

.....

De mogelijke meerwaarde van het toedienen van D-cycloserine op maat

.....

Smits, J. A. J., Pollack, M. H., Rosenfield, D., Otto, M. W., Dowd, S., Carpenter, J., Dutcher, C. D., Lewis, E. M., Witcraft, S. M., Papini, S., Curtiss, J., Andrews, L., Kind, S., Conroy, K., & Hofmann, S. G. (2020). Dose timing of D-cycloserine to augment exposure therapy for social anxiety disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 3, e206777.

In 2004 publiceerden Ressler en collega's een artikel waarin werd aangetoond dat D-cycloserine (DCS), een partiële agonist van de N-methyl-D-aspartaatreceptor, de werkzaamheid van exposuretherapie voor hoogtevrees verbeterde. Deze uitkomst leidde tot tal van vervolgonderzoeken. In 2017 vatten Mataix-Cols en collega's in een meta-analyse de bevindingen samen van 21 van deze onderzoeken voor vijf aandoeningen. Zij constateerden dat DCS ten opzichte van placebo leidt tot een statistisch significante verbetering van de symptomen na de behandeling in vergelijking met de symptomen vóór de behandeling, maar niet tot een statistisch significante verbetering van de symptomen bij follow-up in vergelijking met de symptomen vóór de behandeling. De effecten waren kleiner dan in eerdere meta-analyses. Verder ontdekten Rosenfield en collega's (2019) dat doseringsparameters van cruciaal belang kunnen zijn voor de werkzaamheid van DCS.

Naast deze doseringskenmerken identificeerden de auteurs van de hier besproken studie sessiesucces als een factor die mogelijk invloed heeft op de werkzaamheid van DCS. DCS had een sterker effect in vergelijking met placebo wanneer de angst na exposure lager was dan wanneer de angst na exposure hoog bleef.

De huidige studie onderzocht DCS-toediening 'op maat'. Men testte of oordeelkundig gebruik – dat wil zeggen, DCS-toediening alleen na succesvolle sessies – de werkzaamheid van exposure optimaliseert. De hypothese was dat algemene DCS-toediening voor of na exposure effectiever is dan

placebo en dat DCS-toediening op maat betere resultaten oplevert dan algemene DCS-toediening.

De studie maakte gebruik van een dubbelblind, gerandomiseerd design, waarbij de combinatie van exposure met DCS-toediening op maat, presessie DCS-toediening, postsessie DCS-toediening of placebo-toediening werd vergeleken bij 152 volwassenen met een sociale-angststoornis. Het exposure-therapieprotocol dat de auteurs gebruikten (Hofmann et al., 2015) omvatte één psycho-educatiesessie gevolgd door vier exposure-sessies gecombineerd met één van de hiervoor genoemde 'pilcondities'. Een uur vóór en onmiddellijk na de sessies 2 tot en met 5 kregen de deelnemers een DCS- of placebopil toegediend in overeenstemming met de onderzoeksconditie waarin zij waren ingedeeld. De auteurs gebruikten een eindangstscore van 40 of minder (op een schaal van 0 tot 100) als index van exposuresucces.

Uit de resultaten bleek dat deelnemers aan de pre- en postsessiecondities sneller verbeterden dan deelnemers in de placeboconditie, en dat zij minder ernstige symptomen hadden bij 3 maanden follow-up. De conditie op maat leverde geen betere resultaten op dan de placeboconditie, ook niet na 3 maanden follow-up. Deelnemers aan de pre- en postsessiecondities vertoonden een snellere verbetering dan die in de conditie op maat, en hadden minder ernstige symptomen na 3 maanden follow-up.

De centrale hypothese van de studie werd dus niet ondersteund. Deze studie laat wel een algemeen versterkend effect van DCS zien, maar slaagde er niet in om het nut van toediening op maat aan te tonen en daarmee de meerwaarde van de inzet van DCS bij exposure verder te vergroten.

In de toekomst is onderzoek nodig: (1) naar het definiëren van de kenmerken van succesvolle exposuresessies; (2) naar het identificeren van individuen die het meest profiteren van vergroting van succesvolle exposuresessies (bijvoorbeeld patiënten die problemen vertonen met het consolideren van angstextinctie of bij wie de N-methyl-D-aspartaatreceptoren suboptimaal functioneren); en (3) naar het bepalen van de optimale dosering van DCS.

COMMENTAAR VAN DE REDACTIE (ARNOLD VAN EMMERIK)

.....

Dit artikel beschrijft een experimentele studie naar het effect van het op maat toevoegen van D-cycloserine aan exposure-sessies bij sociale angst. Met 'op maat' wordt bedoeld: uitsluitend na succesvolle exposure-sessies. Die situatie wordt vervolgens vergeleken met het standaard toedienen van D-cycloserine vóór dan wel na een exposure-sessie, ongeacht of een exposure-sessie succesvol was. Interessant genoeg, en misschien ietwat teleurstellend, sorteert D-cycloserine op maat geen betere effecten dan standaard toediening vóór of na een sessie. Ten opzichte van placebo was toediening op maat zelfs minder effectief dan standaard toediening.

De studie is geheel volgens de regelen der kunst opgezet en gerapporteerd. Een klinische vraag wordt slim en elegant vertaald naar een experimenteel toetsbare hypothese. Het artikel riep bij mij de vraag op of er ooit een moment zal komen waarop dit soort vernuftige combinaties van farmacologische en gedragsmatige technieken wijdverbreid toegepast worden. Al geruime tijd immers staat dit soort interventies te boek als veelbelovend (voor een uitgebreider Nederlandstalig overzicht, zie bijvoorbeeld: Cox & Kindt, 2020). En nota bene was ook in dit onderzoek de standaard toediening van D-cycloserine vóór of na exposure op zichzelf effectiever dan exposure in combinatie met placebo. Tegelijkertijd zijn mij geen geluiden bekend dat farmacologische versterking van exposure ook maar ergens in de praktijk regelmatig gebruikt wordt. Ontbreekt het die praktijk aan kennis en informatie? Hebben we meer evidentie nodig? Is de vereiste samenwerking met een arts te complex? Hopelijk draagt deze publicatie bij aan een antwoord op deze vragen.

Literatuur

- Cox, W., & Kindt, M. (2020). Aan exposure voorbij: Farmacologisch versterken van extinctiegeheugen of verzwakken van angstgeheugen. In A. Greeven & A. van Emmerik (red.), *Handboek exposure* (pp. 282-304). Boom.
- Hofmann, S. G., Carpenter, J. K., Otto, M. W., Rosenfield, D., Smits, J. A. J., & Pollack, M. H. (2015). Dose timing of D-cycloserine to augment cognitive behavioral therapy for social anxiety: Study design and rationale. *Contemporary Clinical Trials*, 43, 223-230.
- Mataix-Cols, D., Fernández de la Cruz, L., Monzani, B., Rosenfield, D., Andersson, E., Pérez-Vigil, A., Frumento, P., de Kleine, R. A., Difede, J., Dunlop, B. W., Farrell, L. J., Geller, D., Gerardi, M., Guastella, A. J., Hofmann, S. G., Hendriks, G. J., Kushner, M. G., Lee, F. S., Lenze, E. J., ... Thuras, P. (2017). D-cycloserine augmentation of exposure-based cognitive behavior therapy for anxiety, obsessive-compulsive, and posttraumatic stress disorders: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *JAMA Psychiatry*, 74, 501-510.
- Ressler, K. J., Rothbaum, B. O., Tannenbaum, L., Anderson, P., Graap, K., Zimand, E., Hodges, L., & 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.
- Rosenfield, D., Smits, J. A. J., Hofmann, S. G., Mataix-Cols, D., de la Cruz, L. F., Andersson, E., Rück, C., Monzani, B., Pérez-Vigil, A., Frumento, P., Davis, M., de Kleine, R. A., Difede, J., Dunlop, B. W., Farrell, L. J., Geller, D., Gerardi, M., Guastella, A. J., Hendriks, G. J., ... Otto, M. W. (2019). Changes in dosing and dose timing of D-cycloserine explain its apparent declining efficacy for augmenting exposure therapy for anxiety-related disorders: An individual participant-data meta-analysis. *Journal of Anxiety Disorders*, 68, 102149.