

Farmacotherapie voor sociale fobie?

Referentie

Williams T, Hattingh CJ, Kariuki CM, et al. Pharmacotherapy for social anxiety disorder (SAnD). Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD001206.pub3

Duiding

Bernard Sabbe, Vakgroep CAPRI (Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute), Universiteit Antwerpen; Veronique Verhoeven, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Universiteit Antwerpen

Klinische vraag

Wat is bij volwassenen met sociale fobie het effect van farmacotherapie in vergelijking met placebo?

Achtergrond

Een sociale fobie wordt gekenmerkt door intense angst en daarbij horend vermijdingsgedrag in sociale situaties (eten of drinken in het openbaar, omgaan met gezaghebbende personen of vreemden, spreken of presteren in het openbaar, geobserveerd worden tijdens het werken, sociale bijeenkomsten) (1). Epidemiologisch onderzoek toont aan dat sociale fobie een zeer vaak voorkomende aandoening is met een lifetime-prevalentie die geschat wordt tussen 3 en 16% (2). De aandoening veroorzaakt persoonlijk lijden en kan grote gevolgen hebben voor het functioneren in een ruime context - beroepsmatig, relationeel en sociaal (3). Ook al is de pathofysiologie van sociale fobie nog niet helemaal duidelijk, toch bestaat er toenemende evidentie dat verschillende neurotransmitters, zoals serotonine, noradrenaline, dopamine, GABA, glutamaat, een belangrijke rol spelen in de pathogenese (3). Het effect van verschillende geneesmiddelen, zoals SSRI's en benzodiazepines, voor de behandeling van sociale fobie is reeds meermaals onderzocht maar het is niet duidelijk wat hun plaats is ten opzichte van psychotherapie, welke geneesmiddelenklassen het meeste effect hebben, wat de optimale dosis en behandelingsduur is en welke factoren de therapierespons voorspellen.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Common Mental Disorders Controlled Trials Register (CCMDCTR), dat relevante RCT's op een systematische manier opspoorde in MEDLINE, Embase, PsycINFO, CENTRAL, alsook in internationale studieregisters, bij farmaceutische firma's, in sleuteltijdschriften, in de abstractbundels van conferenties, in andere systematische reviews; tot augustus 2015
- referentielijsten van gevonden studies
- individuele communicatie met experts
- geen taalrestrictie
- zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde studies.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's, ook clustergerandomiseerde, cross-over en multimodale (met ook cognitieve gedragstherapie als behandeling) studies, die één of meerdere geneesmiddelen vergeleken met placebo
- uiteindelijk includeerde men 66 RCT's, waarvan 8 studies met 2 medicatiearmen en 1 cross-over studie; 24 studies waren unicenter en 42 multicenter; 56 studies hadden een studieduur van ≤ 14 weken; gemiddeld 176 (range 12 tot 839) deelnemers per studie.

Bestudeerde populatie

- 11 579 patiënten tussen 18 en 70 jaar, meestal ambulante, in de meeste studies zowel mannen als vrouwen, met sociale fobie volgens DSM-IV-TR, DSM-IV en DSM-III-R, opgespoord met verschillende instrumenten, wisselend van duur of ernst van symptomen, alsook in comorbiditeit (majeure depressie was een exclusiecriteria in 41 studies).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - a. effectiviteit van de behandeling, uitgedrukt in:
 - i. de **Clinical Global Impressions Improvement (CGI-I) scale** (waarbij men een zeer grote verbetering (1 op een schaal van 7) en een grote verbetering (2 op een schaal van 7) als respons beschouwde) of een vergelijkbare schaal
 - ii. herval ratio (het percentage responders dat herviel volgens door de onderzoekers vastgelegde criteria)
 - b. tolerantie voor de behandeling: het percentage patiënten dat uitviel wegens ongewenste effecten
- secundaire uitkomstmaten:
 - vermindering van symptomen van sociale fobie, gemeten met de **Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS)**
 - vermindering van depressieve symptomen, gemeten met de **Hamilton Depression scale (HAM-D of Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS)** of de **Beck Depression Inventory (BDI)** of de **Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)** of een gelijkaardige schaal
 - functioneren in dagelijks leven, gemeten met de **Sheehan Disability Scale (SDS)**
 - studie-uitval (als surrogaat merker voor effectiviteit van de behandeling)
- men voerde subgroep- en sensitiviteitsanalyses uit.

Resultaten

- resultaten van de primaire uitkomstmaten:
 1. effectiviteit van de behandeling:
 - a. klinische verbetering (op de CGI-I schaal of een vergelijkbare schaal):

	N (aantal studies), n (aantal deelnemers)	klinische verbetering	GRADE
SSRI's*	N=24; n=4 984	RR 1,65 (1,48-1,85)	zeer laag
MAOI's (MonoAmine OxidaseInhibitoren)**	N=4; n=235	RR 2,36 (1,48-3,75)	laag
RIMA's (Reversibele Inhibitoren van MonoAmineoxidase) ***	N=8; n=1 270	RR 1,83 (1,32-2,55)	laag
Benzodiazepines****	N=2; n=132	RR 4,03 (2,45-6,65)	laag
GABA-analogen*****	N=3; n=532	RR 1,60 (1,16-2,20)	matig

* paroxetine, fluvoxamine, sertraline, fluoxetine, citalopram; ** fenelzine, *** brofaromine en moclobemide; **** clonazepam en bromazepam; ***** gabapentine, pregabalin

- geen statistisch significant verschil tussen SNRI's (venlafaxine) en placebo (N=4 studies ; GRADE laag)
- op lange termijn zag men een respons met SSRI's [RR 1,27 (95% BI van 1,07 tot 1,51; N= 4 studies; GRADE laag) na 1-4 maanden], met MAOI's [RR 1,84 (95% BI van 1,02 tot 3,33; N= 2 studies; GRADE zeer laag) na 6 maanden] en met RIMA's [RR 1,50 (95% BI van 1,12 tot 2,00; N= 1 studie; GRADE matig) na 1 tot 15 maanden]

- b. herval ratio:
 - statistisch significant minder herval met SSRI's dan met placebo: RR 0,34 (0,22-0,50) (N=3; n= 389; GRADE matig)
 - geen statistisch significant verschil in herval tussen benzodiazepines (clonazepam) en placebo (N=1; GRADE laag)
- 2. tolerantie:
 - significant meer uitval door ongewenste effecten met SSRI's (RR 3,23 met 95% BI van 2,15 tot 4,86; N=24 studies; GRADE laag) en met SNRI's (RR 2,59 met 95% BI van 1,97 tot 3,39; N=4 studies; GRADE matig)
 - geen statistisch significant verschil in uitval door ongewenste effecten tussen GABA-analogen en placebo (N=3 studies; GRADE zeer laag), tussen benzodiazepines en placebo (N=2 studies; GRADE zeer laag), tussen RIMA's en placebo (N=8 studies; GRADE zeer laag).

Voor geen enkele primaire uitkomstmaat zag men een statistisch significant verschil tussen busperinon en placebo (N=1 studie; GRADE zeer laag), tussen levetiracetam en placebo (N=2 studies; GRADE matig voor klinische verbetering tot zeer laag voor tolerantie), tussen antipsychotica (olanzapine) en placebo (N=1 studie; GRADE zeer laag), tussen bètablokkers (atenolol) en placebo (N=2 studies; GRADE zeer laag), tussen noradrenaline reuptake inhibitoren (atomoxetine=Strattera) en placebo (N=1 studie; GRADE zeer laag), tussen mirtazapine en placebo (N=1 studie; GRADE zeer laag).

- resultaten van de secundaire uitkomstmaten:
 - SSRI's, SNRI's (venlafaxine), MAOI's (met dieet en medicatierestricties), RIMA's, benzodiazepines, olanzapine en atomoxetine verminderden statistisch significant in vergelijking met placebo de ernst van de symptomen (GRADE meestal zeer laag)
 - SSRI's en RIMA's verminderden in vergelijking met placebo statistisch significant depressieve symptomen
 - met SSRI's zag men statistisch significante verbeteringen van het dagelijks functioneren.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er bewijs bestaat voor de effectiviteit van SSRI's bij de behandeling van sociale fobie, maar de kwaliteit van het bewijs is zeer laag tot matig. SSRI's worden minder goed verdragen dan placebo maar de absolute uitvalpercentages zijn laag. De gunstige effecten van benzodiazepines, anti-epileptica, MAOI's en RIMA's in een klein aantal studies moet men afwegen tegenover hun potentieel risico van ongewenste effecten en middelenmisbruik.

Financiering van de studie

National Institute for Health Research (UK).

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten gerapporteerd.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze systematische review deden een bewonderenswaardige poging om orde te scheppen in de brede verzameling van diverse RCT's die het effect van farmacotherapie op de symptomen van sociale fobie bestudeerden. De vraagstelling, zoekstrategie, selectieprocedure, en data-extractie zijn goed beschreven. Zowel de selectie van studies als de data-extractie gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers. De kwaliteitsbeoordeling van de originele studies gebeurde met de gevalideerde 'Cochrane Risk of bias tool' en bracht belangrijke methodologische tekortkomingen van de geïncludeerde studies aan het licht. Heel wat studies kampten met een selectieve uitval van

patiënten of evalueerden de resultaten op een niet-geblindeerde manier. Voor meer dan 75% van de studies was er ook een mogelijke **selectie-** en **performance bias** door gebrek aan correcte randomisatie en blinding. Een belangrijke meerwaarde is dat de auteurs hun primaire uitkomstmaat voor effectiviteit uitdrukten in aantal responders op een gevalideerde schaal. Het is echter niet duidelijk waarop ze de afkappunten van 1 of 2 op de 7-puntenschaal van de CGI-I-schaal baseerden. In verschillende meta-analyses constateerde men matige tot grote statistische **heterogeniteit** tussen de verschillende studies. Deze heterogeniteit kan het gevolg zijn van een belangrijke klinische heterogeniteit, verschillen in methodologie of reële verschillen tussen de geneesmiddelen van een bepaalde klasse. Asymmetrie in de **funnel plots** wijst erop dat de positieve effecten in de meta-analyses mogelijk te optimistisch zijn.

Interpretatie van de resultaten

Uit de resultaten van deze systematische review kunnen we afleiden dat patiënten met sociale fobie op korte termijn klinisch verbeteren met SSRI's, MAOI's, RIMA's, GABA-analogen en benzodiazepines. Voor SSRI's vond men het meeste bewijs maar door een ernstig risico van selectiebias van de geïncludeerde studies, de matige statistische heterogeniteit ($I^2=50\%$) en een zeer ernstig risico van publicatiebias kenden de auteurs aan dit bewijs slechts een zeer lage GRADE toe. Met andere woorden toevoegen van nieuwe studies kan de schatting van het effect substantieel veranderen. Een behandeling op lange termijn (20 tot 24 weken) met SSRI's, MAOI's en RIMA's had een statistisch significant positief effect versus placebo. Hieruit zou men dus kunnen afleiden dat een langdurigere behandeling met deze middelen voordelig kan zijn. Met SSRI's zag men een verbetering in het functioneren op het werk, thuis en in het sociale leven. Daarnaast kon een daling van het hervalrisico aangetoond worden. Hoewel er met SSRI's versus placebo meer studie-uitval was door ongewenste effecten bedroeg deze uitval in absolute cijfers slechts 12%.

De RCT's vonden plaats in diverse settings met heterogene populaties. De geïncludeerde patiënten hadden dus een breed spectrum van sociale fobie. Uit een subgroepanalyse bleek dat de effectgrootte kleiner was in studies waarbij men alleen patiënten met een gegeneraliseerde sociale fobie in plaats van met een specifieke sociale fobie (zoals voor sociale interactie, bijvoorbeeld een gesprek voeren, onbekende mensen ontmoeten; geobserveerd worden, bijvoorbeeld eten of drinken in gezelschap van anderen; een prestatie leveren in het bijzijn van anderen, bijvoorbeeld een toespraak houden, podiumvrees, solliciteren) includeerde. Dat kan verklaren waarom met MAOI's en benzodiazepines de grootste respons waargenomen werd. Studies met deze geneesmiddelenklassen specificeerden immers niet dat men de inclusie beperkte tot patiënten met een gegeneraliseerde sociale fobie. Met bètablokkers kon geen effect aangetoond worden. Specifieke studies bij patiënten met angst om te spreken in het openbaar ontbreken.

Ook studies over het effect van psycho- versus farmacotherapie, eventueel een combinatie van beide, ontbreken in deze systematische review. Bij een sociale fobie bleek een psychotherapeutische behandeling (CGT) immers even effectief als een antidepressivum, maar was het risico van terugval na het staken van de behandeling kleiner na psychotherapie (4,5). Ook in een recent verschenen buitenlandse richtlijn wordt sterk gepleit voor een collaboratieve, pragmatische aanpak (psycho-educatie, levensstijlveranderingen) en cognitieve gedragstherapie (CGT) voor milde sociale fobie; CGT, SSRI (SNRI) of een combinatie bij matige sociale fobie; en de combinatie van beide bij ernstige sociale fobie (6). Hierbij zou het ook goed zijn om verschillende farmaca met mekaar te vergelijken (head-to-head-vergelijkingen in plaats van met placebo), en verder aandacht te hebben voor subgroepen, zoals patiënten met psychiatrische comorbiditeit (bijvoorbeeld middelenafhankelijkheid) en patiënten in algemene psychiatrische en medische settings. Een interessante vraag is of het vroegtijdig herkennen en behandelen van symptomen van sociale fobie toekomstige morbiditeit en comorbiditeit zou kunnen voorkómen. Verder onderzoek is ook nodig over de beste aanpak van non-responders op farmacotherapie. Er zijn nog weinig studies over augmentatie- of switchstrategieën uitgevoerd.

Besluit van Minerva

Op basis van de resultaten van deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review en meta-analyse kunnen we besluiten dat de klinische meerwaarde van SSRI's MAOI's, RIMA's, benzodiazepines en GABA-analogen voor de behandeling van sociale fobie is aangetoond. Niettegenstaande de meeste studies zijn uitgevoerd met SSRI's, kent men aan het effect van SSRI's een zeer lage GRADE toe. Naast aanwijzingen voor publicatiebias en selectiebias is er belangrijke statistische heterogeniteit aangetoond. Deze heterogeniteit reflecteert wellicht zowel reële verschillen in effectiviteit/efficiëntie tussen de verschillende farmaca, als verschillen in studiemethodologie en in klinische kenmerken van patiënten.

Voor de praktijk

Bij de behandeling van een sociale fobie neemt cognitieve gedragstherapie (CGT) een belangrijke plaats in (4). Een antidepressivum kan overwogen worden wanneer geen verbetering optreedt na 6 tot 8 weken, bij ernstig lijden en/of aanzienlijk sociaal disfunctioneren (4). SSRI's zijn hierbij de eerstekeuzemedicatie (1,4). De huidige systematische review en meta-analyse onderbouwt deze keuze. Voor venlafaxine, als alternatief aanbevolen in de Duodecimrichtlijn (1), is de klinische meerwaarde echter niet aangetoond. Ook het gebruik van MAO-remmers (zoals moclobemide) (1) en van GABA-analogen (niet vermeld in de huidige richtlijnen) kan door de huidige systematische review en meta-analyse onderbouwd worden. Bij ernstige symptomen of om initiële angsttoename bij de start van SSRI's op te vangen kan het gebruik van benzodiazepines gedurende 2 tot 4 weken overwogen worden (1,4). Wegens ongewenste effecten en risico van afhankelijkheid moet een exclusief gebruik van benzodiazepines vermeden worden. Bij specifieke situationele stress, zoals examen- of podiumvrees kunnen incidenteel bètablokkers overwogen worden (1,4). Het effect van deze behandelingsoptie is echter nog onvoldoende onderzocht.

Referenties

1. Angststoornis. Duodecim Medical Publications 2000. Laatste update: 29/09/2011. Laatste contextnazicht: 12/10/2017.
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602. DOI: 10.1001/archpsyc.62.6.593
3. Stein MB, Stein DJ. Social anxiety disorder. *Lancet* 2008;371:1115-25. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60488-2
4. NHG-Standaard Angst (M62) (Derde (partiële) herziening) april 2019.
5. Bandelow B, Seidler-Brandler U, Becker A, et al. Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatments for anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry* 2007;8:175-87. DOI: 10.1080/15622970601110273
6. Andrews G, Bell C, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2018;52:1109-72. DOI: 10.1177/0004867418799453