

# **De voorspelling van non-respons op farmacotherapie bij paniekstoornis; een overzicht van korte-termijnvoorspellers**

*door B.R. Slaap, J.A. den Boer en H.G.M. Westenberg*

**Gepubliceerd in 1996, no. 4**

## **Samenvatting**

**Bij de medicamenteuze behandeling van paniekstoornis kan een aantal factoren de behandeling danig bemoeilijken. Deze factoren, deels van psychologische en deels van biologische aard, zijn in principe meetbaar voordat de behandeling begint en kunnen de kans op een effectieve behandeling beïnvloeden. Kennis van deze storende factoren is dan ook noodzakelijk om de kans zo groot mogelijk te doen zijn dat de behandeling gekozen wordt met de meeste kans van slagen. In deel I van dit overzicht zal een aantal studies worden besproken waarin voorspellers van non-respons op de korte termijn onderzocht zijn. In deel II komt een aantal studies met voorspellers op de lange termijn aan bod.**

## **Inleiding**

De voorspelling van respons op farmacotherapie bij paniekstoornis is nog een relatief nieuw gebied. De hoeveelheid onderzoek die er tot nu toe is gedaan, steekt wat schamel af bij de enorme hoeveelheid studies naar de voorspelling van respons bij depressie (zie bijvoorbeeld Joyce en Paykel 1989). In de recente onderzoeksliteratuur is echter een toenemende belangstelling voor responspredictie bij angststoornissen.

Bij de farmacotherapie van paniekstoornis is het zinvol om de non-respons te kunnen voorspellen, aangezien het therapeutisch effect bij de meeste farmaca niet direct zichtbaar is. Zoals bekend duurt het bij antidepressiva, die als medicatie bij paniekstoornis veel gebruikt worden, meerdere weken voordat er een eventueel effect zichtbaar is. Een aantal factoren kan de farmacotherapie zodanig bemoeilijken dat de kans op een effectieve behandeling gering is. Kennis van deze storende factoren is dan ook nuttig om de beste therapie te kunnen kiezen.

Het is vooral zinvol om te trachten variabelen te identificeren die non-respons kunnen voorspellen. Het zijn de non-responders die waardevolle informatie kunnen opleveren als men het effect van de farmacologische interventie bij paniekstoornis wil bestuderen. Deze invalshoek is niet nieuw; Foa en Emmelkamp hebben in 1983 een boek over non-responders op gedragstherapie samengesteld. De meeste studies, op twee na (Slaap e.a. 1995; Slaap e.a., aangeboden ter publikatie), waren vooral geïnteresseerd naar voorspellers van respons. Om het accent te verleggen naar de patiënten die niet reageren, zullen hier de voorspellers van non-respons nader worden besproken.

In dit overzicht van studies maken we onderscheid tussen studies op korte termijn en studies op lange termijn. De studies op korte termijn variëren in lengte tussen twee en zestien weken. Deze studies worden in dit deel besproken. Studies op lange termijn variëren in lengte tussen één en zeven jaar en komen in deel II aan de orde (Slaap e.a., aangeboden ter publikatie).

## **Methodologie**

Bij onderzoek naar voorspellers van respons op psychofarmaca dienen er vóór de behandeling variabelen gemeten te worden die als potentiële voorspellers kunnen dienen. Potentiële voorspellers kunnen zijn: globale ernst van de stoornis, zoals gemeten met de Clinical Global Impression (CGI; Guy 1976), globale angst, zoals gemeten door de Hamilton Anxiety Scale (HAS; Hamilton 1959) of de Clinical Anxiety Scale (CAS; Snaith e.a. 1982), depressie, zoals gemeten door de Hamilton Depression Scale (HDS; Hamilton 1967) of de Beck Depression Inventory (BDI; Beck e.a. 1961), en vermijdingsgedrag, zoals bijvoorbeeld gemeten door de Fear Questionnaire (FQ; Marks en Mathews 1979). Andere potentiële voorspellers kunnen zijn: ernst en frequentie van de paniekaanvallen, ziekte duur, leeftijd waarop de stoornis zich openbaarde, maar ook sociaal-economische status, geslacht, leeftijd en aanwezigheid van depressie of een persoonlijkheidsstoornis.

Aan het einde van de onderzoeksperiode wordt een aantal testen uitgevoerd, waarmee wordt vastgesteld hoe het met de patiënt gaat. De toestand van de patiënt op dat moment wordt bij onderzoek naar voorspellers de criteriumvariabele genoemd (Steketee en Chambless 1992). Dit criterium drukt uit hoe succesvol de behandeling is geweest. De criteriumvariabele kan een globale schaal zijn, zoals de CGI, of een meer specifieke schaal, zoals de FQ of de HAS. Vaak wordt er een cut-off score gedefinieerd waaraan voldaan moet worden om als responder te gelden. Voorbeelden hiervan zijn: geen paniekaanvallen meer en/of 50% reductie van de score op de HAS. Andere onderzoekers delen de patiënten niet op in responders en non-responders, maar gebruiken de eindscores als criteriumvariabele. Bij onderzoek naar voorspellers van respons worden dus variabelen die gemeten zijn vóór de behandeling, gebruikt om het resultaat van de behandeling, het criterium, te voorspellen.

## **Korte-termijnvoorspellers**

Uit de literatuur die inmiddels over de voorspelling van respons, of non- respons, is verschenen (zie tabel 1), komt een aantal voorspellers naar voren, te weten: ernst van de paniekstoornis (Noyes Jr. e.a. 1984; Rosenberg e.a. 1991; Scheibe e.a. 1992; Basoglu e.a. 1994; Woodman e.a. 1994), ernst van het vermijdingsgedrag (Rosenberg e.a. 1991; Basoglu e.a. 1994; Slaap e.a. 1995; Woodman e.a. 1994), ziekte duur (Noyes Jr. e.a. 1984; Basoglu e.a. 1994), comorbiditeit (Mavissakalian en Hamann 1987; Reich 1988; Rosenberg e.a. 1991; Basoglu e.a. 1994; Black e.a. 1994; Woodman e.a. 1994) en biologische voorspellers (Garvey e.a. 1989; Slaap e.a., aangeboden ter publikatie). Naast de hiervoor genoemde voorspellers is er nog een aantal andere variabelen die een voorspellende waarde lijken te hebben. Zoals uit het volgende betoog mag blijken, zijn de resultaten lang niet altijd eensluidend en worden er nogal eens tegenstrijdige resultaten gevonden.

Tabel 1: Voorspellers van non-respons op psychofarmaca (korte termijn)

Studie	Duur	n	Medicatie	Angst	Depressieve symptomen	Vermijdingsgedrag	Paniek-aanvallen	Eerste keer gebruik medicatie	Ziekte-duur	Comorbiditeit
Noyes e.a. (1984)	2 wkn	21	DIA vs. PRO	-	n.o.	n.o.	n.o.	-	+	n.o.
Liebowitz e.a. (1986)	12 wkn	30	ALP	HAS hoog	-	-	-	n.o.	-	n.o.
Mavisukalian en Hamano (1987)	16 wkn	33	antidep. + EXP	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	As II +
Lener e.a. (1988)	8 wkn	481	ALP vs. PBO	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	depressie
Reich (1988)	8 wkn	52	ALP vs. DIA	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	As II +
Rosenberg e.a. (1991)	8 wkn	123	ALP vs. IMI vs. PBO	HAS hoog bij ALP en IMI	HDS hoog	PS hoog bij ALP en IMI	aantal aanv. hoog bij ALP en IMI	-	-	n.o.
Scheibe e.a. (1992)	8 wkn	103	ALP vs. IMI vs. PBO	HAS hoog bij ALP en IMI	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.
Keller e.a. (1993)	16 wkn	126	ALP vs. IMI vs. PBO	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	n.o.	depressie -
Basoglu e.a. (1994)	8 wkn	144	AE vs. PE vs. AR vs. PR	meer anticipatie-angst	HDS hoog BDI hoog	meer agorafobische symptomen	hevige paniek-aanvallen	+	langere duur	n.o.
Black e.a. (1994)	3 wkn	66	FLU vs. COG vs. PBO	-	-	-	hevige paniek-aanvallen	n.o.	-	As II +
Woodman e.a. (1994)	8 wkn	506	ALP vs. PBO	HAS hoog bij ALP	HDS hoog bij ALP	PS hoog bij ALP	aantal aanv. hoog bij ALP	-	-	n.o.
Slaap e.a. (1995)	12 wkn	44	FLU vs. BRO	-	-	hoge score FQ subscores	meer aanvallen *	-	-	B-I fobie?

- = geen voorspeller; + = voorspeller; n.o. = niet onderzocht; \* = geen voorspeller op baseline

DIA = diazepam; PRO = propranolol; ALP = alprazolam; IMI = imipramine; antidep. = antidepressiva; EXP = exposure; AE = alprazolam + exposure; AR = alprazolam + relaxatie; PE = placebo + exposure; PR = placebo + relaxatie; FLU = fluvoxamine; COG = cognitie therapie; BRO = brofaromine; HAS = Hamilton Anxiety Scale; HDS = Hamilton Depression Scale; BDI = Beck Depression Inventory; PS = Phobia Scale (range 0 - 10), meet globale intensiteit van fobische; FQ = Fear Questionnaire

## Ernst van de paniekstoornis

De ernst van de paniekstoornis kan blijken uit globale angst, de mate van anticipatieangst en het aantal en de hevigheid van de paniekaanvallen. Deze variabelen zijn door diverse onderzoekers onderzocht als potentiële voorspellers. Bij een aantal studies bleek de ernst van de stoornis een voorspeller te zijn voor non-respons. Globale angst, zoals gemeten door de HAS, werd bij de open studie van Liebowitz e.a. (1986) als enige significante voorspeller van non-respons gevonden. Andere variabelen die voor de aanvang van de behandeling werden gemeten, zoals de HDS, de CGI, schalen voor fobische angst en vermijdingsgedrag en demografische variabelen, bleken geen significant onderscheid te maken tussen responders en non-responders.

De conclusie van de studie van Rosenberg e.a. (1991) luidde dat de aanwezigheid van meer ernstige symptomen een voorspeller is van non-respons. Hoge scores op baseline-variabelen (betreffende het moment, kort voorafgaande aan de behandeling) bleken samen te hangen met hoge scores op diezelfde variabelen na acht weken. Patiënten met veel paniekaanvallen en hoge scores op de HAS, de HDS en de globale-fobieschaal hadden dat na acht weken ook nog. De mate van anticipatieangst bleek in dit onderzoek geen voorspeller te zijn.

Scheibe e.a. (1992) hebben de HAS onderzocht als voorspeller van non-respons. In hun studie werd gekeken naar de voorspellende waarde van de hoogte van globale angst, zoals op baseline gemeten door de HAS, op het effect van de behandeling. Het effect van de behandeling werd na acht weken gemeten met de CGI, globale schalen voor anticipatieangst en fobische vermijding en het aantal paniekaanvallen. Een hoge score op de HAS op baseline hangt volgens Scheibe e.a. (1992) samen met veel paniekaanvallen in week 8. Een hoge initiële HAS hangt ook samen met een hoge score op de globale-anticipatieangst-schaal.

Bij de studie van Basoglu e.a. (1994) komt juist een lage score op een schaal voor anticipatieangst als een van de voorspellers van non-respons naar voren. In deze studie zijn de gecombineerde effecten bekeken van alprazolam of placebo met exposure of relaxatie. Naast een lage score op de anticipatieangst-schaal vonden zij als voorspellers van non-respons: geen eerder gebruik van

psychofarmaca, ernstigere agorafobie en een langere ziekte duur. Als criterium voor bovenstaande bevindingen werd de verbetering in CGI-score gebruikt. Basoglu e.a. (1994) hebben ook naar paniekaanvallen als criterium gekeken. Patiënten werden als responder beschouwd als zij paniekvrij waren na acht weken behandeling. In dit geval waren de beste voorspellers voor non-respons een hoge baseline-score op de HAS, HDS, BDI en de ernst van de agorafobie.

Woodman e.a. (1994) vonden ook dat hoge scores op schalen voor angst en fobische symptomen de beste voorspellers zijn voor non-respons. In deze studie werd verder een hoge paniekfrequentie op baseline en een leeftijd van boven de 40 als voorspeller gevonden.

De hevigheid van paniekaanvallen op baseline is door Black e.a. (1994) als voorspeller voor non-respons gevonden. Andere maten voor de ernst van de ziekte zijn in deze studie niet als voorspeller naar voren gekomen. (Deze studie wordt bij comorbiditeit nog uitgebreider behandeld.)

Bij de studie van Slaap e.a. (1995) was er helaas geen meting van het aantal paniekaanvallen op baseline. Wel was opvallend dat de non-responders in dit onderzoek in de eerste week van de behandeling bijna twee maal zoveel paniekaanvallen hadden (zie tabel 2).

**Tabel 2: Verschillen tussen responders en non-responders bij de studie van Slaap e.a. (1995)**

Variabele	Responder (mean $\pm$ sem)	Non-responder (mean $\pm$ sem)	Probability
Hamilton Anxiety Scale	24.93 $\pm$ 2.57	25.27 $\pm$ 4.27	n.s.
Hamilton Depression Scale	9.68 $\pm$ 2.07	10.80 $\pm$ 2.11	n.s.
Fear Questionnaire Total Score	56.75 $\pm$ 3.10	66.07 $\pm$ 4.25	n.s.
Fear Questionnaire Agoraphobia subschaal (FQ-AG)	30.36 $\pm$ 1.54	30.67 $\pm$ 1.90	n.s.
Fear Questionnaire Social Phobia subschaal (FQ-SP)	14.79 $\pm$ 1.75	17.53 $\pm$ 2.21	n.s.
Fear Questionnaire Blood-Injury subschaal (FQ-BI)	11.61 $\pm$ 1.44	17.87 $\pm$ 1.37	F = 8.00; df = 1,41; p = 0.0072
UPI week 1: aantal paniek-aanvallen	4.86 $\pm$ 0.77	8.07 $\pm$ 1.39	F = 4,87; df = 1,41; p = 0.0329

UPI = Utrecht Panic Inventory; n.s. = niet significant

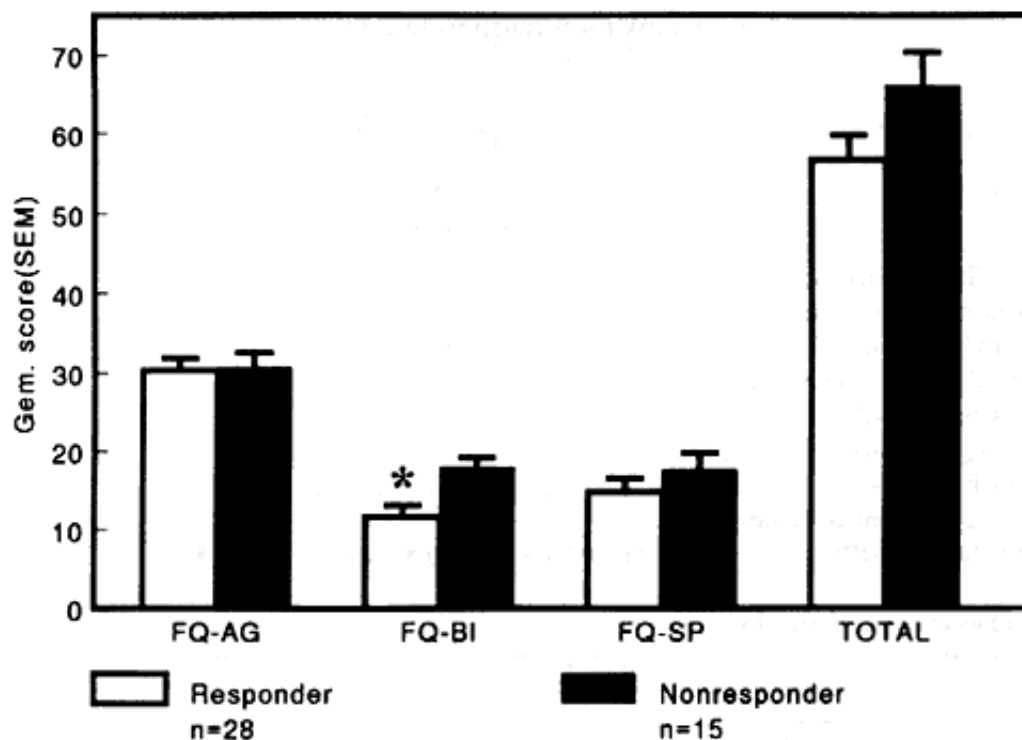
Conclusie: de ernst van de ziekte wordt door veel onderzoekers gevonden als voorspeller van non-respons, maar niet door iedereen (Noyes Jr. e.a. 1984; Slaap e.a. 1995). Wat hiervan de oorzaak zou kunnen zijn, valt moeilijk te zeggen. Het is mogelijk dat dit gerelateerd is aan verschillen in de patiëntenpopulaties.

### **Ernst van het vermijdingsgedrag**

Diverse onderzoekers hebben de fobische angst en het fobische vermijdingsgedrag onderzocht als mogelijke voorspeller van respons. Bij de meeste studies werd hiervoor een globale schaal gebruikt zoals de Phobia Scale (PS; Ballenger e.a. 1988). Het nadeel van de schaal is dat deze weinig specifiek meet; slechts globale fobische angst kan met deze schaal worden gemeten. Twee studies (Rosenberg e.a. 1991; Woodman e.a. 1994) vonden een hoge score op de PS als voorspeller van non-respons. Patiënten met veel fobische angst, zoals gemeten door de PS, hebben in beide studies een minder

gunstige prognose. Basoglu e.a. (1994) gebruikten een andere maat om het vermijdingsgedrag te meten. In dit onderzoek maakten zij gebruik van een aangepaste versie van een subschaal van de FQ. Met deze gevalideerde subschaal kan agorafobische angst en vermijding met vijf items worden gemeten. Een hoge score op deze subschaal bleek een voorspeller van non-respons te zijn.

### FQ: Subscales & Total Phobia score verschillen op baseline



Bij het onderzoek van Slaap e.a. (1995) is ook het vermijdingsgedrag op baseline gemeten. Hiervoor werd de FQ, met de drie bijbehorende subschalen, gebruikt. Hiermee is het fobische gedrag nauwkeuriger te meten. De totale score is een maat voor globaal vermijdingsgedrag. De subschalen meten agorafobie, sociale fobie en bloed-ongevallenfobie. Bij deze studie werden 44 patiënten dubbelblind behandeld met brofaromine, een selectieve (niet geregistreerde) monoamine-A-remmer, of fluvoxamine, een selectieve serotonine (5-HT)-heropnameremmer. Patiënten werden alleen als non-responder aangemerkt wanneer zij geheel niet leken te reageren op de behandeling: zij vertoonden aan het einde van de behandelingsperiode nog steeds paniekaanvallen en zij hadden geen 50% reductie van de agorafobie-subschaal van de FQ (FQ-AG). Er werden geen verschillen gevonden tussen responders en non-responders op baseline bij de scores op de HAS of de HDS (zie tabel 2). Het verschil in totale score van de FQ tussen responders en non-responders bleek net niet significant ( $p = 0.08$ ). Zoals te zien in figuur 1 en tabel 2 was er wel een significant verschil op de bloed-ongevallenfobieschaal. De scores op de andere subschalen waren niet significant. Om een idee te krijgen hoeveel patiënten nu een hoge score hadden op een subschaal, werd er een onderverdeling aangebracht: patiënten met een score op een subschaal van 20 of meer (het maximum is 40) werden beschouwd als hoge scoorders, de overigen hadden een lage score. Er waren significant meer non-responders met een hoge score op de bloed-ongevallenschaal (zie tabel 3).

**Tabel 3: Percentage patiënten met een hoge score op subschalen van de Fear Questionnaire bij de studie van Slaap e.a. (1995)**

Variabele	Responder (percentage)	Non-responder (percentage)	Probability
Een score $\geq 20$ op de FQ-AG	85.7%	93.3%	n.s.
Een score $\geq 20$ op de FQ-SP	28.6%	40.0%	n.s.
Een score $\geq 20$ op de FQ-BI	14.3%	53.3%	$p = 0.0117$
Een score $\geq 20$ op de FQ-AG en op de FQ-SP	25.0%	33.3%	n.s.
Een score $\geq 20$ op de FQ-AG en op de FQ-BI	10.7%	53.3%	$p = 0.0040$
Een score $\geq 20$ op de FQ-SP en op de FQ-BI	0.0%	33.3%	$p = 0.0031$
Een score $\geq 20$ op de FQ-AG en op de FQ-SP en op de FQ-BI	0.0%	33.3%	$p = 0.0031$

FQ-AG = Fear Questionnaire Agoraphobia subschaal; FQ-SP = Fear Questionnaire Social Phobia subschaal; FQ-BI = Fear Questionnaire Blood-Injury subschaal; n.s. = niet significant

Verder viel op dat er significant meer non-responders waren met een hoge score op twee-, en op alle drie de subschalen. Non-responders onderscheiden zich in dit onderzoek van responders doordat zij hogere scores hebben op een of meer subschalen van de FQ. Deze patiënten hadden geen comorbide angststoornis, daar dit een exclusiecriteria was in dit onderzoek. Wel lijkt het erop dat deze patiënten comorbide symptomen hadden van een enkelvoudige fobie of sociale fobie en dat dit mogelijk een effectieve behandeling heeft verhinderd. Liebowitz e.a. (1986) en Black e.a. (1994) hebben vermijdingsgedrag ook als voorspeller van non-respons onderzocht. Bij deze studies was er geen significant verschil tussen responders en non-responders in fobisch gedrag.

In een studie van Maier e.a. (1991) is gekeken of er een verband was tussen vermijdingsgedrag en het effect van medicamenteuze behandeling. Om deze vraag te kunnen beantwoorden is opnieuw gekeken naar de gegevens van de Cross National Collaborative Panic Study, waarin een groot aantal patiënten ( $n = 1134$ ) behandeld werd met alprazolam, imipramine of placebo (Klerman 1988). Uit deze studie bleek dat de actieve medicatie vooral beter werkte dan placebo wanneer de patiënten veel vermijdingsgedrag vertoonden. Bij patiënten met weinig of geen vermijdingsgedrag was het effect van de actieve medicatie niet groter dan dat van placebo. Dit gegeven lijkt haaks te staan op het overige onderzoek, waarin de ernst van de stoornis juist geassocieerd is met non-respons. Conclusie: het verband tussen de ernst van het vermijdingsgedrag en non-respons is dus nog niet duidelijk.

### Duur van de ziekte

In de meeste studies is ziekte duur als voorspeller onderzocht. Slechts bij twee studies bleek het een voorspeller te zijn. Een langere ziekte duur was een voorspeller voor non-respons in de studie van Noyes e.a. (1984). In deze studie werden gedurende twee weken 21 patiënten dubbelblind behandeld met diazepam of propranolol. Bij een langere ziekte duur waren het vooral de patiënten op propranolol die een grotere kans hadden om niet te reageren. Basoglu e.a. (1994) vonden ook een langere ziekte duur als voorspeller van non-respons. Dit resultaat werd alleen waargenomen bij de verbetering in CGI als criteriumvariabele.

## **Comorbiditeit**

Naar de invloed van een As II-diagnose op de behandeling van paniekstoornis is door Mavissakalian en Hamann (1987) en Reich (1988) onderzoek verricht. In beide studies was de conclusie dat een persoonlijkheidsstoornis een voorspeller is van non-respons. Uit de studie van Mavissakalian en Hamann bleek dat 75% van de patiënten met een lage score op Personality Diagnostic Questionnaire (PDQ; Hyler e.a. 1983) responder was. Bij de patiënten met een hoge score op de PDQ was slechts 25% responder. Een hoge score op de PDQ zou indicatief zijn voor een persoonlijkheidsstoornis. In de studie van Reich werden de patiënten na acht weken behandeling getest met de PDQ. De onderzoeksvraag was of de aanwezigheid van een As II-diagnose een voorspellende waarde had op de uitkomst van de behandeling. Als criteriumvariabelen werden hier de HAS, HDS, het aantal paniekaanvallen en een maat voor invalidering door de ziekte gebruikt. Er bleek geen invloed te zijn van een As II-diagnose op het aantal paniekaanvallen. Bij alle andere criteriumvariabelen bleek het bestaan van een antisociale-, borderline-, hysterische- of narcistische-persoonlijkheidsstoornis als comorbide diagnose een voorspeller voor non-respons. Dit gold ook in mindere mate voor een comorbide vermijdende persoonlijkheidsstoornis.

Uit de studie van Black e.a. (1994) blijkt de aanwezigheid van een As II-diagnose een van de sterkste voorspellers van non-respons te zijn. In deze studie, waarin gezocht werd naar korte-termijnvoorspellers, is de PDQ ook afgenomen. Het bleek dat het bestaan van een comorbide As II-diagnose (gemeten met de PDQ) een voorspeller was van non-respons, ongeacht het subtype van de persoonlijkheidsstoornis. De invloed van een comorbide depressie op de behandeling van paniekstoornis is nog niet zo vaak systematisch onderzocht. Bij sommige studies naar lange-termijnvoorspellers van non-respons blijkt een comorbide depressie een voorspeller van non-respons (Noyes Jr. e.a. 1990; Noyes Jr. e.a. 1993).

In twee studies op korte termijn is de invloed van een comorbide depressie onderzocht. Uit het onderzoek van Lesser e.a. (1988) bleek 31% van de patiënten een secundaire depressie gehad te hebben, of nog steeds te hebben. In deze studie werd een depressie secundair geacht wanneer deze na het verschijnen van de paniekverschijnselen tevoorschijn kwam. De secundaire depressie bleek echter geen voorspeller voor non-respons. Keller e.a. (1993) kwamen ook tot de conclusie dat er geen verband was tussen de effectiviteit van de actieve medicatie en de aanwezigheid van een comorbide depressie in engere zin. De ernst van de depressie bleek niet van invloed op de werking van de actieve medicatie.

Er is verder nog een aantal studies bekend waarin de aanwezigheid van depressieve symptomen is onderzocht als mogelijke voorspeller van non-respons. In de onderzoeken van Rosenberg e.a. (1991), Basoglu e.a. (1994) en Woodman e.a. (1994) werd een hogere HDS of BDI op baseline als voorspeller van non-respons waargenomen. In andere studies (Liebowitz e.a. 1986; Black e.a. 1994; Slaap e.a. 1995) werden depressieve symptomen niet als voorspeller gevonden. Hier dient opgemerkt te worden dat er in schalen die depressieve symptomen meten, zoals de HDS en BDI, items voorkomen die ook in een angstschaal als de HAS voorkomen. Het is daarom moeilijk om uitspraken te doen over de symptomatologie van de patiënten op basis van de totaalscores op deze meetinstrumenten. Symptomen van angst en depressie worden immers met beide instrumenten gemeten. Het is daarom verdedigbaar om de resultaten met de HDS en de BDI ook te zien als voorspellers die horen bij de ernst van de ziekte, vanwege de overlap in symptomen bij de gebruikte meetinstrumenten.

## **Biologische voorspellers**

Op het gebied van biologische voorspellers van respons is veel onderzoek gedaan bij depressie (zie voor een overzicht Balon 1989 of Joyce en Paykel 1989). Bij paniekstoornis is er nog maar heel weinig onderzoek gedaan op dit gebied. Bij depressie is het met een redelijke consistentie aangetoond dat een hoge 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG)-spiegel in de urine een voorspeller is van non-respons (Garvey e.a. 1990).

Er is één studie uitgevoerd bij paniekstoornis die het verband heeft onderzocht tussen MHPG-spiegels in urine en het effect van de behandeling. Garvey e.a. (1989) vonden een trend tot significantie ( $p = 0.08$ ), waarbij een lagere MHPG-spiegel in de urine juist een voorspeller van non-respons was op de behandeling met alprazolam of diazepam. Slaap e.a. (aangeboden ter publikatie) hebben onderzocht of de plasmaspiegels van MHPG en cortisol, en hartslag en bloeddruk een voorspeller waren van non-respons op behandeling met brofaromine of fluvoxamine bij paniekstoornis. Over deze groep patiënten werd al eerder gerapporteerd (Slaap e.a. 1995). Het bleek dat de non-responders op baseline al gekenmerkt werden door een hogere plasma-MHPG-spiegel en een hogere hartslag. Er bleek op baseline geen verschil te zijn tussen responders en non-responders wat betreft de plasma-cortisolspiegel en de bloeddruk. Zowel de plasma-MHPG-spiegel als de hartslag bleek een significante voorspeller van non-respons. Er is nog te weinig onderzoek gedaan naar biologische voorspellers van non-respons om de relatie tussen MHPG-spiegels en non-respons te verklaren. Replicatie is dan ook gewenst.

Bij de meeste studies die hierboven zijn besproken, moet worden opgemerkt dat dit placebo-gecontroleerde onderzoeken waren. De met placebo behandelde patiënten werden in de meeste studies ook onderzocht teneinde potentiële voorspellers te identificeren. Bij deze studies werden meestal dezelfde voorspellers waargenomen, al was het effect van deze voorspellers minder sterk. Een uitgebreidere behandeling van de placebo-respons en de bijbehorende voorspellers valt buiten het bestek van dit hoofdstuk.

## Conclusie

Uit het onderzoek naar voorspellers van non-respons op kort durende farmacotherapie lijkt als paradoxale conclusie naar voren te komen dat de patiënten die behandeling het hardst nodig hebben, de slechtste prognose hebben. Patiënten die er ernstig aan toe zijn, met veel angst en veel hevige paniekaanvallen, die veel vermijdingsgedrag vertonen en daarbij depressieve symptomen en/of een comorbide As II-diagnose hebben, hebben volgens de meeste onderzoeken minder kans om te reageren op psychofarmaca. Nader onderzoek bij deze groep patiënten naar alternatieve behandelstrategieën, zoals gecombineerde farmacotherapie en psychotherapie, lijkt gewenst (zie bijvoorbeeld De Beurs e.a. 1995).

## Literatuur

**Ballenger, J.C., G.D. Burrows, R.L. Du pont e.a. (1988), Alprazolam in panic disorder and agoraphobia; Results of a multi-center trial. I. Efficacy in short term treatment. *Archives of General Psychiatry***

, 45, 413-422.

Balon, R. (1989), Biological predictors of antidepressant treatment outcome. *Clinical Neuropharmacology*, 12, 195-214.



Basoglu, M., I.M. Marks, R.P. Swinson e.a. (1994), Pre-treatment predictors of treatment outcome in panic disorder and agoraphobia treated with alprazolam and exposure. *Journal of Affective Disorders*, 30, 123-132.

Beck, A.T., C.H. Ward, M. Mendelson e.a. (1961), An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.

Beurs, E. de, A.J.L.M. van Balkom, A. Lange 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, 683-691.

Black, D.W., R.B. Wesner, J. Gabel e.a. (1994), Predictors of short-term treatment response in 66 patients with panic disorder. *Journal of Affective Disorders*, 30, 233- 241.

Foa, E.B., en P.M.G. Emmelkamp (1983), *Failures in behaviour therapy*. Wiley, New York.

Garvey, M., R. Noyes Jr., B. Cook e.a. (1989), The relationship of panic disorder and its treatment outcome to 24-hour urinary MHPG levels. *Psychiatry Research*, 30, 53-61.

Garvey, M., S.D. Hollon, R.J. DeRubeis e.a. (1990), Does 24-h urinary MHPG predict treatment response to antidepressants? I. A review. *Journal of Affective Disorders*, 20, 173-179.

Guy, W. (1976), *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. Red ed., National Institute of Mental Health, Rockville, MD, p. 217-222.

Hamilton, M. (1959), The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32, 50-55.

Hamilton, M. (1967), Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, 6, 278-296.

Hyer, S.E., R.O. Reider en R.L. Spitzer (1983), *Personality Diagnostic Questionnaire (PDQ)*. New York State Psychiatric Institute, New York.

Joyce, P.R., en E.S. Paykel (1989), Predictors of drug response in depression. *Archives of General Psychiatry*, 46, 89-99.

Keller, M.B., P.W. Lavori, I.M. Goldenberg e.a. (1993), Influence of depression on the treatment of panic disorder with imipramine, alprazolam and placebo. *Journal of Affective Disorders*, 28, 27-38.

Klerman, G.L. (1988), Overview of the cross-national collaborative panic study. *Archives of General Psychiatry*, 45, 407-412.

Lesser, I.M., R.T. Rubin, J. Pecknold e.a. (1988), Secondary depression in panic disorder and agoraphobia. I. Frequency, severity, and response to treatment. *Archives of General Psychiatry*, 45, 437-443.

Liebowitz, M.R., A.J. Fyer, J.M. Gorman e.a. (1986), Alprazolam in the treatment of panic disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 6, 13-20.

Maier, W., S.M. Roth, N. Argyle e.a. (1991), Avoidance behaviour: a predictor of the efficacy of pharmacotherapy in panic disorder? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 241, 151-158.

- Marks, I.M., en A.M. Mathews (1979), Brief standard self-rating for phobic patients. *Behavioral Research and Therapy*, 17, 263-267.
- Mavissakalian, M., en M.S. Hamann (1987), DSM-III personality disorder in agoraphobia. II. Changes with treatment. *Comprehensive Psychiatry*, 28, 356-361.
- Noyes, R., Jr., D.J. Anderson, J. Clancy e.a. (1984), Propanolol and diazepam in panic disorder and agoraphobia. *Archives of General Psychiatry*, 41, 287-292.
- Noyes, R., Jr., J. Reich, J. Christiansen e.a. (1990), Outcome of panic disorder. Relationship to diagnostic subtypes and comorbidity. *Archives of General Psychiatry*, 47, 809-818.
- Noyes, R., Jr., J. Clancy, C. Woodman e.a. (1993), Environmental factors related to the outcome of panic disorder. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 181, 529- 538.
- Reich, J.H. (1988), DSM-III personality disorders and the outcome of treated panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 145, 1149-1152.
- Rosenberg, R., P. Bech, M. Møllergaard e.a. (1991), Alprazolam, imipramine and placebo treatment of panic disorder: predicting therapeutic response. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplement*, 365, 46-52.
- Scheibe, G., D. Nutzinger, R. Buller e.a. (1992), Pretreatment anxiety level as differential predictor in outpatients with panic disorder. *Arzneimittelforschung*, 42, 1090-1094.
- Slaap, B.R., I.M. van Vliet, H.G.M. Westenberg e.a. (1995), Phobic symptoms as predictors of nonresponse to drug therapy in panic disorder patients (a preliminary report). *Journal of Affective Disorders*, 33, 31-38.
- Snaith, R.P., S.J. Baugh, A.D. Clayden e.a. (1982), The Clinical Anxiety Scale: an instrument derived from the Hamilton Anxiety Scale. *British Journal of Psychiatry*, 141, 518-523.
- Steketee, G.S., en D.L. Chambless (1992), Methodological issues in prediction of treatment outcome. *Clinical Psychology Review*, 12, 387-400.
- Woodman, C.L., R. Noyes, J.C. Ballenger e.a. (1994), Predictors of response to alprazolam and placebo in patients with panic disorder. *Journal of Affective Disorders*, 30, 5-13.

**Summary: The prediction of nonresponse to pharmacotherapy in panic disorder: A review**

I. Predictors of short term treatment response

**The pharmacotherapeutic treatment of panic disorder can be hampered by several factors. These factors, which can be measured at baseline, can reduce the likelihood of successful treatment. A better knowledge of these factors can ensure that the optimum treatment is chosen. From the literature it is known that patients with very frequent panic attacks, with severe avoidance, with high scores on anxiety or depression scales and/or a comorbid Axis II diagnosis have a worse prognosis. In part I of this review several studies are discussed which investigated possible predictors of short term treatment response. In part II predictors of long term treatment response will be reviewed and critically discussed.**

Drs. Bernhard R. Slaap is toegevoegd onderzoeker, psycholoog. Dr. Johan A. den Boer is universitair hoofddocent klinische en biologische psychiatrie. Dr. Herman G.M. Westenberg is hoogleraar klinische psychofarmacologie. Correspondentie- adres: dr. J.A. den Boer, Vakgroep Psychiatrie, Academisch Ziekenhuis Utrecht, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht.

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 14-11-1995.