



# Medicamenteuze aanpak van paniekstoornissen: welke behandeling heeft de voorkeur?

### Referentie

Guaiana G, Meader N, Barbui C, et al. Pharmacological treatments in panic disorder in adults: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD012729.pub3

### Duiding

Perrine Evrard, pharmacienne  
Geen belangenvermenging met het onderwerp

## Klinische vraag

Welke geneesmiddelen en geneesmiddelenklassen hebben de voorkeur bij volwassenen met een paniekstoornis (met of zonder agorafobie)?

## Achtergrond

De definitie van een paniekaanval volgens de DSM V is een intense angst of een intens ongemak dat binnen 10 minuten een piek bereikt en gepaard gaat met symptomen zoals hartkloppingen, transpireren, beven, gevoelens van verstikking, pijn op de borst, misselijkheid of angst om te sterven (1). De diagnose van een paniekstoornis wordt gesteld wanneer iemand last heeft van terugkerende paniekaanvallen, waarvan ten minste één wordt gevolgd door een persisterende bezorgdheid over de mogelijke gevolgen van de paniekaanval en het optreden van nieuwe paniekaanvallen of een gedragsverandering die verband houdt met de paniekaanval. Bij een kwart van de mensen gaan paniekstoornissen gepaard met agorafobie (1). De jaarprevalentie van paniekstoornissen in de algemene bevolking wordt geschat tussen 0,8 en 2,7%, zou toenemen met de leeftijd en hoger zijn bij vrouwen en bij personen met beperkte financiële middelen (2). Personen die lijden aan een paniekstoornis ondervinden vaak hinder in hun werk, studies of privéleven (3). De behandeling van deze aandoening is dus relevant voor de volksgezondheid. Ze bestaat over het algemeen uit een combinatie van medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies (3). In 2007 onderzocht Minerva de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie bij paniekstoornissen (4,5). In 2023 duidde Minerva ook een netwerkmeta-analyse en besloot dat de medicamenteuze behandeling van een paniekstoornis met selectieve serotonineheropnameremmers geassocieerd was met een hoge remissiegraad en een laag risico van ongewenste effecten in vergelijking met andere psychofarmaca (6,7). Daarom is het in deze context interessant om na te gaan of de resultaten van nieuwe studies consistent zijn met voorgaande besluiten (3).

## Samenvatting

### Methodologie

Cochrane netwerkmeta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- elektronische databanken
  - Cochrane Library, vanaf datum van oprichting tot 26 mei 2022
  - CENTRAL 2022, issue 5
  - Ovid MEDLINE, van 2014 tot 26 mei 2022
  - Ovid Embase, van 2014 tot de tweede week van mei 2022
  - Ovid PsycINFO, van 2014 tot de tweede week van mei 2022
- websites voor de registratie van klinische studies:

- ClinicalTrials.gov
- World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
- referenties van de geïncludeerde studies.

#### *Geselecteerde studies*

- inclusiecriteria:
  - gerandomiseerde gecontroleerde studies die een geneesmiddel voor paniekstoornissen vergeleken met een ander geneesmiddel of met placebo
  - studies uitgevoerd in de ambulante setting, de ziekenhuissetting of in de eerste lijn
  - als geneesmiddelen kwamen in aanmerking: benzodiazepines en antidepressiva (tricyclische antidepressiva (TCA's), monoamineoxidase (MAO)-remmers, selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's)
- exclusiecriteria:
  - studies over hervalpreventie, studies die het effect van een behandeling bestudeerden na het uitlokken van een paniekaanval, studies met gelijktijdige psychotherapie, studies die psychosociale interventies vergeleken, quasi-gerandomiseerde studies
  - studies uitgevoerd in een populatie die tegelijk een andere psychiatrische diagnose had
- in totaal includeerde men 70 studies met een totale steekproefgrootte die varieerde van 10 tot 1 168 deelnemers (35 studies met meer dan 100 deelnemers); 29 studies rekruteerden alleen ambulante patiënten, 3 studies rekruteerden alleen gehospitaliseerde patiënten en 3 studies rekruteerden zowel gehospitaliseerde als ambulante patiënten (onduidelijke setting voor de overige 35 studies); 33 studies werden uitgevoerd in de Verenigde Staten, 4 in Canada, 3 in Brazilië, 4 in Nederland, 2 in Italië, 2 in het Verenigd Koninkrijk, 1 in Finland, 2 in China en 4 in Japan; 13 studies waren multinationala en 2 studies gaven geen informatie over het land waar de studie werd uitgevoerd.

#### *Bestudeerde populatie*

- volwassenen van 18 jaar of ouder met een diagnose van paniekstoornis, met of zonder agorafobie, volgens DSM-III-R, DSM-IV, ICD-10 of DSM-5
- in totaal includeerde men 12 703 patiënten met een percentage vrouwen dat varieerde van 40% tot 90% en een gemiddelde leeftijd van 32 tot 46 jaar.

#### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaten:
  - respons op de behandeling (dit wil zeggen: substantiële verbetering, zoals gedefinieerd door de primaire studies)
  - totaal aantal stopzettingen van de behandeling (om gelijk welke reden)
  - OR van 0,67 en 1,50 in vergelijking met placebo werd als klinisch relevant beschouwd
- secundaire uitkomstmaten:
  - remissie
  - ernst van panieksymptomen
  - frequentie van paniekaanvallen
  - symptomen van agorafobie.

#### **Resultaten**

- voor respons op de behandeling (N=48; n=10 118):
  - statistisch significant verschil ten opzichte van placebo voor volgende behandelingen:
    - diazepam (RR 0,65 met 95% BI van 0,28 tot 0,96)
    - alprazolam (RR 0,68 met 95% BI van 0,39 tot 0,92)
    - clonazepam (RR 0,71 met 95% BI van 0,41 tot 0,94)
    - paroxetine (RR 0,85 met 95% BI van 0,64 tot 0,97)
    - venlafaxine (RR 0,84 met 95% BI van 0,60 tot 0,97)

- clomipramine (RR 0,85 met 95% BI van 0,58 tot 0,99)
  - geen statistisch significante verschillen versus placebo voor de andere moleculen
  - alle geneesmiddelenklassen (SSRI's, SNRI's, TCA's, MAO-remmers, benzodiazepines) waren statistisch significant effectiever dan een placebobehandeling
- voor stopzetten van de behandeling (N=64; n=12 310):
  - minder stopzetten van alprazolam (RR 0,46 met 95% BI van 0,33 tot 0,65) en diazepam (RR 0,50 met 95% BI van 0,23 tot 0,91)
  - alleen benzodiazepines hadden in vergelijking met placebo een lager risico van stopzetting van de behandeling
- voor de secundaire uitkomstmaten:
  - de meeste behandelingen waren statistisch significant effectief op vlak van remissie
  - brofaromine, clonazepam en reboxetine waren geassocieerd met een significante vermindering van de panieksymptomen
  - significante afname van de frequentie van paniekaanvallen alleen met desipramine, clonazepam en alprazolam
  - matige tot belangrijke vermindering van agorafobiesymptomen met citalopram, paroxetine, escitalopram, clomipramine en diazepam.

### **Besluit van de auteurs**

Zowel SSRI's, SNRI's, TCA's, MAO-remmers als benzodiazepines kunnen effectief zijn met weinig verschil tussen deze geneesmiddelenklassen. Het is echter belangrijk om op te merken dat de betrouwbaarheid van deze resultaten mogelijk beperkt is door de lage kwaliteit van de studies. Ze vertonen allemaal een hoog of onzeker risico van bias op verschillende domeinen. Binnen de geneesmiddelenklassen waren er wel verschillen. Zo lijkt er binnen de groep SSRI's voor paroxetine en fluoxetine meer bewijs van werkzaamheid te bestaan dan voor sertraline. De benzodiazepines lijken een klein maar significant voordeel te hebben op vlak van tolerantie in vergelijking met de andere klassen.

### **Financiering van het onderzoek**

De studie werd uitgevoerd zonder externe financiering; de auteurs werden wel gefinancierd door hun universiteiten en door het National Institute for Health and Care Research (Verenigd Koninkrijk).

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Sommige auteurs rapporteren belangenconflicten in de samenwerking met verschillende farmaceutische bedrijven of nationale of internationale verenigingen die zich bezig houden met geneesmiddelen, gezondheidszorg of psychische aandoeningen.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

Deze Cochrane netwerkmeta-analyse heeft meerdere methodologische sterke punten. Vooreerst is er de vrij uitgebreide zoekstrategie met 7 geraadpleegde databanken en platformen voor studieregistratie. Twee onderzoekers selecteerden en extraheerden onafhankelijk van elkaar de gegevens en beoordeelden het risico van bias van de geïncludeerde studies. De geïncludeerde studies waren allemaal dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studies, wat met een hoog niveau van bewijs gepaard gaat. Alhoewel de meeste geïncludeerde studies een bepaalde behandeling vergeleken met placebo, vergeleken sommige studies benzodiazepines direct met antidepressiva, antidepressiva onderling of benzodiazepines onderling. De resultaten zijn dus niet alleen gebaseerd op indirecte vergelijkingen. Toch kan de validiteit van de resultaten van deze meta-analyse beïnvloed zijn door methodologische zwaktes van de geïncludeerde studies zelf. Alle geïncludeerde studies vertoonden immers een onzeker of hoog risico van bias voor meerdere onderzochte uitkomstmaten. We moeten tevens opmerken dat deze studies soms uitgevoerd zijn met zeer kleine populaties (tot slechts 5 deelnemers per studiearm). Tot slot kan de belangrijke heterogeniteit van de gepoolde studies een impact gehad hebben op de betrouwbaarheid van de resultaten. De auteurs melden echter

dat de vooraf uitgevoerde **drempelanalyses** aangeven dat de resultaten relatief robuust zijn wat de potentiële impact van bias betreft.

### **Beoordeling van de resultaten**

De relevantie van de resultaten van deze studie voor onze Belgische gezondheidszorg is twijfelachtig. We zien zowel negatieve als positieve punten. Ten eerste ondergingen de patiënten in de geïncludeerde studies een zeer strenge selectie. Zo werden patiënten uitgesloten die gelijktijdig andere psychiatrische aandoeningen hadden of andere medicatie innamen. De geïncludeerde patiënten zijn dus waarschijnlijk niet representatief voor de patiënten die we als zorgverleners in de dagelijkse praktijk zien. Bovendien werden de meeste geïncludeerde studies uitgevoerd in Noord-Amerika en slechts een klein aantal in Europa. Er is dus geen garantie dat de resultaten extrapoleerbaar zijn naar een Belgische context. De duur van de geïncludeerde studies varieerde van 4 tot 24 weken, terwijl de aanbevolen behandelingsduur voor paniekstoornissen 12 tot 24 maanden bedraagt (8). Er ontbreken dus langetermijnstudies om te bepalen wat de meest effectieve en veilige behandeling is voor patiënten. Deze vaststelling is vooral relevant voor de benzodiazepines, gezien de bezorgdheid over hun gebruik op lange termijn. De korte duur van de studies zou overigens de discrepantie kunnen verklaren tussen de resultaten van deze meta-analyse, die het gebruik van benzodiazepines naar voren schuift, en de huidige richtlijnen voor de klinische praktijk, die eerder antidepressiva als medicamenteuze interventie aanbevelen (9). Tot slot includeerde deze meta-analyse alleen studies die medicamenteuze behandelingen onderling of met placebo vergeleken. Aangezien men voor een paniekstoornis cognitieve gedragstherapie aanbeveelt, kunnen we de relevantie van deze vergelijkingen in vraag stellen (9). Anderzijds kon men hierdoor de heterogeniteit van de geïncludeerde studies beperken.

Positief is wel dat men harde uitkomstmaten hanteerde die een belangrijke impact kunnen hebben op het dagelijks leven van patiënten (symptoomverbetering, minder paniekaanvallen). De auteurs merken evenwel op dat de gebruikte schalen om de ernst van de symptomen te beoordelen beperkingen hebben en dat recentere schalen performanter zijn om de verschillende aspecten van een paniekstoornis te capteren.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De praktijkrichtlijn van NICE (uit het Verenigd Koninkrijk, met update in 2020) over de aanpak van paniekstoornissen beveelt het gebruik van cognitieve gedragstherapie aan. Bij falen of weigering door de patiënt kan een antidepressivum gebruikt worden. Deze richtlijn benadrukt dat antidepressiva de enige medicamenteuze behandeling zijn die op lange termijn overwogen moet worden en dat benzodiazepines geassocieerd zijn met minder goede resultaten op lange termijn (9).

## **Besluit van Minerva**

Deze netwerkmeta-analyse toont aan dat de meeste onderzochte behandelingen voor paniekstoornissen effectief zijn met een grotere werkzaamheid voor diazepam, alprazolam en clonazepam. Deze meta-analyse is van goede methodologische kwaliteit, maar gebaseerd op originele studies die een onzeker of hoog risico van bias hebben. Bovendien bestaat er onzekerheid over de toepasbaarheid van de resultaten in een klinische context omdat de patiëntenpopulaties van de geïncludeerde studies sterk geselecteerd waren. Tot slot beperkt ook het gebrek aan langetermijnstudies de implementeerbaarheid van deze resultaten.

### **Referenties**

1. Table 3.10, Panic disorder and agoraphobia criteria changes from DSM-IV to DSM-5. Administration Substance Abuse and Mental Health Services Administration. June 2016. (Accessed December 14, 2024.) Url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519704/table/ch3.t10/>

2. Moreno-Peral P, Conejo-Cerón S, Motrico E, et al. Risk factors for the onset of panic and generalised anxiety disorders in the general adult population: a systematic review of cohort studies. *J Affect Disord* 2014;168:337-48. DOI: 10.1016/j.jad.2014.06.021
3. Guaiana G, Meader N, Barbui C, et al. Pharmacological treatments in panic disorder in adults: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD012729.pub3
4. Luyten P. Cognitieve gedragstherapie bij paniekstoornis: 2 jaar later. *Minerva* 2007;6(4):61-3.
5. Addis ME, Hatgis C, Cardemil E, et al. Effectiveness of cognitive-behavioral treatment for panic disorder versus treatment as usual in a managed care setting: 2-year follow-up. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:377-85. DOI: 10.1037/0022-006X.74.2.377
6. Catthoor K. Het effect van verschillende geneesmiddelen bij paniekstoornis. *Minerva Duiding* 21/03/2023.
7. Chawla N, Anothaisintawee T, Charoenrungrueangchai K, et al. Drug treatment for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2022;376:e066084. DOI: 10.1136/bmj-2021-066084
8. Marchesi C. Pharmacological management of panic disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:93-106. DOI: 10.2147/ndt.s1557
9. National Institute for Health and Care Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Clinical guideline 113. NICE, Published 26/01/2011.