



www.DirectieveTherapie.nl

Dank voor uw download

U kunt er natuurlijk uit citeren, graag zelfs, maar dan wel met bronvermelding. U mag dit artikel ook ruimhartig verspreiden mits het niet voor commerciële doeleinden is. In die gevallen pas na onze schriftelijke toestemming.

Opname in bloemlezingen en readers moedigen wij aan, maar wel graag eerst even overleggen.

Alle rechten van de artikelen liggen bij
de Stichting Cognitie en Psychose.

Voor alle vragen:
info@gedachtenuitpluizen.nl

RIANNE DE KLEINE

De toegevoegde waarde van D-cycloserine aan exposuretherapie bij posttraumatische-stressstoornis

Wetenschappelijk onderzoek heeft herhaaldelijk aangetoond dat exposuretherapie een van de meest effectieve behandelingen is voor posttraumatische-stressstoornis (PTSS) (Watts et al., 2013). Exposuretherapie geldt dan ook in (inter)nationale richtlijnen als eerste keuze in de behandeling van PTSS (NICE, 2005; van Balkom et al., 2013). Desalniettemin hebben niet alle patiënten baat bij exposuretherapie. Ongeveer vijftig procent van de patiënten heeft na behandeling in meer of mindere mate nog last van PTSS-klachten (Bradley, Greene, Russ, Dutra, & Westen, 2005).

Extinctieleren is een verondersteld werkingsmechanisme van exposuretherapie. Extinctieleren verwijst naar het proces waarbij de patiënt leert dat wat hij vreest (de geconditioneerde stimulus; cs) niet leidt tot gevaar (ongeconditioneerde stimulus; us), maar in wezen ongevaarlijk is (cs/no-us). Blijkens de effectiviteit van de exposuretherapie treedt dit extinctieleren niet bij iedere patiënt en in even sterke mate op. Door extinctieleren farmacologisch te versterken zou een nieuwe manier kunnen ontstaan om de behandel-effectiviteit van angststoornissen te verbeteren.

Het middel waarvan als eerste werd onderzocht of het extinctieleren kon versterken was D-cycloserine (DCS). DCS is een partiële agonist van de bij extinctieleren betrokken N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptor. Uit dieronderzoek bleek dat met de toediening van DCS voorafgaand aan extinctietraining de leereffecten van deze training konden worden versterkt (Richardson, Ledgerwood, & Cranney, 2004; Walker, Ressler, Lu, & Davis, 2002). Specifieker geformuleerd: DCS-toediening leidde ertoe dat wat tijdens de training was geleerd beter werd herinnerd (*extinction retention*). Gegeven de sterke parallellen tussen extinctietraining bij dieren en exposuretherapie bij mensen, en het feit dat DCS veilig is voor gebruik bij mensen, kon vervolgens worden onderzocht of DCS de effecten van exposuretherapie verbeterd.

In de eerste studie naar de versterking van exposuretherapie met DCS werden patiënten die leden aan hoogtevrees in een *virtual-reality*-omgeving blootgesteld aan hoge gebouwen. Zij ontvingen één uur voorafgaand aan de exposuresessie DCS of een placebo (Ressler

et al., 2004). Uit de resultaten bleek dat degenen die DCS kregen meer profiteerden van de exposuretherapie dan degenen die placebo kregen: de eersten rapporteerden na de therapie minder vermijdingsgedrag en ervoeren minder angst bij blootstelling aan hoogten. Deze succesvolle eerste resultaten stimuleerden onderzoekers wereldwijd om te onderzoeken of DCS ook exposuretherapie-effecten kon verbeteren bij andere angststoornissen. In de daaropvolgende jaren bleek uit studies bij patiënten die leden aan sociale-angststoornis (Guastella et al., 2008; Hofmann et al., 2006), obsessieve-compulsieve stoornis (Kushner et al., 2007; Wilhelm et al., 2008) of paniekstoornis (Otto et al., 2010) dat DCS de therapie-effecten inderdaad kon verbeteren of versnellen. In sommige studies werd gevonden dat patiënten die DCS hadden gekregen minder klachten hadden na de therapie dan patiënten die placebo kregen, terwijl in andere studies bleek dat deze klachtenreductie in minder sessies werd bereikt.

TOEVOEGING VAN DCS AAN EXPOSURETHERAPIE BIJ PTSS

Wij onderzochten of DCS de effecten van exposuretherapie voor PTSS-patiënten kon verbeteren (de Kleine, Hendriks, Kusters, Broekman, & van Minnen, 2012). 67 patiënten met een chronische PTSS werden random toegewezen aan één van de volgende twee behandelcondities: (1) exposuretherapie plus 50 mg DCS, of (2) exposuretherapie plus placebo. De patiënten slikten een uur voorafgaand aan elke therapiesessie een pil. Vervolgens kregen zij exposuretherapie, waarbij zij zich blootstelden aan de herinneringen aan het trauma.

Uit de resultaten bleek dat er geen significant verschil in klachtvermindering was tussen de groep die DCS kreeg (33 patiënten) en de groep die placebo kreeg (34 patiënten). In beide groepen namen de PTSS-klachten significant af. Wij hadden gepland dat alle patiënten negen exposuresessies zouden krijgen, maar een aanzienlijk deel van de patiënten kon al eerder met de therapie stoppen, omdat er geen klachten meer waren. Vervolgens hebben wij de groep patiënten die eerder met de exposuresessies kon stoppen vergeleken met de groep patiënten die alle exposuresessies nodig had. Voor de groep die eerder kon stoppen constateerden wij geen verschil in afname van PTSS-klachten tussen patiënten die DCS kregen of die placebo kregen. Zij hadden allen een snelle afname van klachten, ongeacht of zij voorafgaand aan de exposuresessie DCS of placebo kregen. Mogelijk was er binnen deze groep geen ruimte voor DCS om de effecten te verbeteren (het zogenaamde 'plafondeffect'). In de groep patiënten die alle sessies nodig had vonden wij wel ver-

schillen tussen DCS en placebo. Patiënten die DCS kregen hadden aan het eind van de therapie minder klachten dan patiënten die placebo kregen. Dit suggereert dat DCS de effecten verbetert voor PTSS-patiënten die niet snel op exposuretherapie reageren met klachtreductie.

Onze studie was het eerste gecontroleerde onderzoek naar de toegevoegde waarde van DCS aan exposuretherapie bij PTSS. Sindsdien zijn er drie gecontroleerde studies naar de combinatie van DCS en exposuretherapie bij PTSS-patiënten gepubliceerd. De effecten wisselden sterk. Bij één studie werden sterk positieve effecten gevonden (Difede et al., 2014): PTSS-patiënten die DCS kregen hadden een snellere en grotere klachtenafname dan patiënten die placebo kregen. In een tweede studie werden geen verschillen in klachtreductie gevonden tussen DCS en placebo (Rothbaum et al., 2014), al vertoonden de patiënten die DCS kregen na behandeling minder fysiologische angstreacties bij blootstelling aan traumagerelateerde stimuli. Ten slotte werden bij een derde studie negatieve effecten gevonden (Litz et al., 2012): de patiënten die DCS kregen hadden meer PTSS-klachten na de exposuretherapie vergeleken met de patiënten die placebo kregen. Ook recente studies naar de toegevoegde waarde van DCS aan exposuretherapie bij andere stoornissen geven een wisselend beeld (zie voor een meta-analyse: Ori et al., 2015). In de meeste studies werden positieve resultaten gevonden, maar vaak golden die slechts voor een subgroep van patiënten (net als in onze studie) of enkel op bepaalde uitkomstmaten. Het is al met al nog onduidelijk of de toevoeging van DCS aan exposuresessies de effectiviteit van exposuretherapie voor PTSS (of andere angststoornissen) verbetert.

In een poging de wisselende uitkomsten van de DCS-toevoeging aan exposuretherapie te begrijpen, worden moderatoren van DCS-effecten onderzocht. Het veronderstelde werkingsmechanisme van DCS is dat het middel leidt tot een betere consolidatie van het extinctieleren. Logischerwijs zou dus de leerervaring tijdens een exposuresessie het effect van DCS modereren: als de patiënt tijdens de sessie leert dat wat hij vreest niet uitkomt (CS/no US; extinctieleren), wordt dit door de toevoeging van DCS beter onthouden. Tegelijkertijd geldt dat als er geen positieve leerervaring is tijdens de exposuresessie het toevoegen van DCS geen meerwaarde heeft of zelfs nadelig werkt, omdat ook een negatieve leerervaring door DCS beter wordt opgeslagen. Bij patiënten met hoogtevrees (Smits Rosenfield, et al., 2013b) of sociale angst (Smits et al., 2013a) werd inderdaad gevonden dat wanneer er extinctieleren tijdens de sessie plaatsvond degenen die DCS kregen een sterkere klachtafname hadden dan degenen die placebo kregen, terwijl wanneer er geen extinctieleren plaatsvond DCS juist leidde tot minder klachtafname

vergeleken met placebo. Wij onderzochten deze relatie ook in onze PTSS-populatie, maar wij vonden geen aanwijzingen dat het effect van DCS werd gemodereerd door de mate van extinctieleren tijdens de therapiesessie (de Kleine, Smits, Hendriks, Becker, & van Minnen, 2015). Een mogelijke verklaring voor onze bevinding is dat wij de mate van extinctieleren tijdens de exposuresessies niet valide vaststelden. Tijdens de exposuresessies vroegen wij de patiënten naar subjectieve angstscores, waarbij wij aannamen dat lage scores zouden wijzen op extinctieleren. Aangenomen echter dat extinctieleren vooral gaat over het leren van een nieuwe associatie tussen enerzijds de gevreesde stimulus (CS) en anderzijds de uitkomst (US/no-US), wordt dit leerproces mogelijk niet valide gemeten door het navragen van de subjectieve angstscores. Een alternatieve manier om extinctie te meten is mogelijk om tijdens de exposure te vragen naar veranderingen in de verwachting die de patiënt heeft over de uitkomst van de blootstelling (*harm expectancy changes*). Hij zou bijvoorbeeld aanvankelijk kunnen antwoorden: 'Wanneer ik terugdenk aan het trauma, word ik gek' en het minder geloofwaardig worden van deze gedachten zou kunnen wijzen op extinctie.

DISCUSSIE

Met het idee om de onderliggende werkingsmechanismen van exposuretherapie farmacologisch te versterken, werd een geheel nieuwe weg ingeslagen in het onderzoek naar de verbetering van de behandelactiviteit van PTSS. Naast de toegevoegde waarde van DCS is bij PTSS-patiënten de meerwaarde onderzocht van de middele MDMA (*ecstasy*), propranolol en hydrocortison (de Kleine et al., 2013), en wordt de effectiviteit getoetst van nieuwe leerversterkende middelen (bijvoorbeeld oxytocine). Veel studies in dit onderzoeksveld zijn nog klein en een aantal ongecontroleerd. De positieve effecten die werden gevonden, bijvoorbeeld met MDMA en propranolol, zullen bevestigd moeten worden in grotere, gecontroleerde studies.

De toevoeging van DCS aan exposuretherapie werd na zijn introductie een succes van de translationele wetenschap genoemd: bevindingen uit dierexperimenteel onderzoek werden succesvol vertaald naar een klinische toepassing. De eerste studies naar de toevoeging van DCS aan exposuretherapie gaven inderdaad hoop dat DCS de behandelactiviteit van angststoornissen kon verbeteren. Intussen zijn er evenveel studies geweest met nul-bevindingen en rijst de vraag of DCS de behandelactiviteit van angststoornissen daadwerkelijk zal verbeteren. Het lijkt in ieder geval niet zo te zijn dat DCS de effecten van exposuretherapie voor alle patiënten

verbetert. De studies naar subgroepen en moderatoren geven vin-
gerwijzingen over selectieve toepassing van DCS, op basis van ken-
merken van de patiënt en de exposuresessie (leerervaringen). Ver-
volgonderzoek moet uitwijzen of selectieve toepassing van DCS
uiteindelijk zal leiden tot een verbetering van de behandel-effectivi-
teit van PTSS.

Dit artikel is gebaseerd op de resultaten van studies naar de effectiviteit van een DCS-
toevoeging aan exposuretherapie bij PTSS-patiënten, uitgevoerd bij Overwaal, Centrum voor
Angststoornissen (Pro Persona). Deze maken deel uit van het promotieonderzoek van de
auteur, getiteld Enhancing exposure therapy efficacy for PTSD.

DR. RIANNE DE KLEINE is werkzaam bij Centrum voor Angststoornissen Overwaal
(onderdeel van Pro Persona) als wetenschappelijk medewerker en psycholoog.
Zij is als gastonderzoeker verbonden aan het Behavioural Science Institute van
de Radboud Universiteit. Haar onderzoek richt zich op het optimaliseren van
de effecten van exposuretherapie voor PTSS en angststoornissen.

Referenties

- Bradley, R., Greene, J., Russ, E., Dutra,
L., & Westen, D. (2005). A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *American Journal of Psychiatry*, 162, 214-227.
- Craske, M. G., Treanor, M., Conway, C. C., Zbozinek, T., & Vervliet, B. (2014). Maximizing exposure therapy: An inhibitory learning approach. *Behaviour Research and Therapy*, 58, 10-23.
- de Kleine, R. A., Hendriks, G. J., Kusters, W. J., Broekman, T. G., & van Minnen, A. (2012). A randomized placebo-controlled trial of D-cycloserine to enhance exposure therapy for posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 71, 962-968.
- de Kleine, R. A., Rothbaum, B. O., & van Minnen, A. (2013). Pharmacological enhancement of exposure-based treatment in PTSD: A qualitative review. *European Journal of Psychotraumatology*, 4.
- de Kleine, R. A., Smits, J. A., Hendriks, G. J., Becker, E. S., & van Minnen, A. (2015). Extinction learning as a moderator of D-cycloserine efficacy for enhancing exposure therapy in posttraumatic stress disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 34, 63-67.
- Difede, J., Cukor, J., Wyka, K., Olden, M., Hoffman, H., Lee, F. S., & Altemus, M. (2014). D-cycloserine augmentation of exposure therapy for post-traumatic stress disorder: A pilot randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology*, 39, 1052-1058.
- Guastella, A. J., Richardson, R., Lovibond, P. F., Rapee, R. M., Gaston, J. E., Mitchell, P., & Dadds, M. R. (2008). A randomized controlled trial of D-cycloserine enhancement of exposure therapy for social anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, 63, 544-549.
- Hofmann, S. G., Meuret, A. E., Smits, J. A., Simon, N. M., Pollack, M. H., Eisenmenger, K., ... Otto, M. W. (2006). Augmentation of exposure therapy with D-cycloserine for social anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63, 298-304.
- Kushner, M. G., Kim, S. W., Donahue, C., Thuras, P., Adson, D., Kotlyar, M., ... Foa, E. B. (2007). D-cycloserine augmented exposure therapy for

- obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 62, 835-838.
- Litz, B. T., Salters-Pedneault, K., Steenkamp, M. M., Hermos, J. A., Bryant, R. A., Otto, M. W., & Hofmann, S. G. (2012). A randomized placebo-controlled trial of D-cycloserine and exposure therapy for posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 46, 1184-1190.
- NICE (2005). *Post-traumatic Stress Disorder (PTSD): The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care*. London: National Institute for Clinical Excellence.
- Ori, R., Amos, T., Bergman, H., Soares-Weiser, K., Ipser, J. C., & Stein, D. J. (2015). Augmentation of cognitive and behavioural therapies (CBT) with D-cycloserine for anxiety and related disorders. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 5, CD007803.
- Otto, M. W., Tolin, D. F., Simon, N. M., Pearlson, G. D., Basden, S., Meunier, S. A., ... Pollack, M. H. (2010). Efficacy of D-cycloserine for enhancing response to cognitive-behavior therapy for panic disorder. *Biological Psychiatry*, 67, 365-370.
- Ressler, K. J., Rothbaum, B. O., Tannenbaum, L., Anderson, P., Graap, K., Zimand, E., ... Davis, M. (2004). Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: Use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Archives of General Psychiatry*, 61, 1136-1144.
- Richardson, R., Ledgerwood, L., & Cranney, J. (2004). Facilitation of fear extinction by D-cycloserine: Theoretical and clinical implications. *Learning and Memory*, 11, 510-516.
- Rothbaum, B. O., Price, M., Jovanovic, T., Norrholm, S. D., Gerardi, M., Dunlop, B., ... Ressler, K. J. (2014). A randomized, double-blind evaluation of D-cycloserine or alprazolam combined with virtual reality exposure therapy for posttraumatic stress disorder in Iraq and Afghanistan War veterans. *American Journal of Psychiatry*, 171, 640-648.
- Smits, J. A., Rosenfield, D., Otto, M. W., Marques, L., Davis, M. L., Meuret, A. E., ... Hofmann, S. G. (2013a). D-cycloserine enhancement of exposure therapy for social anxiety disorder depends on the success of exposure sessions. *Journal of Psychiatric Research*, 47, 1455-1461.
- Smits, J. A., Rosenfield, D., Otto, M. W., Powers, M. B., Hofmann, S. G., Telch, M. J., ... Tart, C. D. (2013b). D-cycloserine enhancement of fear extinction is specific to successful exposure sessions: Evidence from the treatment of height phobia. *Biological Psychiatry*, 73, 1054-1058.
- van Balkom, A. L. J. M., van Vliet, I. M., Emmelkamp, P. M. G., Bockting, C. L. H., Spijker, J., Hermens, M. L. M., & Meeuwissen, J. A. C. (2013). *Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen (Derde revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een angststoornis*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Walker, D. L., Ressler, K. J., Lu, K. T., & Davis, M. (2002). Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration or intra-amygdala infusions of D-cycloserine as assessed with fear-potentiated startle in rats. *Journal of Neuroscience*, 22, 2343-2351.
- Watts, B. V., Schnurr, P. P., Mayo, L., Young-Xu, Y., Weeks, W. B., & Friedman, M. J. (2013). Meta-analysis of the efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 74, e541-550.
- Wilhelm, S., Buhlmann, U., Tolin, D. F., Meunier, S. A., Pearlson, G. D., Reese, H. E., ... Rauch, S. L. (2008). Augmentation of behavior therapy with D-cycloserine for obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 165, 335-341.