners for somatic treatment? A qualitative study. *BMJ* 2004; 328: 1057.
- Rouillion F, Rahola G, Van Moffaert M, Lopes RG, Dunia I; Soma-D Study Team, e.a. Sulpiride in the treatment of somatoform disorders: results of a European observational study to characterize the responder profile. *J Int Med Res* 2001; 29: 304-13.
- Trimbos-instituut in opdracht van de Landelijke stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ. Conceptrichtlijn Somatisch Onvoldoende verklaarde Lichamelijke Klachten en Somatoforme Stoornissen. Utrecht: Trimbos-instituut; 2009.
- Ueda N, Kodama Y, Hori H, Umene W, Sugita A, Nakano H, e.a. Two cases of burning mouth syndrome treated with olanzapine. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62: 359-61.
- Volz H, Stieglitz RD, Menges K, Möller HJ. Somatoform disorders – Diagnostic concept, Controlled clinical trials, and methodological issues. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 231-7.
- Waal MW de, Arnold IA, Eekhof J, van Hemert AM. Somatoform disorders in general practice: prevalence, functional impairment and comorbidity with anxiety and depressive disorders. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 470-6.
- Zitman F, Linssen AC, Edelbroek P, van Kempen GM. Does addition of low-dose flupentixol enhance the analgetic effects of low-dose amitriptyline in somatoform pain disorder? *Pain* 1991; 47: 25-30.

## AUTEURS

L. DECOUTERE was ten tijde van het schrijven van dit artikel in opleiding aan de Universiteit Antwerpen en is thans werkzaam als psychiater aan het Centrum voor Affectieve Stoornissen van het Vivantes Humboldt-Klinikum te Berlijn.

F. VAN DEN EEDE is wvd. 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).

G. MOORKENS is adjunct-diensthoofd van de dienst algemeen inwendige ziekten in het UZA en is verbonden aan de Faculteit Geneeskunde, UA, Antwerpen.

B.G.C. SABBE is hoogleraar Medische Psychologie en Psychiatrie aan de UA en psychiater-psychotherapeut in het Psychiatrisch Centrum Sint Norbertushuis te Duffel, en coördinator van het CAPRI.

Correspondentieadres: dr. L. Decoutere, Vivantes Humboldt-Klinikum, am Nordgraben 2, 13509 Berlijn, Duitsland.

E-mail: liesdecoutere@hotmail.com.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 27-7-2010.

## SUMMARY

Antipsychotic agents in the treatment of somatoform disorders; a review – L. Decoutere, F. Van Den Eede, G. Moorkens, B.G.C. Sabbe –

**BACKGROUND** Antipsychotics are regularly prescribed in the treatment of somatoform disorders. Up till now there has not been any systematic review of the literature on this subject.

**AIM** To provide a review of the literature on the use of antipsychotic agents in patients with somatoform disorders.

**METHOD** Publications listed in PubMed database were retrieved and studied. The search terms used were the somatoform disorders and functional disorders in combination with ‘antipsychotic agent’ and all individual antipsychotics.

**RESULTS** L-sulpiride was effective in the treatment of functional dyspepsia in four randomised, controlled trials (RCTs). There is only limited evidence for the effectiveness of flupentixol-melitracen in the treatment of functional dyspepsia and of amisulprid in the treatment of glosodynia. The other studies report the ineffectiveness of antipsychotics (in the treatment of body dysmorphic disorder) or they are methodologically poor studies which do suggest a slight positive effect (in fibromyalgia and in hypochondria).

**CONCLUSION** Recommendations about the effectiveness of antipsychotics in the treatment of somatoform disorders need to be differentiated according to the type of subcategory. There have been very few RCTs and typical antipsychotics have been studied more than atypical antipsychotics. Antipsychotics have proved effective in the treatment of functional dyspepsia.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)3, 163-173]

**KEYWORDS** antipsychotic agents, somatoform disorders, functional disorders, treatment