

# Topiramaat bij de posttraumatische stressstoornis

C.F. AALBERSBERG, J.M.V. MULDER

**SAMENVATTING** Twee patiënten met een posttraumatische stressstoornis werden succesvol behandeld met het anti-epilepticum topiramaat. Vooral nachtmerries en herbelevingen reageerden goed op de behandeling. Topiramaat werkte snel en bij relatief lage doseringen, en lijkt een belangrijke aanvulling op het arsenaal om de ernstige symptomen van posttraumatische stressstoornissen te bestrijden.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)6, 487-491]

**TREFWOORDEN** posttraumatische stressstoornis, topiramaat

De posttraumatische stressstoornis (PTSS) is een invaliderende, vaak chronische angststoornis met een relatief hoge levensprevalentie van 7,8% (Kessler e.a. 1995). De behandeling bestaat uit psychotherapie, die vaak gecombineerd wordt met medicatie. De medicamenteuze behandeling bestaat in eerste instantie uit antidepressiva. Volgens de huidige richtlijnen (Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg 2003) zijn selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) daarbij de eerste keus, maar in grote gecontroleerde onderzoeken met sertraline, paroxetine en fluoxetine is gebleken dat circa 40-50% van de patiënten met PTSS niet of onvoldoende op de behandeling reageert (Brady e.a. 2000; Davidson e.a. 2001; Marshall e.a. 2001; Martenyi e.a. 2002; Tucker e.a. 2001). Angst en depressie verminderen wel, maar andere kernsymptomen, in het bijzonder de herbelevingen en de nachtmerries, reageren veel minder op de medicatie. Voor klassieke antidepressiva en de mono-amino-oxidaseremmer fenelzine is in kleinere gecontroleerde onderzoeken een gunstig effect bij PTSS aangetoond (Davidson e.a. 1990; Kosten e.a. 1991). Gecontroleerde onderzoeken over het gebruik van andere psy-

chofarmaca bij PTSS zijn schaars (Van den Berg & Jongedijk 2004).

De hoge levensprevalentie en de ernst en impact van PTSS maken onderzoek naar nieuwe mogelijkheden voor behandeling noodzakelijk. Recent zijn in de literatuur twee open-label onderzoeken verschenen die gunstige resultaten beschrijven van het nieuwe generatie anti-epilepticum topiramaat (Berlant 2004; Berlant & Van Kammen 2002). In dit artikel worden twee patiënten met PTSS beschreven, die de laatste jaren met dit middel behandeld werden.

## GEVALSBESCHRIJVINGEN

**Gevalsbeschrijving 1** Een 39-jarige vrouw, gehuwd, geen kinderen, ontwikkelt een PTSS na ernstig en langdurig seksueel misbruik in de vroege jeugd, emotionele verwaarlozing en mishandeling in het gezin van herkomst, en recidief seksueel misbruik rond haar 20ste levensjaar. Haar klachten bestaan uit dagelijks overdag herbelevingen van misbruik en mishandelingen, een paniekstoornis met agorafobie, waardoor zij in een sociaal isolement is geraakt, en een slaap-

stoornis met in- en doorslaapstoornis, nachtmerries en een slaapfobie. Zij slaapt gemiddeld 3 - 4 uur per nacht. Daarnaast is sprake van een dissociatieve identiteitsstoornis (DIS), een forse depressie met chronische suïcidaliteit en meerdere suïcidepogingen in de laatste jaren, een zeer negatief zelfbeeld en een groot wantrouwen jegens de buitenwereld. Zij is door haar klachten volledig afhankelijk geraakt van haar partner.

Een behandeling gedurende 3 jaar met intensieve ambulante psychotherapie door een traumatherapeut gaf geen vermindering van de klachten. De medicamenteuze behandeling bestond onder meer uit mirtazapine 45 mg/dag, maar had geen effect. Paroxetine 40 mg/dag had wel een gunstig effect op de klachten, maar werd als gevolg van de bijwerkingen gestaakt. De huidige medicatie bestaat uit alprazolam waarvoor patiënte een afhankelijkheid ontwikkelt (minimaal 4 mg/dag). Terwijl de psychotherapie doorloopt, wordt aan het alprazolam topiramaat 25 mg/dag toegevoegd. Vanwege bijwerkingen, waaronder duizeligheid, tintelingen, misselijkheid, concentratiestoornis, vermoeidheid, urine-incontinentie en gewichtsverlies, wordt de dosis verlaagd naar 15 mg/dag. De nachtmerries nemen in aantal af en patiënte geeft aan gemakkelijker in te slapen en langer door te slapen.

De dosis van topiramaat wordt met 25 mg per 2 weken verhoogd naar 75 mg/dag. Het effect van topiramaat wordt gedurende een periode van 6 weken geleidelijk aan zichtbaar. Patiënte komt weer tot leven en is actief buitenshuis. De meeste klachten verbleken of verdwijnen. Ze heeft nog wel nachtmerries, maar de impact hiervan is gering. Ze slaapt binnen een half uur in en slaapt gemiddeld 7 uur per nacht. Herbelevingen en symptomen van DIS houden overdag aan, maar zijn in frequentie en intensiteit duidelijk verminderd. Na 2 maanden behandeling met topiramaat besluit patiënte al haar medicatie af te bouwen en te stoppen in verband met een zwangerschapswens. Dit heeft tot gevolg dat de herbelevingen, nachtmerries, paniekaanvallen, depressieve stemming en het angstige gedrag weer sterk toenemen.

**Gevalsbeschrijving 2** Een 37-jarige man uit Sri Lanka wordt aangemeld wegens frequente nachtmerries. Daarnaast heeft hij als gevolg van mishandelingen in zijn geboorteland veel lichamelijke klachten, vooral chronische pijn in knie, rug, schouders en nek. Hij heeft daarvoor een buik- en een knieoperatie ondergaan. Voor de pijn gebruikt hij ibuprofen in verschillende doseringen. Verder heeft hij geen medicatie. Sinds zijn vlucht uit Sri Lanka, nu 5 jaar geleden, heeft hij geen contact meer gehad met zijn vrouw en kinderen die achtergebleven zijn. Hij verblijft in een asielzoekerscentrum. Hij gaat rond middernacht naar bed en wordt dan stevast na ongeveer 2 uur wakker door een nachtmerrie. Hij is dan erg angstig en vaak urine-incontinent. Overdag is de patiënt snel geïrriteerd en vergeetachtig. Zijn concentratie is slecht. Hij schrikt op van harde geluiden en heeft flashbacks van gebeurtenissen die aanleiding gaven tot zijn vlucht. Ook is hij overdag vaak bang, met het gevoel dat er iets vervelends staat te gebeuren. Als diagnose wordt PTSS gesteld.

Hij wordt ingesteld op topiramaat, in stappen van 25 mg met een tussentijd van 5 dagen, tot 2 keer daags 50 mg. Na een maand heeft hij minder nachtmerries. Wel heeft hij nu soms last van slaapwandelen rond 3.00 uur 's nachts. Overdag is hij veel rustiger. De dosis topiramaat wordt vervolgens in 2 stappen verhoogd naar 2 keer daags 125 mg. Na 3 weken op deze dosering zijn de nachtmerries geheel verdwenen, evenals de nachtelijke urine-incontinentie en het slaapwandelen. Alleen bij harde geluiden schrikt hij 's nachts nog wakker. Hij vertelt dat de concentratie en het geheugen sterk zijn verbeterd. Op de pijnklachten heeft de medicatie geen effect.

## BESPREKING

Inzicht in de neuronale circuits die betrokken zijn bij de angst en de pathofysiologie van PTSS suggereert dat niet alleen een toename in de beschikbaarheid van monoamines (serotonine, noradrenaline), maar ook een versterking van

gamma-aminoboterzuur (GABA) en een remming van glutamaat aangrijpingspunten voor behandeling zijn. Toch is onderzoek naar middelen met een dergelijk werkingsmechanisme, zoals anti-epileptica, beperkt (Berlant 2003). De meeste gegevens zijn beschikbaar voor valproïnezuur, carbamazepine en topiramaat. Lamotrigine is als enige anti-epilepticum in een klein, gecontroleerd onderzoek met 15 patiënten onderzocht en effectief gebleken (Hertzberg e.a. 1999).

Topiramaat is in Nederland geregistreerd voor de behandeling van epilepsie, en voor migraineprofylaxe in de tweede lijn. De werking berust op verschillende mechanismen, waaronder een blokkering van natriumkanalen, een versterking van de werking van GABA, en een remming van glutamaat (White 2005). Topiramaat wordt in de richtlijn voor PTSS van de American Psychiatric Association genoemd als een middel dat mogelijk gebruikt kan worden voor de behandeling van de hier beschreven kernsymptomen (American Psychiatric Association 2004).


Twee open-label onderzoeken beschrijven beide een robuust effect op vooral nachtmerries en intrusies na behandeling met topiramaat als monotherapie of als adjuvans. In het eerste onderzoek werd bij 79% (19/24) van de patiënten een gehele (50%) of gedeeltelijke (29%) afname van nachtmerries gezien en bij 86% (30/35) van de patiënten een gehele (54%) of gedeeltelijke (32%) afname van intrusies (Berlant & Van Kammen 2002). In het tweede onderzoek waren de nachtmerries bij 94% (17/18) en intrusies bij 79% (26/33) geheel verdwenen (Berlant 2004). De totale score op de PTSD Checklist-Civilian Version, evenals de 3 subscores voor herbelevingen, vermijding/afstomping en prikkelbaarheid, namen in beide onderzoeken eveneens significant af. De respons was 75% in het eerste onderzoek en 77% in het tweede onderzoek. Het effect was soms al na enkele dagen waarneembaar (gedeeltelijke respons na 4-5 dagen (mediaan), volledige respons na 9-10 dagen (mediaan)) en bij relatief lage doseringen (25-50 mg/dag (mediaan)). Een snelle toename van GABA-concentraties in de hersenen en een verhoogde receptoractiviteit, evenals

de remming van glutamaat via AMPA-receptoren (artificial glutamate analog) met als gevolg een onderdrukking van het op gang komen van 'kindling', zijn hiervoor mogelijke verklaringen (Berlant 2003; Zullino e.a. 2003).

In een overzichtsartikel van Arnone (2005) over het gebruik van topiramaat in de psychiatrie wordt gesteld dat het middel over het algemeen goed wordt verdragen. Als meest frequente bijwerkingen worden paresthesieën, misselijkheid of braken, cognitieve functiestoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid en vermoeidheid genoemd. Ook gewichtsverlies komt regelmatig voor, wat voor patiënten met gewichtstoename ten gevolge van andere medicatie een voordeel kan zijn. Bijwerkingen treden vooral op bij combinatie therapie en bij hogere doseringen, en verdwijnen of verminderen meestal na verloop van tijd en/of na verlaging van de dosis. Hinderlijke paresthesieën zouden goed reageren op kaliumrijk voedsel of anderszins kaliumadditie (Silberstein 2002). Langzame titratie kan het optreden van bijwerkingen voorkomen. Ernstige bijwerkingen, zoals nierstenen en glaucoom, zijn zeldzaam.

## CONCLUSIE

Onze ervaring bij deze twee patiënten komt overeen met de bevindingen in de literatuur. Topiramaat gaf in beide gevallen een duidelijke vermindering van nachtmerries en herbelevingen. De dosering moet individueel bepaald worden. Sommige patiënten reageren al op 25 mg, terwijl anderen 2 keer daags 125 mg nodig hebben voor een gunstig effect. Topiramaat lijkt voor deze kernsymptomen effectiever te zijn dan een behandeling met SSRI's, en de effecten zijn ook veel sneller merkbaar. Ook het bijwerkingenprofiel komt overeen met wat eerder in de literatuur is gemeld. Topiramaat lijkt zo een belangrijke aanvulling op het arsenaal om de ernstige symptomen van PTSS te bestrijden. Dubbelblind onderzoek zal hierover zekerheid moeten brengen.

 Dit artikel is totstandgekomen met medewerking van A.H.M. van den Oetelaar, medical writer.

## LITERATUUR

- American Psychiatric Association. (2004). *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Arnone, D. (2005). Review of the use of Topiramate for treatment of psychiatric disorders. *Annals of General Psychiatry*, 4, 5.
- Berg, M.P. van den, & Jongedijk, R.A. (2004). Farmacotherapie van de posttraumatische stressstoornis. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 46, 357-368.
- Berlant, J.L. (2003). Antiepileptic treatment of posttraumatic stress disorder. *Primary Psychiatry*, 10, 41-49.
- Berlant, J.L. (2004). Prospective open-label study of add-on and monotherapy topiramate in civilians with chronic nonhallucinatory posttraumatic stress disorder. *BMC Psychiatry*, 4, 24.
- Berlant, J.L., & van Kammen D.P. (2002). Open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in chronic civilian posttraumatic stress disorder: a preliminary report. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 15-20.
- Brady, K., Pearlstein, T., Asnis G.M., e.a. (2000). Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, 283, 1837-1844.
- Davidson, J., Kudler, H., Smith, R., e.a. (1990). Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. *Archives of General Psychiatry*, 47, 259-266.
- Davidson, J.R., Rothbaum, B.O., van der Kolk, B.A., e.a. (2001). Multicenter, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 58, 485-492.
- Hertzberg, M.A., Butterfield, M.I., Feldman, M.E., e.a. (1999). A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 45, 1226-1229.
- Kessler, R.C., Sonnega, A., Bromet, E., e.a. (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 52, 1058-1060.
- Kosten, T.R., Frank, J.B., Dan, E., e.a. (1991). Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 179, 366-370.
- Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg. (2003). *Multidisciplinaire Richtlijn Angststoornissen*. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO.
- Marshall, R.D., Beebe, K.L., Oldham, M., e.a. (2001). Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: a fixed-dose, placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 1982-1988.
- Martenyi, F., Brown, E.B., Zhang, H., e.a. (2002). Fluoxetine versus placebo in posttraumatic stress disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 199-206.
- Silberstein, S.D. (2002). Control of topiramate-induced paresthesias with supplemental potassium. *Headache*, 42, 85.
- Tucker, P., Zaninelli, R., Yehuda, R., e.a. (2001). Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 860-868.
- White, H.S. (2005). Molecular pharmacology of topiramate: managing seizures and preventing migraine. *Headache*, 45(Suppl. 1), S48-S56.
- Zullino, D.F., Krenz, S., & Besson, J. (2003). AMPA blockade may be the mechanism underlying the efficacy of topiramate in PTSD. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 219-220.

## AUTEURS

C.F. AALBERSBERG is psychiater en werkzaam bij GGZ Noord-Holland-Noord.

J.M.V. MULDER is psychiater en werkzaam bij GGZ-Drenthe.

Correspondentieadres: C.F. Aalbersberg, GGZ Den Helder, Postbus 168, 1780 AD Den Helder.

E-mail: kaalbersberg@planet.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 27-2-2006.

## SUMMARY

Topiramate for the treatment of post traumatic stress disorder. A case study – C.F. Aalbersberg, J.M.V. Mulder –

*Two patients with posttraumatic stress disorder (PTSD) were treated successfully with the anti-epileptic drug topiramate. Nightmares and the re-experiencing of traumatic events were particularly responsive to the treatment. Topiramate acted rapidly at a relatively low dosage and seems to be an important addition to the limited range of drugs available for treating severe symptoms of PTSD.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)6, 487-491]

**KEY WORDS** stress disorders, post-traumatic, topiramate