

OVERZICHTSARTIKEL

Paniekstoornis tijdens zwangerschap

S.M.L. VOGEL-MERGAERTS, D. LIESSENS

ACHTERGROND De kans dat een vrouw met een paniekstoornis zwanger wordt, is reëel.

DOEL Het geven van een overzicht van de literatuur over het beloop van de paniekstoornis tijdens zwangerschap en over etiologische factoren van de paniekstoornis. Tevens het geven van een overzicht van de behandelrichtlijnen.

METHODE De literatuur is geselecteerd met behulp van Medline en Embase, over de periode van 1985 tot 2001. Als trefwoorden zijn *panic disorder*, *pregnancy*, *treatment*, *farmacotherapy* en *psychotherapy* gebruikt.

RESULTATEN EN CONCLUSIE Er is nog weinig systematisch onderzoek verricht naar de paniekstoornis tijdens zwangerschap. Uit de weinige gegevens die voorhanden zijn, komt een variabel beloop van de paniekstoornis tijdens zwangerschap naar voren. Er zijn geen voorspellende factoren gevonden, en evenmin etiologische verklaringen. Er is geen specifiek behandelbeleid. Een voorzichtige en individuele aanpak is geboden. Cognitieve gedragstherapie is de behandeling van eerste keuze. Farmacotherapie is geïndiceerd wanneer cognitieve gedragstherapie ontoereikend is.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 10, 687-692]

TREFWOORDEN farmacotherapie, paniekstoornis, psychotherapie, zwangerschap

De levensprevalentie van de paniekstoornis bedraagt 1,5 tot 3,5 %. Meestal begint deze stoornis in de jongvolwassenheid. Ze komt frequenter voor bij vrouwen. De kans dat jonge vrouwen met een paniekstoornis zwanger zijn, of willen worden, is reëel. Hoe is het beloop van de paniekstoornis tijdens zwangerschap? Zijn er etiologische verklaringen voor een ander beloop van de paniekstoornis tijdens de zwangerschap? En zijn er bepaalde behandelrichtlijnen die gevolgd moeten worden? Via een literatuuronderzoek is getracht op deze vragen een antwoord te vinden.

METHODE

Er werd gezocht met behulp van Medline en Embase in de literatuur van de periode 1985 tot 2001. Als trefwoorden werden gebruikt: *panic dis-*

order, *pregnancy*, *treatment*, *farmacotherapy* en *psychotherapy*.

ONDERZOEKSRESULTATEN

Retrospectieve onderzoeken De discussie rond zwangerschap en het effect ervan op het verloop van de paniekstoornis werd op gang gebracht door een publicatie van George e.a. (1987). Zij zagen een duidelijke spontane vermindering van panieklachten tijdens zwangerschap bij drie vrouwen. Cowley & Roy-Byrne (1989) rapporteerden soortgelijke bevindingen in een onderzoek bij elf vrouwen die zij interviewden met een bewerkte versie van de *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS)*. De medicatie werd geregistreerd. Acht vrouwen ervoeren een afname van panieklachten, twee een toename. Eén vrouw was asymptomatisch met imiprami-

ne bij aanvang en was tijdens de zwangerschap in staat haar medicatie uit te sluipen.

In ander onderzoek, met slechts 2 vrouwen, werd geen verandering van symptomen gevonden (Ware & DeVane 1990). In een vragenlijst-onderzoek bij 22 vrouwen die geen psychofarmaca gebruikten, werd bij de meerderheid (14) een remissie van de panieklachten gevonden (Villeponteaux e.a. 1992). Er werd een variabel beloop gezien, ook bij multiparae.

Bij een onderzoek bij twintig vrouwen werd het beloop van de panieklachten onderzocht met behulp van DSM-III-R-criteria (*Diagnostic and statistic manual of mental disorders*) en de CGI (*Clinical Global Improvement*) (Klein e.a. 1994). De medicatie werd genoteerd en de resultaten werden vergeleken met vroegere interviews met de SADS. In het algemeen verminderden de panieklachten tijdens het tweede en derde trimester. Bij aanwezigheid van symptomen in het begin van de zwangerschap trad er meestal een verbetering op. Bij afwezigheid bleef men meestal symptomvrij.

In een dossieronderzoek (Cohen e.a. 1994) werd bij 49 vrouwen een wisselend beeld van scores op de CGI gevonden: bij 38 vrouwen geen verandering of een afname van panieklachten en bij 10 vrouwen een toename. De gemiddeld en ernstig zieke patiënten bleven stabiel of verbeterden. Ze bleven bijna allemaal medicijnen gebruiken. Van de patiënten met lichte symptomatologie bleef tweederde deel stabiel en verslechterde eenderde deel. De meesten stopten met hun medicatie.

Bij een vragenlijstonderzoek onder 46 vrouwen werden vergelijkbare percentages gevonden van verbetering (43%), verslechtering (33%) en geen verandering (23%) van de paniekstoornis (Northcott & Stein 1994). Bij multiparae had het beloop tijdens de eerste zwangerschap geen voorspellende waarde voor het beloop bij een volgende zwangerschap.

Prospectieve onderzoeken Een eerste prospectief naturalistisch onderzoek werd uitgevoerd

door Cohen e.a. (1996). Tien vrouwen werden gevolgd, gebruikmakend van het *Structured Clinical Diagnostic Interview* voor de DSM-III-R (SCID), de CGI, de *Hamilton Rating Scale for Depression* en de *Beck Depression Inventory*. Er werd informatie verzameld over het gebruik van psychofarmaca. Zeven vrouwen bleven voldoen aan de criteria voor paniekstoornis, zelfs bij continuering of verhoging van medicatie. Zonder medicatie werd een variabel beeld gezien. Twee vrouwen slaagden er in medicatie te verlagen, maar bleven voldoen aan de criteria voor paniekstoornis.

Bij 22 vrouwen (45 zwangerschappen) met een paniekstoornis voor of tijdens een zwangerschap volgens de *Research Diagnostic Criteria* (RDC), die geselecteerd werden uit een groep patiënten betrokken bij een groot prospectief onderzoek rond het natuurlijk beloop van psychiatrische stoornissen tijdens zwangerschap, werd na 5 jaar opnieuw een interview afgenomen met de SADS (Wisner e.a. 1996). Bij 32 van de 45 zwangerschappen was er tevens sprake van een stemmingsstoornis. Bij de meeste zwangerschappen was geen verandering opgetreden, en bij 27% een verbetering. De patiënten in dit onderzoek waren bijna allemaal medicatievrij. Men vond een discrepantie tussen het beloop van de panieklachten en van de depressieve klachten. Als er een verandering optrad, ging het meestal om een vermindering of het verdwijnen van de panieklachten en een toename of het ontstaan van de depressieve klachten. Er was een gebrek aan consistentie in het verloop van de paniekstoornis bij multiparae. Het verloop tijdens de ene zwangerschap voorspelde niet dat van de volgende zwangerschap.

Conclusie De retrospectieve onderzoeken bij vrouwen met een paniekstoornis die zwanger worden, suggereren een verbetering van de klachten tijdens zwangerschap, hoewel het beloop varieert. Het variabele verloop wordt door de methodologisch sterkere prospectieve onderzoeken bevestigd. De naturalistische opzet van

de meeste onderzoeken en het ontbreken van een controlegroep laten harde conclusies echter niet toe. Ook is het niet mogelijk uitspraken te doen over het effect van medicatieverandering.

ETIOLOGISCHE HYPOTHESEN

Door het ontbreken van systematisch onderzoek, is het moeilijk hypothesen te formuleren rond de relatie tussen het beloop van de paniekstoornis tijdens zwangerschap. Als het inderdaad zo is dat panieklachten minder worden tijdens de zwangerschap, dan zou hiervoor een logische verklaring gezocht kunnen worden. Zwangerschap gaat gepaard met talrijke complexe fysiologische veranderingen. In de literatuur zijn twee mogelijke biologische mechanismen genoemd. Ten eerste is er een afname van de sympathico-adrenale respons op fysiologische stimuli (Cowley & Roy-Byrne 1989; George e.a. 1987; Villeponteaux e.a. 1992). Ten tweede zouden op hormonaal vlak bepaalde steroïdderivaten en progesteronmetabolieten een barbituraatachtige en dus anxiolytische werking hebben (Cowley & Roy-Byrne 1989; George e.a. 1987; Villeponteaux e.a. 1992). Progesteron zou ook een anxiolytisch effect uitoefenen via de adenosinefunctie (Cowley & Roy-Byrne 1989; Villeponteaux e.a. 1992). Progesteron zorgt tevens voor een verhoogde ventilatiecapaciteit met daling van de CO_2 -spiegel in het bloed. Een verhoogde CO_2 -spiegel lokt bij de meeste patiënten met een paniekstoornis een paniekaanval uit. De relatie tussen de CO_2 -spiegel en panieklachten is echter complex. Patiënten met een paniekstoornis zouden een labiel mechanisme voor CO_2 -regulatie hebben (Villeponteaux e.a. 1992). Als progesteron bescherming zou bieden, dan zou men premenstrueel door de daling van de progesteronspiegel het omgekeerde effect verwachten: een toename van panieklachten. Dit is niet het geval (Villeponteaux e.a. 1992). De oestrogeenbalans zou overigens ook een rol kunnen spelen. Deze verandert tijdens de zwangerschap en heeft mogelijk een paniekinducerend effect (Ware &

DeVane 1990). Ten slotte kunnen de pCO_2 -fluctuaties invloed hebben. De bevindingen die naar voren kwamen, passen bij de *suffocation-false-alarm*-theorie die stelt dat een paniekaanval veroorzaakt wordt door een vals gevoel van verstikking ten gevolge van een verstoorde fysiologische drempel. Een verhoogde pCO_2 is een belangrijke trigger, omdat deze een respiratoire insufficiëntie of verstikkingsomstandigheid kan aangeven. Op het einde van het eerste trimester van de zwangerschap zorgt een verhoogd progesteron-gehalte, een respiratoire stimulator, voor een verlaagd pCO_2 -gehalte (Klein e.a. 1994/1995).

Omtrent de psychologische en cognitieve verklaringen is er meer eensgezindheid onder de verschillende auteurs (Cowley & Roy-Byrne 1989; George e.a. 1987). Fysiologische veranderingen zoals een verhoogde ventilatiecapaciteit en hartfrequentie kunnen paniek uitlokken als resultaat van catastrofale misinterpretaties. Wanneer de fysiologische veranderingen echter door de patiënte gerelateerd worden aan zwangerschap, worden ze minder alarmerend (Cowley & Byrne 1989). Overigens is het cognitieve model door Klein e.a. (1994) ter discussie gesteld. Zij verwachten in dit model eerder een omgekeerd beloop van de paniekstoornis met juist toename van de panieklachten. Zwangerschap gaat gepaard met talrijke interne stimuli die als gevaarlijk geïnterpreteerd kunnen worden, waarbij het reële gevaar elk trimester toeneemt.

BEHANDELMOGELIJKHEDEN

De paniekstoornis heeft tijdens zwangerschap een variabel beloop. Daarom is een voorzichtig en individueel bepaald behandelbeleid noodzakelijk. In eerste instantie moet aan de patiënten worden uitgelegd dat het beloop niet te voorspellen is en dat de symptomen kunnen verbeteren, maar ook onveranderd kunnen blijven of zelfs kunnen verslechteren. In die gevallen waar de panieklachten ernstig zijn, moet een behandeling overwogen worden die rekening houdt met enerzijds het welzijn van de moeder,

en anderzijds de gevaren voor de foetus. Schadelijke effecten op het kind, zowel op biologisch als op psychologisch vlak (ook op de moeder-kindrelatie), door uitgesproken angst tijdens de zwangerschap zijn beschreven (Northcott & Stein 1994).

Cognitieve gedragstherapie en farmacotherapie zijn beide effectief bij de behandeling van de paniekstoornis. Er zijn nog geen gecontroleerde onderzoeken over de toepassing ervan bij zwangere vrouwen, maar een aantal gevalbeschrijvingen geven goede resultaten (Hendrick & Altshuler 1997; Robinson e.a. 1992). Daarom achten wij cognitieve gedragstherapie de behandeling van eerste keuze, ook tijdens de zwangerschap. Als deze therapie ontoereikend is, kan een medicamenteuze behandeling gestart worden. Hierbij moet rekening worden gehouden met het risico voor de foetus. Antidepressiva zijn middelen van eerste keuze (American Academy of Pediatrics 2000; Altshuler e.a. 1996; Austin & Mitchell 1998; Cohen e.a. 1998). Daarbij hebben de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) de voorkeur boven de tricyclische antidepressiva (TCA's), omdat ze minder bijwerkingen geven en veiliger zijn (American Academy of Pediatrics 2000). Behalve voor fluoxetine, bestaan er nog weinig gegevens over SSRI's tijdens de zwangerschap. De gegevens die er zijn, zijn geruststellend (American Academy of Pediatrics 2000; Altshuler e.a. 1996; Austin & Mitchell 1998; Cohen & Rosenbaum 1998; Diket & Nolan 1997; Masand & Gupta 1999). Volgens de 'Zweedse classificatie' (Farmacotherapeutisch Kompas, College voor zorgverzekeringen 2000/2001) behoren ze alle tot zwangerschaps categorie B, dat wil zeggen dat er tot dusver nog geen duidelijke stoornissen, zoals een verhoogde incidentie van congenitale misvormingen, of andere (in)directe schadelijke effecten op de foetus, zijn waargenomen. Tricyclische antidepressiva behoren volgens diezelfde classificatie tot de categorie C, dat wil zeggen dat ze, zonder rechtstreeks teratogeen te zijn, een risico kunnen inhouden voor de foetus. Er zijn onder meer neonatale effecten gezien,

in het bijzonder onttrekkingsverschijnselen en anticholinerge symptomen (American Academy of Pediatrics 2000; Altshuler e.a. 1996; Austin & Mitchell 1998; Cohen & Rosenbaum 1998; Diket & Nolan 1997; Moleman 1998).

Het gebruik van benzodiazepines (alprazolam, clonazepam, lorazepam, diazepam) moet zoveel mogelijk vermeden worden. De enige indicatie is de behandeling van acute paniekaanvallen waarbij een snelle werking noodzakelijk is, maar dit voor een zo kort mogelijke periode, minder dan twee weken, om afhankelijkheid te vermijden. Er is bij gebruik van benzodiazepines in het eerste trimester van de zwangerschap een verhoogd risico op een hazenlip of een open gehemelte. Het absolute risico hierop is overigens klein (< 1%) (Altshuler e.a. 1996; Austin & Mitchell 1998, Cohen & Rosenbaum 1998; Diket & Nolan 1997; Moleman 1998). Het gebruik van benzodiazepines in de weken voor de geboorte is contra-indiceerd. Neonatale effecten zijn sedatie, afhankelijkheid (*floppy infant syndrome*) en onttrekkingsverschijnselen, welke verschillende maanden kunnen aanhouden (American Academy of Pediatrics 2000; Austin & Mitchell 1998; Cohen & Rosenbaum 1998; Diket & Nolan 1997; Moleman 1998). De benzodiazepines met een korte halfwaardetijd (alprazolam, lorazepam) zijn eerstekeuzemiddelen (American Academy of Pediatrics 2000, Austin & Mitchell 1998).

Naar hoe medicatie te stoppen is weinig onderzoek gedaan. Men kan besluiten dat voor de zwangerschap te doen, en dan bij voorkeur door een geleidelijke afbouw. Als men echter stopt tijdens de zwangerschap, doen velen dat acuut. Dit kan tot onttrekkingsverschijnselen leiden. Wat het effect daarvan is op de foetus is onbekend (Altshuler e.a. 1996; Austin & Mitchell 1998; Cohen & Rosenbaum 1998).

Ten slotte zij nog opgemerkt dat het mislukken van een of meer pogingen om vóór de zwangerschap met medicijnen te stoppen, niet mag beletten tijdens de zwangerschap nieuwe pogingen te ondernemen (Cohen e.a. 1994).

BESLUIT

Er zijn er weinig gegevens over het beloop van de paniekstoornis tijdens zwangerschap. Naast enkele gevalbeschrijvingen zijn er een aantal niet-gecontroleerde, retrospectieve onderzoeken en slechts twee prospectieve onderzoeken, verricht met verschillende doelstellingen, bij verschillende patiëntenpopulaties met verschillende graad van ernst van de paniekstoornis en via een verschillende methodologie. Het is daarom moeilijk om deze onderzoeken met elkaar te vergelijken. In de eerste publicaties werd een verbetering gezien van de panieklachten tijdens de zwangerschap, bij sommigen zelfs bij medicatieafbouw of stopzetting vóór of tijdens de zwangerschap. Hieruit werd geconcludeerd dat zwangerschap mogelijk protectie biedt tegen paniekaanvallen. Latere onderzoeken – waaronder prospectieve – gaven een variabel verloop weer van de paniekstoornis tijdens de zwangerschap, waarbij soms zelfs een verhoging van de medicatiedosis nodig was. Ook konden er uit deze onderzoeken geen eenduidige voorspellende factoren worden geformuleerd ter identificatie van verschillende subgroepen.

Met de huidige gegevens is een voorzichtig en individueel bepaald behandelbeleid aangewezen. Men kan hierbij terugvallen op het behandelingsprotocol voor paniekstoornis buiten de zwangerschap: cognitieve gedragstherapie, en farmacotherapie wanneer eerstgenoemde ontoereikend is. De SSRI's beschouwen wij als de middelen van eerste keuze.

Gecontroleerde, prospectieve onderzoeken bij grotere onderzoeksgroepen zijn dus aangewezen. Zij kunnen helpen de etiologie en het behandelbeleid van de paniekstoornis tijdens zwangerschap te verduidelijken.

LITERATUUR

- Altshuler, L.L., Cohen, L., Szuba, M.P., e.a. (1996). Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *American Journal of Psychiatry*, 153, 592-606.
- Altshuler, L.L., Hendrick, V., & Cohen, L.S. (1998). Course of mood and anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 (Suppl. 2), 29-33.
- American Academy of Pediatrics. (2000). Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. *Pediatrics*, 105, 880-887.
- Austin, M.V., & Mitchell, P.B. (1998). Psychotropic medications in pregnant women: treatment dilemmas. *The Medical Journal of Australia*, 169, 428-431.
- Cohen, L.S., & Rosenbaum, J.F. (1998). Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 (Suppl. 2), 18-28.
- Cohen, L.S., Sichel, D.A., Dimmock, J.A., e.a. (1994). Impact of pregnancy on panic disorder: a case series. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55, 284-288.
- Cohen, L.S., Sichel, D.A., Faraone, S.V., e.a. (1996). Course of panic disorder during pregnancy and the puerperium: a preliminary study. *Biological Psychiatry*, 39, 950-954.
- Cowley, D.S., & Roy-Byrne, P.P. (1989). Panic disorder during pregnancy. *Journal of Psychosomatic Obstetrics Gynaecology*, 10, 193-210.
- Diket, A.L., & Nolan, T.E. (1997). Anxiety and depression: diagnosis and treatment during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 24, 535-558.
- Farmacotherapeutisch Kompas 2000/2001. College voor zorgverzekeringen (Nederland).
- George, D.T., Ladenheim, J.A., & Nutt, D.J. (1987). Effect of pregnancy on panic attacks. *American Journal of Psychiatry*, 144, 1078-1079.
- Hendrick, V.C., & Altshuler, L.L. (1997). Management of breakthrough panic disorder symptoms during pregnancy. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 17, 228-229.
- Klein, D.F. (1994). Commentary: Pregnancy and panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55, 293-294.
- Klein, D.F., Skrobala, A.M., & Garfinkel, R.S. (1994/1995). Preliminary look at the effects of pregnancy on the course of panic disorder. *Anxiety*, 1, 227-232.
- Masand, P.S., & Gupta, S. (1999). Selective serotonin - reuptake inhibitors: an update. *Harvard Review of Psychiatry*, 7, 69-84.
- Moleman, P. (1998). *Praktische psychofarmacologie* (3de druk). Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Northcott, C.J., & Stein, M.B. (1994). Panic disorder in pregnancy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55, 539-542.
- Robinson, L., Walker, J.R., & Anderson, D. (1992). Cognitive-behavioural treatment of panic disorder during pregnancy and lactation. *Canadian Journal of Psychiatry*, 37, 623-626.

S.M.L. VOGEL-MERGAERTS/D. LIESENS

- Villeponteaux, V.A., Lydiard, R.B., Laraia, M.T., e.a. (1992). The effects of pregnancy on preexisting panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 53, 201-203.
- Ware, M.R., & DeVane, C.L. (1990). Imipramine treatment of panic disorder during pregnancy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 51, 482-484.
- Wisner, K.L., Peindl, K.S. & Hanusa, B.H. (1996). Effects of childbearing on the natural history of panic disorder with comorbid mood disorder. *Journal of Affective Disorders*, 41, 173-180.

AUTEURS

S.M.L. VOGEL-MERGAERTS is als psychiater in opleiding verbonden aan het Universitair Psychiatrisch Centrum St. Kamillus te Bierbeek, België.

D. LIESENS is psychiater en werkzaam bij het Universitair Psychiatrisch Centrum St. Kamillus te Bierbeek, België.

Correspondentieadres: S.M.L. Vogel-Mergaerts, Dorpsstraat 94, 3342 BD Hendrik-Ido-Ambacht.

E-mail: s.mergaerts@freeler.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 20-12-2001.

SUMMARY

Panic disorder during pregnancy – S.M.L. Vogel-Mergaerts, D. Liessens –
BACKGROUND Panic disorder during pregnancy is not a rare problem.

AIM To give an overview of literature concerning the course of panic disorder during pregnancy and the etiology of panic disorder. Also to give a review of treatment guidelines.

METHOD The literature was selected by means of a Medline and Embase search, both from 1985 to 2001, using as key words panic disorder, pregnancy, treatment, pharmacotherapy, and psychotherapy.

RESULTS AND CONCLUSION There is little systematic research about panic disorder during pregnancy. The few findings show a variable course of panic disorder during pregnancy. No predictors or new etiological explanations were found. There is no specific treatment management. It has to be cautious and individual. Cognitive behavioural treatment is the first choice treatment. When this is insufficient, psychoactive therapy is indicated.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 10, 687-692]

KEYWORDS pharmacotherapy, panic disorder, pregnancy, psychotherapy