



Werkzaamheid en veiligheid van mindfulness-based cognitieve therapie versus escitalopram bij volwassenen met angststoornissen?

Referentie

Hoge EA, Bui E, Mete M, et al. Mindfulness-based stress reduction vs escitalopram for the treatment of adults with anxiety disorders: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2023;80:13-21.
DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.3679

Duiding

Julie Hamon, étudiante en master complémentaire de médecine générale à l'UCLouvain, Karim Azi, étudiant en master complémentaire de médecine générale à l'UCLouvain, Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale de l'UCLouvain.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Is mindfulness-based cognitieve therapie non-inferieur in vergelijking met een medicamenteuze behandeling met escitalopram bij volwassenen met gegeneraliseerde angst, paniek, sociale angst of agorafobie?

Achtergrond

In 2 eerdere duidingen van Minerva kwam de relevantie van mindfulness-based cognitieve therapie (MBCT) bij de behandeling van depressie aan bod. Deze duidingen hadden specifiek betrekking op het verminderen van het risico van herval bij depressie. De eerste duiding besprak een RCT bij personen met een hoog risico van herval van depressie (1,2). In deze studie werd geen significant verschillend effect gevonden tussen mindfulness-based cognitieve therapie en medicamenteuze behandeling met antidepressiva voor het risico van herval. Dat suggereert dat mindfulness-based cognitieve therapie een therapeutisch alternatief kan zijn voor medicamenteuze behandeling, rekening houdend met de voorkeur van de persoon met depressieve symptomen. In de tweede duiding werd een systematische review met meta-analyse besproken met in totaal 1 258 deelnemers (van wie 75% vrouwen) die de resultaten van de vorige RCT bevestigde (3,4). Minerva publiceerde daarentegen nog geen duiding over het nut van mindfulness-based cognitieve therapie in de aanpak van angststoornissen (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria:
 - personen tussen 18 en 75 jaar met (als primaire diagnose) een gegeneraliseerde angststoornis, een paniekstoornis, agorafobie of een sociale-angststoornis, gediagnosticeerd door ervaren klinici op basis van gestructureerde interviews
 - de aandoening met de meest ernstige symptomen, die de hoogste lijdenslast veroorzaakt en interfereert met het dagelijks leven van de persoon werd als primaire diagnose aanschouwd; dit werd bepaald op basis van klinisch oordeel, in samenspraak met de cliënt
 - in staat om het protocol te begrijpen en bereid om alle sessies bij te wonen
 - in staat om een geïnformeerde toestemming te geven
- exclusiecriteria:
 - personen met een bipolaire stoornis, psychotische stoornis, obsessief-compulsieve stoornis, anorexia nervosa, boulimia nervosa, post-traumatische stress-stoornis, middelenmisbruik of significante actieve suïcidale ideatie

- personen die in het voorbije jaar reeds mindfulness-based cognitieve therapie of een gelijkwaardige therapie kregen, die dagelijks mediteren, of die in de voorbije maand psychotherapie startten
- personen onder behandeling met psychofarmaca, met uitzondering van trazodone (≤ 100 mg/dag), benzodiazepinen of Z-drugs, op voorwaarde dat de dosis stabiel bleef gedurende de laatste 4 weken voor deelname aan de studie
- in totaal werden 276 volwassenen met een gediagnosticeerde angststoornis gerekruteerd uit 3 stedelijke universitaire medische centra in de Verenigde Staten; 208 beëindigden de studie; de gemiddelde leeftijd bedroeg 33 jaar (SD: 13); 75% vrouwen; 15% Afro-Amerikanen, 20% Aziaten, 9% Hispanic-latino's, 59% blank en 6% van een ander ras of etniciteit, inclusief native Americans of Alaska natives; iets minder dan 50% van de deelnemers had ernstige symptomen (CGI-S-schaal >4); bijna 80% was hoger opgeleid (bachelor/master/doctoraat); de deelnemers hadden de diagnoses gegeneraliseerde angststoornis (64% MBCT versus 56% escitalopram), sociale fobie (34% MBCT versus 35% escitalopram), agorafobie (2% MBCT versus 0% escitalopram) of paniekstoornis (0% MBCT versus 9% escitalopram).

Studieprotocol

Prospectieve gerandomiseerde enkelblinde (geblindeerde beoordelaars) non-inferioriteitsstudie met escitalopram als controle:

- **interventiegroep (MBCT):** de deelnemers kregen theoretische en praktische sessies mindfulness-based cognitieve therapie, gegeven door gekwalificeerde trainers; ambulante of in ziekenhuizen, gedurende 8 weken; deze training bestond uit wekelijkse theoretische groepsessies (2,5 u), dagelijkse praktische oefeningen als huiswerkopdracht (45 min/dag) en een sessie in open lucht van een volledige dag op zaterdag of zondag in week 5 of 6; de training omvatte oefeningen zoals bewuste ademhalingsoefeningen (*breath awareness*), lichaamsscans (*body scan*) en bewuste bewegingen (*mindful movements*); de audio-opnames van de sessies werden beoordeeld door andere trainers om homogeniteit van de sessies over trainers heen na te gaan; aanwezigheid van de deelnemers werd door de trainers bijgehouden, maar ook door de deelnemers rechtstreeks gerapporteerd aan de beoordelaars van de studie
- **controlegroep (escitalopram):** de deelnemers in de controlegroep kregen een behandeling met escitalopram, met een startdosis van 10 mg/dag; in geval van goede tolerantie na 2 weken, werd de dosis verhoogd naar 20 mg/dag; indien de startdosis na 2 weken niet goed werd getolereerd, werd de dosisverhoging uitgesteld
- **opvolging:** de deelnemers kwamen op consultatie in week 1, 2, 4, 6 en 8; vervolgens kregen ze twee opvolgconsultaties op week 12 en 24; deze consultaties bestonden uit twee delen: tijdens een eerste deel evalueerde een onafhankelijke clinicus (geblindeerd) de primaire uitkomstmaat; tijdens het tweede deel evalueerde een andere clinicus (niet geblindeerd) de veiligheid (ongewenste effecten, klinische achteruitgang, optreden van suïcidale ideatie, enzovoort).

Uitkomstmeting

- **primaire uitkomstmaten:** de primaire uitkomstmaat (ernstscore) was de **Clinical Global Impression of Severity Scale (CGI-S)-score**, beoordeeld door ervaren en onafhankelijke klinici; er werd een « subjectieve » (zelfrapportage door deelnemer) primaire uitkomstmaat toegevoegd: de **Overall Anxiety Severity and Impairment Scale (OASIS)-score**, eveneens een ernstscore
- **uitkomstmaten betreffende veiligheid:** gerapporteerde ongewenste effecten, klinische achteruitgang, optreden van suïcidale ideatie
- **analyse:**
 - per-protocolanalyse voor de deelnemers die de studie effectief beëindigden, met andere woorden diegenen die minstens 6 (van de 9) theoretische MBCT-sessies hadden gevolgd of die gedurende minstens 6 weken escitalopram kregen, en waarvoor de CGI-S score op week 8 beschikbaar was

- aanvullend een intention-to-treatanalyse voor alle gerandomiseerde deelnemers, met inbegrip van diegenen die de studie niet beëindigden; de ontbrekende resultaten werden geïmputeerd gebruik makende van een multivariate regressieanalyse; vooraf werd nagegaan of de ontbrekende waarden toevallig waren (en niet het gevolg van een of andere bias); er werden geen subgroepanalyses uitgevoerd
- **non-inferioriteitsmarge:** -0,495.

Resultaten

- **primaire uitkomstmaat:**
 - **per protocolanalyse:** het verschil voor de CGI-S-score tussen het effect van MBCT en dat van escitalopram op 8 weken is -0,07 met een 95% BI van -0,38 tot 0,23; $p=0,65$; dit resultaat suggereert dat er geen statistisch significant verschil is tussen de twee behandelingen; dit resultaat komt tegemoet aan het non-inferioriteitscriterium aangezien de waargenomen non-inferioriteitsmarge inferieur is aan de vooraf gedefinieerde non-inferioriteitsmarge van -0,495; er kon evenmin een significant verschil worden vastgesteld tussen de gemiddelde OASIS-scores op 8 weken: 5,8 (standaardafwijking=3,8) in de MBCT-groep en 5,2 (standaardafwijking = 3,5) in de escitalopram-groep, $p=0,21$
 - **intention-to-treatanalyse:** het verschil in CGI-S-score tussen het effect van MBCT en dat van escitalopram op 8 weken bedraagt -0,09 met een 95% BI van -0,39 tot 0,20; dit resultaat komt eveneens tegemoet aan het non-inferioriteitscriterium
- 78,6% van de deelnemers in de escitalopram-groep versus 15,4% in de MBCT-groep rapporteerde ongewenste effecten ($p<0,001$); er werden geen ernstige ongewenste effecten gemeld.

Besluit van de auteurs

Deze RCT vergeleek mindfulness-based cognitieve therapie (MBCT) met medicamenteuze behandeling (escitalopram) voor het behandelen van angststoornissen, en toont dat MBCT niet inferieur is aan escitalopram.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door het Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI).

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren belangenconflicten met farmaceutische firma's en het NIH.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze RCT volgt bij rapportage de CONSORT-richtlijnen (Consolidated Standards of Reporting Trials). Het gaat om een enkelblinde RCT, met onafhankelijke geblindeerde beoordelaars (clinici). Er werd aan de deelnemers gevraagd om niet te zeggen aan deze beoordelaars of ze in de interventie- of controlegroep zaten. Dit valt in de praktijk echter moeilijk te controleren. De randomisatie was computergestuurd en werd gestratificeerd volgens twee criteria: centrum van rekrutering en ernst van symptomen bij aanvang (lichte symptomen indien $GCI-S \leq 4$, ernstige symptomen indien $GCI-S > 4$). De primaire uitkomstmaat is de ernst van de angststoornis. Dit werd gemeten door een combinatie van een schaal ingevuld door een onafhankelijke clinicus (CGI-S) en zelfrapportage vragenlijst (OASIS). De CGI-S-score is eenvoudig in gebruik en wordt breed toegepast in klinische studies van de Amerikaanse FDA. De score correleert goed met andere meer specifieke angstschalen zoals de *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (6).

De auteurs wilden aanvankelijk een non-inferioriteitsmarge van -0,33 hanteren om nog strikter te zijn dan wat de literatuur voorschrijft als een aanvaardbare non-inferioriteitsmarge. Volgens een a priori powerberekening, kwam deze marge overeen met een nodige steekproef van 368 personen voor een power van 80% met een 95% betrouwbaarheidsinterval. Door de covid-pandemie werden

slechts 276 deelnemers geïncludeerd (van wie 208 de studie effectief beëindigden). Voor een power van 80%, komt deze steekproefgrootte overeen met een non-inferioriteitsmarge van -0,495, wat breder is dan de gewenste, maar nog aanvaardbaar aangezien dergelijke marge reeds eerder werd gebruikt in gelijkaardige studies. De verschillen tussen de behandelingsgroepen bij aanvang van de studie werden, waar nodig, gecontroleerd aan de hand van T-testen en Fisher exact testen. Er werd eveneens getest voor eventuele verschillen in eigenschappen bij aanvang van de studie tussen deelnemers die de studie beëindigden en de deelnemers die uitvielen. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen deze groepen. In totaal waren er 68 deelnemers die het protocol niet voltooiden, waarvan 34 deelnemers in de interventiegroep en 34 deelnemers in de controlegroep. De auteurs wijzen erop dat het verzamelen van demografische gegevens met betrekking tot de etniciteit van de deelnemers werd opgelegd door de sponsor.

Beoordeling van de resultaten

Het feit dat een niet-medicamenteuze interventie niet inferieur lijkt te zijn aan een medicamenteuze behandeling is vanuit klinisch oogpunt interessant. De huidige steekproef bestaat wel specifiek voor ongeveer 70% uit vrouwen, die vaak hoog opgeleid zijn (meer dan 2/3 bachelorniveau). De oververtegenwoordiging van vrouwen geeft echter niet noodzakelijk aanleiding tot bias aangezien deze verhouding overeenkomt met de prevalentie van angststoornissen in de algemene bevolking, namelijk 2 keer hoger bij vrouwen dan mannen (7). Één van de inclusiecriteria was dat de deelnemers gemotiveerd en bereid moesten zijn om deel te nemen aan alle sessies. De resultaten hebben dus alleen betrekking op personen die openstaan voor alternatieven voor een behandeling met escitalopram. Bovendien werkte meer dan de helft van de deelnemers voltijds. Hoewel het gebruik van escitalopram perfect te combineren is met een werkschema, kan het deelnemen aan de MBCT-sessies en huiswerkopdrachten gedurende 2 maanden problematisch zijn voor deelnemers in de interventiegroep met een drukke agenda. Een eerdere RCT onderzocht het effect van mindfulness-therapie op angst en depressie bij personen in remissie van kanker (8). De mindfulness-therapie werd hier online gegeven, wat een praktisch alternatief kan zijn. Deze aanpak kan in de toekomst worden onderzocht. De resultaten van de huidige studie kunnen evenwel niet worden geëxtrapoleerd naar personen met agorafobie (nauwelijks vertegenwoordigd in deze studie) of paniekstoornissen (0% in de MBCT-groep).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Mindfulness-based cognitieve therapie (MBCT) wordt zelden aangeraden in klinische praktijkrichtlijnen voor de behandeling van angststoornissen. Als MBCT wordt aangehaald, is dat bijna altijd om te benadrukken dat er onvoldoende bewijs is voor de werkzaamheid ervan en dat er RCT's nodig zijn om MBCT te evalueren. De aanbevelingen van de Anxiety Disorders Association of Canada noemen MBCT als mogelijk alternatief voor cognitieve gedragstherapie in de behandeling van sociale fobie, maar geven aan dat MBCT minder werkzaam is (9). De **Australian PTSD Guidelines** en de richtlijnen van de **International Society for Traumatic Stress Studies (ISTSS)** bevelen het gebruik van MBCT niet aan voor de behandeling van posttraumatische stress-stoornis wegens onvoldoende niveau van bewijs. In plaats daarvan bevelen ze het gebruik van cognitieve gedragstherapie en langdurige exposure therapie aan (10,11). **NICE** raadt het gebruik van mindfulness-therapie af voor de behandeling van sociale fobie bij volwassenen (12). Deze aanbeveling is gebaseerd op een systematische review van 9 studies van methodologisch twijfelachtige kwaliteit. Deze systematische review toont een gunstig effect van MBCT, maar inferieur of gelijkwaardig aan het effect van de standaardbehandeling bij sociale fobie, namelijk cognitieve gedragstherapie (13).

Besluit van Minerva

Deze gerandomiseerde, enkelblinde studie van goede methodologische kwaliteit toont non-inferioriteit aan van mindfulness-based cognitieve therapie (MBCT) ten opzichte van escitalopram op vlak van de verbetering van ernst van symptomen na 2 maanden. De studie is uitgevoerd bij een selecte populatie

van therapietrouwen Amerikaanse volwassenen (18-75 jaar) met een gegeneraliseerde angststoornis, paniekstoornis of sociale angst met een hoge sociaaleconomische status.

Referenties

1. Pieters G. Kan mindfulness-based cognitieve therapie herhal van depressie voorkomen? *Minerva* 2010;9(2):16-7.
2. Kuyken W, Byford S, Taylor RS, et al. Mindfulness-based cognitive therapy to prevent relapse in recurrent depression. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:966-78. DOI: 10.1037/a0013786
3. Pieters G. Mindfulness-based cognitieve therapie effectief als herhalpreventie bij depressie? *Minerva Duiding* 15/05/2017.
4. Kuyken W, Warren FC, Taylor RS, et al. Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in prevention of depressive relapse. An individual patient data meta-analysis from randomized trials. *JAMA Psychiatry* 2016;73:565-74. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0076
5. Hoge EA, Bui E, Mete M, et al. Mindfulness-based stress reduction vs escitalopram for the treatment of adults with anxiety disorders: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2023;80:13-21. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.3679
6. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007;4:28-37.
7. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci* 2015;17:327-35. DOI: 10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow
8. Nissen ER, O'Connor M, Kaldo V, et al. Internet-delivered mindfulness-based cognitive therapy for anxiety and depression in cancer survivors: a randomized controlled trial. *Psychooncology* 2020;29:68-75. DOI: 10.1002/pon.5237
9. Katzman MA, Bleau P, Blier P, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014;14 Suppl 1(Suppl 1):S1. DOI: 10.1186/1471-244X-14-S1-S1
10. Lethbridge R, et al. Australian guidelines for the prevention and treatment of acute stress disorder, posttraumatic stress disorder, and complex posttraumatic stress disorder. 2021.
11. Bisson JI, Berliner L, Cloitre M, et al. The International Society for Traumatic Stress Studies new guidelines for the prevention and treatment of posttraumatic stress disorder: methodology and development process. *J Trauma Stress* 2019;32:475-83. DOI: 10.1002/jts.22421
12. National Institute for Health and Care Excellence. Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment. NICE clinical guideline (CG159). Published: 22/05/2013. Surveillance report 2017.
13. Norton AR, Abbott MJ, Norberg MM, Hunt C. A systematic review of mindfulness and acceptance-based treatments for social anxiety disorder. *J Clin Psychol* 2015;71:283-301. DOI: 10.1002/jclp.22144