

Recente ontwikkelingen in de behandeling van paniekstoornis en agorafobie

A. BAKKER

ACHTERGROND Het onderzoek naar de meest effectieve behandeling van paniekstoornis en agorafobie is doorlopend in beweging. Nieuwe behandelingen worden onderzocht, maar ook combinaties van bestaande behandelingen krijgen meer aandacht. Er is door deze ontwikkelingen behoefte aan een overzicht van de recente ontwikkelingen in de behandelingen van paniekstoornis en agorafobie.

DOEL Het geven van een overzicht van de behandelonderzoeken en meta-analyses die er de afgelopen jaren zijn verschenen over paniekstoornis en agorafobie.

METHODE Literatuur werd verzameld met behulp van Excerpta Medica, Psychinfo en Index Medicus. De literatuurverwijzingen behorende bij de aldus gevonden artikelen zijn er ook bij betrokken.

RESULTATEN Uiteenlopende psychotherapeutische en medicamenteuze interventies zijn effectief bevonden in gecontroleerd onderzoek. Directe vergelijkingen tussen psychotherapie en medicatie worden te weinig gedaan en laten uiteenlopende bevindingen zien. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat het combineren van een antidepressivum met exposure-in-vivo-therapie effectiever is dan de afzonderlijke behandelingen of andere combinatiebehandelingen. Het voordeel van deze combinatie is vooral het reduceren van agorafobisch vermijdingsgedrag.

CONCLUSIE Hoewel erg veel onderzoek is verricht naar de effectiviteit van verschillende behandelingen op korte termijn, is nog weinig bekend over de optimale behandelduur, het op elkaar afstemmen van verschillende interventies, de vervolgstappen bij non-respons en de invloed van comorbiditeit op de uitkomsten van behandeling.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 6, 385-394]

TREFWOORDEN agorafobie, farmacotherapie, paniekstoornis, psychotherapie

Sinds de diagnose 'paniekstoornis met of zonder agorafobie' in 1980 werd opgenomen in de derde editie van de DSM (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, American Psychiatric Association 1980), zijn er tientallen publicaties verschenen die de behandeling van deze stoornis tot onderwerp hebben. Dit betekkende dat de agorafobie, die in eerdere edities van de DSM (en andere classificatiesystemen) op de voorgrond stond, in eerste instantie aan belang-

stelling verloor. In de jaren zeventig werd in Nederland door met name Emmelkamp (Emmelkamp & Ultee 1974; Emmelkamp & Wessels 1975; Emmelkamp 1980) al veel onderzoek verricht naar de gedragstherapeutische behandeling van agorafobisch vermijdingsgedrag. In de jaren tachtig kwamen in het bijzonder de biologische aspecten van de paniekstoornis in de belangstelling te staan. In ons land werden in die periode vooral door Den Boer &

Westenberg (Den Boer e.a. 1987; Den Boer & Westenberg 1988; Den Boer & Westenberg 1990) medicamenteuze behandelonderzoeken verricht.

De ontwikkeling van specifieke psychotherapeutische interventies gericht op het bestrijden van panieksymptomen, met als bekendste voorbeeld de cognitieve therapie gebaseerd op het model van Clark (1986), resulteerde in het afgelopen decennium in een nieuwe reeks van publicaties vanuit vooral de psychologische hoek, ook in Nederland (Beck e.a. 1992; Clark e.a. 1994; Öst & Westling 1995; Arntz & Van den Hout 1996).

Doordat langzamerhand duidelijk was geworden dat medicamenteuze behandeling van panieklachten ook het agorafobische vermijdingsgedrag gunstig beïnvloedde (Zitrin e.a. 1983; Mavissakalian & Perel 1992), ontstond een situatie waarin de effectiviteit van verschillende psychotherapeutische en medicamenteuze behandelingen van zowel paniekstoornis als agorafobie duidelijk was aangetoond. Dit leidde er vervolgens toe dat zowel onderzoeken werden opgezet waarin een directe vergelijking plaatsvond van specifieke psychologische en farmacologische interventies (bijvoorbeeld Black e.a. 1993), als dat onderzocht werd of het combineren van bepaalde behandelingen een toegevoegde waarde had (bijvoorbeeld De Beurs e.a. 1995). Ook verschenen diverse meta-analyses, die eveneens ten doel hadden uitspraken te doen over de relatieve effectiviteit van de uiteenlopende behandelingsalternatieven (Van Balkom e.a. 1995).

In dit artikel zal aan de hand van recente literatuur een overzicht worden gegeven van de stand van zaken met betrekking tot de behandeling van paniekstoornis en agorafobie. Eerst worden de psychotherapeutische en medicamenteuze behandelingen afzonderlijk besproken, daarna de onderzoeken waarin deze direct vergeleken zijn en vervolgens de behandelingen die beide combineren. Bij de bespreking van de behandelonderzoeken zullen ook meta-analytische bevindingen worden gerapporteerd. Tot

besluit zal in de discussie worden ingegaan op de lacunes in de op dit moment beschikbare kennis over de behandeling van paniek en agorafobie, en zullen een aantal suggesties voor nader onderzoek worden gedaan.

METHODE

De literatuur voor dit artikel werd verzameld met behulp van Excerpta Medica, Psychinfo en Index Medicus, met als trefwoorden *panic disorder*, *agoraphobia*, *treatment* en *therapy*. Dit werd uitgebreid door het opvragen van artikelen uit de literatuurverwijzingen van de gevonden artikelen. In geval van een groot aantal referenties bij een bepaalde bevinding werd gekozen voor het refereren aan een recent artikel dat een goed overzicht biedt op het betreffende punt. De gevonden behandelonderzoeken betreffen in de meeste gevallen kortetermijnbehandelingen, meestal met een duur van acht tot twaalf weken. Wanneer het artikelen betreft die handelen over een langere behandelperiode, wordt dit expliciet vermeld.

PSYCHOTHERAPEUTISCHE BEHANDELING

Van de psychologische interventies die zich primair richten op het bestrijden van paniekaanvallen, is de cognitieve therapie het uitvoerigst gedocumenteerd. Deze behandeling is vooral gebaseerd op het model van paniekaanvallen van Clark (1986). Een paniekaanval is in dit model het gevolg van een zogenaamde catastrofale misinterpretatie van een interoceptieve waarneming. Zo kan iemand de hartkloppingen die hij bij zichzelf waarneemt, ten onrechte interpreteren als eerste verschijnselen van een dreigend hartinfarct. De angst die daarvan het gevolg is, leidt tot een verdergaande autonome hyperactiviteit, die aanleiding geeft tot nog meer lichamelijke sensaties, gevolgd door nog meer angst, enzovoort. Deze neerwaartse spiraal ('paniekcirkel') kan uiteindelijk resulteren in een paniekaanval. Door

middel van een zogenaamde socratische dialoog daagt de cognitieve therapeut de patiënt uit deze disfunctionele gedachten op te geven en te vervangen door meer rationele verklaringen. Dit gebeurt door de patiënt argumenten te laten verzamelen voor de cognities die hij bij een paniekaanval heeft. In dit voorbeeld kan de patiënt in de bibliotheek nazoeken of hartkloppingen voorkomen als voorbode van een hartinfarct. Uiteindelijk vervangt de patiënt dan het irrationele causale verband tussen hartkloppingen en een hartaanval door de rationele gedachte dat hartkloppingen spontaan kunnen optreden en ongevaarlijk zijn. Dit laatste kan nog worden getoetst door een gedragsexperiment. Men kan de patiënt bijvoorbeeld suggereren om bij hartkloppingen lichamelijke inspanning te verrichten, als bewijs dat er geen sprake is van een hartinfarct (Beck 1988; Salkovskis e.a. 1991).

Met cognitieve therapie wordt 40 tot 90 procent van de patiënten paniekvrij (Bakker e.a. 1999). Dit is in de regel meer dan het aantal patiënten dat verbetert door een controlebehandeling. De belangrijkste verklaring voor de verschillen in uitkomst tussen de tot op heden gepubliceerde behandelonderzoeken lijkt gelegen in de geselecteerde onderzoekspopulaties: naarmate er meer sprake is van agorafobisch vermijdingsgedrag gaan de succespercentages omhoog (Bakker e.a. 1999).

Naast de cognitieve therapie zijn er verschillende gedragstherapeutische technieken ontwikkeld om panieklachten terug te dringen. Het gaat daarbij onder meer om ontspannings- en ademhalingsoefeningen en *exposure*-oefeningen, waarbij de patiënt zich blootstelt aan de angstwekkende verschijnselen die ook bij een paniekaanval kunnen optreden ('*exposure to interoceptive cues*'). Wanneer ontspanningsoefeningen gecombineerd worden met coping-technieken en cognitieve methoden spreekt men van *applied relaxation* (Öst 1987). Al deze technieken zijn in wisselende mate effectief gebleken; het percentage paniekvrije patiënten wisselt nogal. In een meta-analyse van de behandelonderzoeken die

tot 1995 waren gepubliceerd en die rapporteerden over bovengenoemde interventies, werden cognitieve therapie en bovengenoemde vormen van gedragstherapie geclusterd als 'psychologische paniekremming'. Naast hun effectiviteit met betrekking tot panieklachten bleken deze behandelingen ook effectiever dan een controlebehandeling in het terugdringen van agorafobisch vermijdingsgedrag, depressieve klachten en de ernst van algemene angstverschijnselen (Van Balkom e.a. 1997). Controlebehandelingen kunnen worden onderscheiden in een 'placebopsychotherapie' (een niet-specifieke 'psychotherapie' waarbij niet gericht wordt gewerkt aan het verminderen van de symptomen van de paniekstoornis), plaatsing op een wachtlijst (met dezelfde metingen als in de actieve behandeling worden gedaan) of een placebo (een pil zonder werkzame stof). Deze uiteenlopende controlebehandelingen gaan in de regel gepaard met enige verbetering van de klachten, en verschillen niet van elkaar in de grootte van hun effect (Van Balkom e.a. 1997).

Exposure in vivo is een behandeling die zich in tegenstelling tot de 'psychologische paniekremming' specifiek richt op het doorbreken van agorafobisch vermijdingsgedrag. Het systematisch blootstellen aan angstwekkende situaties door middel van *exposure in vivo* vormt de meest geëigende behandeling van agorafobie. Het principe hiervan berust op het feit dat bij langdurige blootstelling aan een gevreesde situatie gewenning optreedt. In de regel geschiedt *exposure* volgens een hiërarchie. Therapeut en patiënt stellen een programma samen met situaties die een toenemende moeilijkheidsgraad bezitten. Essentieel is dat de *exposure* lang genoeg duurt (ten minste zestig minuten), omdat alleen dan de ervaring van afname van angst de patiënt kan leren dat deze situaties niet zo bedreigend zijn als verwacht. De effectiviteit van *exposure* bij het bestrijden van vermijding is in tientallen onderzoeken aangetoond. Er zijn vele varianten mogelijk: met of zonder partner, in aan- of afwezigheid van de therapeut, alleen of in een groep. Zelfs bij

het vervangen van de therapeut door een computerprogramma behoudt exposure zijn effectiviteit (voor een overzicht zie Emmelkamp e.a. 1995). In de eerder genoemde meta-analyse was exposure in vivo overigens niet effectiever dan een controlebehandeling in het terugdringen van paniekaanvallen en paniekgerelateerde symptomen (Van Balkom e.a. 1997).

Hoewel er vooral in de Verenigde Staten nu ook getracht wordt om met gecontroleerd onderzoek de werkzaamheid van psychodynamische psychotherapie bij de behandeling van paniekstoornis aan te tonen, zijn gegevens hierover nog niet gepubliceerd. Wel verscheen er een interessant onderzoek, dat liet zien dat het terugvalpercentage na behandeling met een antidepressivum sterk afnam indien er een kortdurende psychodynamische psychotherapie aan werd toegevoegd (Wiborg & Dahl 1996).

MEDICAMENTEUZE BEHANDELING

Bij de medicamenteuze behandeling van paniek kan men kiezen uit antidepressiva of benzodiazepinen. Bètareceptorblokkerende sympatholytica, die nogal eens worden voorgeschreven wanneer cardiale verschijnselen bij een paniekaanval op de voorgrond staan, en middelen als buspiron zijn niet effectiever dan een placebo.

De meest uitvoerig onderzochte medicamenten voor de behandeling van paniekaanvallen zijn op dit moment de antidepressiva uit de groep van de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's). Van alle in Nederland verkrijgbare SSRI's is in gecontroleerde onderzoeken effectiviteit aangetoond bij de bestrijding van paniekaanvallen (Bakker e.a. 2000). Van de overige antidepressiva zijn vooral de tricyclische antidepressiva (TCA's) imipramine en clomipramine uitvoerig onderzocht (Gloger e.a. 1981; Mavissakalian & Perel 1992). De niet-selectieve remmers van het monoamino-oxidasestelsel (MAO-remmers) zijn ook effectief, maar niet meer geregistreerd in Nederland. Zij blijven daarom verder buiten beschouwing. De werk-

zaamheid van antidepressiva bij de bestrijding van panieklachten berust waarschijnlijk voornamelijk op – directe of indirecte – beïnvloeding van het serotonerge systeem. Van antidepressiva die dit systeem niet beïnvloeden, is de werkzaamheid in gecontroleerd onderzoek niet aangetoond (Den Boer & Westenberg 1988).

Met antidepressiva wordt na zes weken 50 tot 70 procent van de patiënten paniekvrij (Bakker e.a. 1999). De SSRI's zijn zeker zo effectief als de TCA's (Lecrubier e.a. 1997). Tijdens de eerste twee weken van de behandeling kunnen de paniekaanvallen in ernst en frequentie toenemen, hoewel een goede uitleg van de mogelijk als bijwerking optredende lichamelijke sensaties dit meestal voorkomt. Ook kan, om een eventuele toename van klachten te voorkomen, de dosering van het antidepressivum langzamer worden verhoogd dan bij de behandeling van depressie gebruikelijk is. Dit betekent dat in de eerste week de helft van de minimaal effectieve dosering wordt voorgeschreven. De gemiddelde dagdosis is individueel bepaald en ligt ten minste net zo hoog als de doses die gelden voor de depressieve stoornis. Bij de SSRI's ziet men verder voornamelijk bijwerkingen als misselijkheid, hoofdpijn en agitatie. Frequente bijwerkingen van TCA's zijn anticholinerge symptomen, sufheid, orthostatische hypotensie, hartritme stoornissen en een sterk vertraagde reactietijd. Bij zowel TCA's als SSRI's kunnen reversibele seksuele functiestoornissen optreden. Vooral wegens bijwerkingen staakt ongeveer 20 procent van de patiënten de behandeling met een SSRI voortijdig, terwijl dit percentage voor TCA's op 30 ligt (Lecrubier e.a. 1997). Wegens het frequenter optreden van bijwerkingen bij TCA's worden de SSRI's algemeen beschouwd als middelen van eerste keus bij de medicamenteuze behandeling van paniekstoornis (Papp e.a. 1997; Van Balkom & Van Vliet 1999).

De benzodiazepinen die primair gebruikt worden bij de behandeling van de paniekstoornis, zijn de zogenaamde high-potency-benzodiazepinen alprazolam, lorazepam en clonazepam (Van Balkom & Van Vliet 1999). In vergelijking

met de antidepressiva zijn voordelen van deze middelen dat ze vrijwel direct werken wanneer de patiënt op een adequate dosering is ingesteld en dat er weinig bijwerkingen optreden. De doseringen zijn wel hoog, voor het meest onderzochte middel, alprazolam, tussen 2 en 6 mg per dag. Met high-potency-benzodiazepinen wordt net als bij de antidepressiva ongeveer 60 procent van de patiënten paniekvrij. De effectiviteit na zes weken is voor antidepressiva en high-potency-benzodiazepinen niet verschillend, ook indien het hogere percentage drop-outs bij de antidepressiva wordt meegewogen (Wilkinson e.a. 1991; Van Balkom e.a. 1997).

Wegens de vervelende complicaties bij langdurig gebruik van benzodiazepinen (onttrekingsverschijnselen, rebound-klachten, afhankelijkheid en cognitieve problemen) verdienen SSRI's en – bij onvoldoende respons – TCA's duidelijk de voorkeur bij medicamenteuze behandeling van paniekangst (Van Balkom & Van Vliet 1999). Antidepressiva en high-potency-benzodiazepinen zijn net als de meeste psychotherapeutische interventies effectiever dan een controlebehandeling (in dit geval vrijwel altijd een placebo) in het terugdringen van agorafobische klachten en in het verlagen van het algemene angstniveau. Daarnaast zijn antidepressiva in tegenstelling tot benzodiazepinen ook werkzaam in het terugdringen van de veel voorkomende depressieve klachten van patiënten met paniekstoornis (Van Balkom e.a. 1997).

Ook op lange termijn zijn veel van de besproken psychofarmaca effectief gebleken, waarbij moet worden opgemerkt dat het daarbij in de regel gaat om evaluaties tijdens gecontinueerd gebruik. Vooral bij de benzodiazepinen ziet men na afbouw van het middel hoge terugvalpercentages (Marks e.a. 1993).

PSYCHOTHERAPEUTISCHE VERSUS MEDICAMENTEUZE BEHANDELING

Er zijn een aantal onderzoeken waarin het effect van medicatie werd vergeleken met dat van

psychotherapie. Dit zijn er echter veel te weinig, en in een zeer recent artikel wordt terecht gesteld: 'comparative treatment studies, conducted jointly by the collaboration of experts in each technique are necessary for solid therapeutic evidence. Unfortunately, few such comparative studies are on the horizon' (Klein 2000). Hier volgt een overzicht van wat wel beschikbaar is aan gegevens.

In onderzoeken van Black e.a. (1993) en Bakker e.a. (1999) werd therapie met SSRI's (respectievelijk fluvoxamine en paroxetine) vergeleken met cognitieve therapie. In beide onderzoeken was cognitieve therapie niet significant beter dan behandeling met een pilplacebo, terwijl de behandelingen met de beide SSRI's dat wel waren. In het laatstgenoemde onderzoek bleek paroxetine op de meeste maten eveneens significant beter dan behandeling met cognitieve therapie (Bakker e.a. 1999). In een onderzoek van Clark e.a. (1994) was cognitieve therapie echter succesvoller dan het TCA imipramine. Waarschijnlijk spelen verschillen tussen de onderzochte patiëntenpopulaties een grote rol bij het ontstaan van dergelijke uiteenlopende bevindingen: in het onderzoek van Clark e.a. werden geen patiënten met matige of ernstige agorafobie ingesloten, wat een grote rol lijkt te hebben gespeeld in de uitkomst van dit onderzoek en andere onderzoeken met vergelijkbaar gunstige uitkomsten van de cognitieve therapie. De stelling lijkt gerechtvaardigd dat cognitieve therapie minder succesvol is naarmate er meer agorafobisch vermijdingsgedrag is dat de paniekstoornis compliceert (Bakker e.a. 1999). Op het onderzoek van Clark werd daarnaast aangemerkt dat voor veel patiënten de dosering van imipramine hoger had moeten zijn en dat dit antidepressivum niet het meest logische middel was voor een vergelijking, gezien de beschikbaarheid van middelen met een veel milder bijwerkingenprofiel.

In onderzoeken waarin de effectiviteit van alprazolam werd vergeleken met gedragstherapie, waren de resultaten die bereikt werden met gedragstherapie beter dan placebobehandeling,

terwijl de resultaten met alprazolam dit niet waren (Klosko e.a. 1990; Marks e.a. 1993).

In een relatief klein onderzoek vergeleken Sharp e.a. (1996) onder meer een combinatie van cognitieve therapie en exposure in vivo (meestal aangeduid als cognitieve gedragstherapie) met fluvoxamine. Beide behandelingen bleken significant effectiever dan placebobehandeling, maar een onderlinge vergelijking liet geen verschil zien.

De uitkomsten van de meta-analyses die zijn gepubliceerd, verschillen in hun conclusies met betrekking tot de relatieve effectiviteit van psychotherapie en farmacotherapie (voor een bespreking zie Van Balkom e.a. 1995). In de meest recente en tevens omvangrijkste meta-analyse werden geen significante verschillen gevonden tussen 'psychologische paniekremming', exposure in vivo, antidepressiva en high-potency-benzodiazepinen in het terugdringen van panieklachten, agorafobische vermijding, depressieve symptomatologie of algemeen angstniveau (Van Balkom e.a. 1997).

Zoals hieronder zal worden toegelicht, geldt dat niet voor de combinatie van bepaalde interventies, die wel vaak resulteert in een significant grotere vooruitgang.

GECOMBINEERDE BEHANDELINGEN

Reeds in de jaren tachtig verschenen een aantal publicaties over onderzoeken waarin de combinatie van imipramine met exposure tot significant betere uitkomsten leidde dan deze behandelingen afzonderlijk (Zitrin e.a. 1980; Mavissakalian e.a. 1983; Marks e.a. 1983; Telch e.a. 1985; Mavissakalian & Michelson 1986). In toenemende mate zijn dergelijke gecombineerde behandelingen de klinische praktijk. Tot een toename van het aantal behandelonderzoeken waarin dit het onderwerp van onderzoek is, heeft dit echter niet geleid. Pas in 1995 verschijnen de eerste onderzoeken waarin over de werkzaamheid van de combinatie van een SSRI met psychotherapie wordt gerapporteerd (De Beurs e.a.

1995; Oehrberg e.a. 1995). In het onderzoek van De Beurs e.a. (1995) is de belangrijkste bevinding dat de combinatie van fluvoxamine en exposure in vivo superieur is aan psychotherapie zonder dit antidepressivum. Helaas was in dit onderzoek geen behandeling met uitsluitend fluvoxamine opgenomen. Deze bevinding wordt gerepliceerd in het al eerder vermelde onderzoek van Sharp e.a. (1996).

In een onderzoek waarin de combinatie van paroxetine en cognitieve therapie werd vergeleken met een controlebehandeling bestaande uit cognitieve therapie en een pilplacebo, bleek de combinatie met paroxetine significant beter werkzaam (Oehrberg e.a. 1995). De geringe verbetering in de controlegroep, waarin dus wel een actieve behandeling werd gegeven, doet vermoeden dat de kwaliteit van de cognitieve therapie onvoldoende is geweest.

In een tweetal onderzoeken naar de effectiviteit van de combinatie van alprazolam en exposure bleek deze combinatie slechts zinvol tijdens het gebruik van alprazolam: na afbouw van de medicatie gingen de meeste patiënten weer achteruit (Marks e.a. 1993; Echeburúa e.a. 1993). Omdat dit bij de onderzoeken waarin imipramine gecombineerd werd met exposure niet zo was, lijkt de combinatie van een benzodiazepine met psychotherapie gedurende langere termijn voor de klinische praktijk minder aanbevelenswaardig. Dit staat los van de eerder gemelde nadelen die aan het gebruik van benzodiazepinen verbonden zijn.

Hoewel het aantal onderzoeken dat behandeling met de combinatie van een antidepressivum met exposure tot onderwerp heeft, relatief klein is, werd in de meta-analyse van Van Balkom e.a. (1997) gevonden dat die behandeling superieur is aan de niet-gecombineerde behandelingen in het terugdringen van agorafobisch vermijdingsgedrag. Over de effecten op langere termijn is bekend dat de vooruitgang die tijdens de kortetermijnbehandeling is geboekt, in de regel behouden blijft en dat de patiënten die zijn behandeld met een combinatie van een antide-

pressivum met exposure, ook bij follow-up minder vermijdingsgedrag vertonen (Bakker e.a. 1998). De belangrijkste beperking van deze bevinding is het gebrek aan informatie over wat tussen het einde van de behandeling en het moment van follow-up is gebeurd: in meer dan 80 procent betreft het naturalistische follow-upgegevens (Bakker e.a. 1998). Vermoedelijk heeft in de meeste gevallen wel nabehandeling met medicatie en/of psychotherapie plaatsgehad.

DISCUSSIE

Onbehandeld hebben paniekstoornis en agorafobie een zeer langdurig, wisselend beloop met periodes van verbetering en plotselinge verergering. Er zijn echter verschillende psychotherapeutische en medicamenteuze behandelopties die zeer effectief zijn in het bestrijden van de klachten die in verband staan met paniek en agorafobie. Er zijn geen aanwijzingen dat er een zelfstandige behandeling is die superieur is aan andere opzichzelfstaande interventies. Alleen het combineren van een antidepressivum met exposure in vivo lijkt aan de afzonderlijke behandelingen iets toe te voegen, vooral een grotere afname van het agorafobische vermijdingsgedrag.

Over het percentage patiënten dat na het staken van een behandeling klachtenvrij blijft, bestaat nog weinig duidelijkheid. De kans dat zich een nieuwe klachtenepisode voordoet, lijkt groter te worden naarmate de follow-upperiode langer wordt. Daar komt bij dat iemand die na behandeling van een paniekstoornis klachtenvrij is geworden, ook daarna nog een duidelijk verhoogd risico heeft op het ontwikkelen van andere affectieve stoornissen, zoals een depressie (Roy-Byrne e.a. 2000).

Ook vele andere klinisch relevante vragen zijn nog niet afdoende beantwoord. Vooral de optimale behandelduur en het op elkaar afstemmen van verschillende behandelmogelijkheden moeten nader onderzocht worden. In de meeste behandelonderzoeken wordt gerapporteerd over behandelingen die in de regel niet meer dan drie

maanden in beslag nemen. In deze periode vinden bij cognitieve en gedragstherapeutische interventies acht tot twaalf zittingen plaats. Het blijkt echter dat nabehandeling vaak noodzakelijk is, soms zelfs gedurende jaren, zij het in een veel lagere frequentie. Als gekozen wordt voor medicamenteuze behandeling, moet men uitgaan van een behandeltermijn van ten minste zes tot negen maanden nadat de werking van het middel is opgetreden. Tegenwoordig wordt echter steeds vaker geadviseerd veel langer door te gaan met succesvolle medicatie, zeker als er sprake is geweest van eerdere episodes van paniek en/of depressie. Ondubbelzinnige data liggen aan deze aanbevelingen overigens (nog) niet ten grondslag.

Bij het combineren van een antidepressivum en exposure in vivo wordt de patiënt in de regel eerst ingesteld op de medicatie, alvorens hij een exposure-programma uit gaat voeren (De Beurs e.a. 1995), maar over het moment van afbouw van de medicatie in relatie tot de psychotherapie (voor, tijdens of na) is nagenoeg niets bekend. Ook naar de te volgen stappen indien een patiënt geen respons vertoont op een ingezette behandeling, is vrijwel geen systematisch onderzoek verricht. Voor de medicamenteuze behandeling wordt op dit moment aanbevolen om te beginnen met een SSRI, en indien dit onvoldoende effect heeft een andere SSRI te proberen. Daarna volgen achtereenvolgens de TCA's en de high-potency-benzodiazepinen (Van Balkom & Van Vliet 1999). Uiteraard is aanvulling van medicamenteuze behandeling met gedragstherapie of omgekeerd een vrijwel obligate vervolgstap indien onvoldoende verbetering optreedt. Het bestaan van duidelijke agorafobische klachten moet aanleiding zijn tot de overweging een exposure-programma aan eventuele andere op het bestrijden van panieklachten gerichte interventies toe te voegen.

Ten slotte is het belangrijk om bij de bepaling van een therapie rekening te houden met eventuele, veel voorkomende, comorbide aandoeningen. Behandeling van patiënten met

paniekstoornis met comorbide depressie is bijvoorbeeld minder succesvol dan van patiënten zonder deze comorbiditeit (Rief e.a. 2000).

LITERATUUR

- American Psychiatric Association (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3e druk). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Arntz, A., & van den Hout, M. (1996). Psychological treatments of panic disorder without agoraphobia. Cognitive therapy versus applied relaxation. *Behaviour Research and Therapy*, 34, 113-121.
- Bakker, A., van Balkom, A.J.L.M., & van Dyck, R. (2000). Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder and agoraphobia. *International Clinical Psychopharmacology*, 15 (Suppl. 2): 25-30.
- Bakker, A., van Balkom, A.J.L.M., Spinhoven, P., e.a. (1998). Follow-up on the treatment of panic disorder with or without agoraphobia. A quantitative review. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 186, 414-419.
- Bakker, A., van Dyck, R., Spinhoven, P., e.a. (1999). Paroxetine, clomipramine and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 831-838.
- Balkom, A.J.L.M. van, Nauta, M.C.E., & Bakker, A. (1995). Meta-analysis on the treatment of panic disorder with agoraphobia. Review and re-examination. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 2, 1-14.
- Balkom, A.J.L.M. van, Bakker, A., Spinhoven, Ph., e.a. (1997). A meta-analysis of the treatment of panic disorder with or without agoraphobia. A comparison of psychopharmacological, cognitive-behavioral, and combination treatments. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 185, 510-516.
- Balkom, A.J.L.M. van, & van Vliet, I.M. (1999). *Farmacotherapie angststoornissen*. Amsterdam: Syn-Thesis Uitgevers.
- Beck, A.T. (1988). Cognitive approaches to panic disorder. Theory and therapy. In S. Rachman & J.D. Maser (red.), *Panic. Psychological perspectives* (pp. 91-110). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Beck, A.T., Sokol, L., Clark, D.A., e.a. (1992). A crossover study of focused cognitive therapy for panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 149, 778-783.
- Beurs, E. de, van Balkom, A.J.L.M., Lange, A., e.a. (1995). Treatment of panic disorder with agoraphobia. Comparison of fluvoxamine, placebo, and psychological panic management combined with exposure and of exposure in vivo alone. *American Journal of Psychiatry*, 152, 683-692.
- Black, D.W., Wesner, R., Bowers, W., e.a. (1993). A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 50, 44-50.
- Boer, J.A. den, Westenberg, H.G.M., & Kamerbeek, W.D.J. (1987). Effect of serotonin uptake inhibitors in anxiety disorders. A double-blind comparison of clomipramine and fluvoxamine. *International Clinical Psychopharmacology*, 2, 21-32.
- Boer, J.A. den, & Westenberg, H.G.M. (1988). Effect of a serotonin and noradrenaline uptake inhibitor in panic disorder. A double-blind comparative study with fluvoxamine and maprotiline. *International Clinical Psychopharmacology*, 3, 59-74.
- Boer, J.A. den, & Westenberg, H.G.M. (1990). Serotonin function in panic disorder. A double-blind placebo controlled study with fluvoxamine and ritanserin. *Psychopharmacology*, 102, 85-94.
- Clark, D.M. (1986). A cognitive approach to panic. *Behaviour Research and Therapy*, 24, 461-470.
- Clark, D.M., Salkovskis, P.M., Hackmann, A., e.a. (1994). A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of panic disorder. *British Journal of Psychiatry*, 164, 759-769.
- Echeburúa, E., De Corral, P., García Bajos, E., e.a. (1993). Interactions between self-exposure and alprazolam in the treatment of agoraphobia without current panic. An exploratory study. *Behavior and Cognitive Psychotherapy*, 21, 219-238.
- Emmelkamp, P.M.G., & Ultee, K.A. (1974). A comparison of successive approximation and self-observation in the treatment of agoraphobia. *Behavior Therapy*, 5, 606-613.
- Emmelkamp, P.M.G., & Wessels, H. (1975). Flooding in imagination vs flooding in vivo. A comparison with agoraphobics. *Behaviour Research and Therapy*, 13, 7-15.
- Emmelkamp, P.M.G. (1980). Agoraphobics' interpersonal problems. Their role in the effects of exposure in vivo therapy. *Archives of General Psychiatry*, 37, 1303-1306.
- Emmelkamp, P.M.G., Bouman, T.K., & Scholing, H.A. (1995). *Angst, fobieën en dwang: diagnostiek en behandeling*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Gloger, S., Grunhaus, L., Birmacher, B., e.a. (1981). Treatment of spontaneous panic attacks with clomipramine. *American Journal of Psychiatry*, 138, 1215-1217.
- Klein, D.F. (2000). Flawed meta-analyses comparing psychotherapy with pharmacotherapy. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1204-1211.
- Klosko, J.S., Barlow, D.H., Tassinari, R., e.a. (1990). A comparison of alprazolam and behavior therapy in treatment of panic disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 58, 77-84.

- Lecrubier, Y., Bakker, A., Dunbar, G., e.a. (1997). A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. Collaborative paroxetine panic study investigators. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 95, 145-152.
- Marks, I.M., Gray, S., Cohen, D., e.a. (1983). Imipramine and brief therapist-aided exposure in agoraphobics having self-exposure homework. *Archives of General Psychiatry*, 40, 153-162.
- Marks, I.M., Swinson, R.P., Basoglu, M., e.a. (1993). Alprazolam and exposure alone and combined in panic disorder with agoraphobia. *British Journal of Psychiatry*, 162, 776-787.
- Mavissakalian, M., Michelson, L., & Dealy, R.S. (1983). Pharmacological treatment of agoraphobia. Imipramine versus imipramine with programmed practice. *British Journal of Psychiatry*, 143, 348-355.
- Mavissakalian, M., & Michelson, L. (1986). Agoraphobia. Relative and combined effectiveness of therapist-assisted in vivo exposure and imipramine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 47, 117-122.
- Mavissakalian, M., & Perel, J.M. (1992). Clinical experiments in maintenance and discontinuation of imipramine therapy in panic disorder with agoraphobia. *Archives of General Psychiatry*, 49, 318-323.
- Oehrberg, S., Christiansen, P.E., Behnke, K., e.a. (1995). Paroxetine in the treatment of panic disorder. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Psychiatry*, 167, 374-379.
- Öst, L.G. (1987). Applied relaxation. Description of a coping technique and review of controlled studies. *Behaviour Research and Therapy*, 25, 397-409.
- Öst, L.G., & Westling, B.E. (1995). Applied relaxation vs cognitive behavior therapy in the treatment of panic disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 33, 145-158.
- Papp, L.A., Schneier, F.R., Fyer, A.J., e.a. (1997). Clomipramine treatment of panic disorder. Pros and cons. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58, 423-425.
- Rief, W., Trenkamp, S., Auer, C., e.a. (2000). Cognitive behavior therapy in panic disorder and comorbid major depression. A naturalistic study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 69, 70-78.
- Roy-Byrne, P.P., Stang, P., Wittchen, H.U., e.a. (2000). Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. Association with symptoms, impairment, course and help-seeking. *British Journal of Psychiatry*, 176, 229-235.
- Salkovskis, P.M., Clark, D.M., & Hackmann, A. (1991). Treatment of panic attacks using cognitive therapy without exposure or breathing retraining. *Behaviour Research and Therapy*, 29, 161-166.
- Sharp, D.M., Power, K.G., Simpson, R.J., e.a. (1996). Fluvoxamine, placebo, and cognitive behaviour therapy used alone and in combination in the treatment of panic disorder and agoraphobia. *Journal of Anxiety Disorders*, 10, 219-242.
- Telch, M.J., Agras, W.S., Taylor, C.B., e.a. (1985). Combined pharmacological and behavioral treatment for agoraphobia. *Behaviour Research and Therapy*, 23, 325-335.
- Wiborg, I.M., & Dahl, A.A. (1996). Does brief dynamic psychotherapy reduce the relapse rate of panic disorder? *Archives of General Psychiatry*, 53, 689-694.
- Wilkinson, G., Balestrieri, M., Ruggeri, M., e.a. (1991). Meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials of antidepressants and benzodiazepines for patients with panic disorders. *Psychological Medicine*, 21, 991-998.
- Zitrin, C.M., Klein, D.F., & Woerner, M.G. (1980). Treatment of agoraphobia with group exposure in vivo and imipramine. *Archives of General Psychiatry*, 37, 63-72.
- Zitrin, C.M., Klein, D.F., Woerner, M.G., e.a. (1983). Treatment of phobias. I. Comparison of imipramine hydrochloride and placebo. *Archives of General Psychiatry*, 40, 125-138.

AUTEUR

A. BAKKER is psychiater en werkzaam bij het St. Lucas Andreas Ziekenhuis te Amsterdam.
Correspondentieadres: St. Lucas Andreas Ziekenhuis, locatie St. Lucas, Postbus 9234, 1006 AE Amsterdam.
E-mail: A.Bakker@SLAZ.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 29-9-2000.

SUMMARY

Recent developments in the treatment of panic disorder and agoraphobia – A. Bakker –
BACKGROUND Research on the most effective treatment of panic disorder and agoraphobia is continuously on the move. New treatments are investigated; combinations of existing treatments get more attention too. Because of this, there is a need for reviewing the latest developments in the treatment of panic disorder and agoraphobia.

AIMS To provide an overview of treatment studies and meta-analyses on panic disorder and agoraphobia that have been published in the last few years.

METHOD Literature was obtained by literature searches in Excerpta Medica, Psychinfo and Index Medicus. References of the found articles were included.

RESULTS Various psychotherapeutical and pharmacological interventions have been proven effective in controlled trials. Straight comparisons between psychotherapy and pharmacotherapy are too scarce and have yielded inconsistent outcomes. A combination of an antidepressant and exposure in vivo clearly appears to be more effective than each individual treatment or other treatment combinations. The combined treatment is especially effective in reducing agoraphobic avoidance behaviour.

CONCLUSION Although very much research has been conducted concerning short-term treatment outcome, so far, little is known about the optimal duration of treatment, combining different interventions, further actions in case of non-response and the influence of comorbidity on treatment outcome.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 6, 385-394]

KEYWORDS agoraphobia, panic disorder, pharmacotherapy, psychotherapy