

Deze online versie bevat alle beschikbare updates over de aanpak van angststoornissen, gevolgd door de Transparantiefiche van juli 2008.

Angst

Zoekdatum tot 1 juli 2015

Algemeen

Niet-medicamenteuze behandeling

In een update van een Cochrane *review* over de werkzaamheid van **cognitieve gedragstherapie** bij angststoornissen konden geen nieuwe studies geïnccludeerd worden¹.

Groepstherapie, gebaseerd op **mindfulness** (8 wekelijkse sessies van 2 uur en gegeven door een getrainde hulpverlener), is volgens een RCT (n=215) van 8 weken bij patiënten met een diagnose van angst, depressie, stress of aanpassingsstoornis even werkzaam als gangbare zorg (meestal individuele gedragstherapie) in de eerste lijn^{2, 3}. Beperkingen van de studie zijn de korte opvolgingsduur en het gebrek aan cijfers over het aantal patiënten met respons en remissie. De uitval lag hoger in de interventiegroep (17,8%) dan in de controlegroep (9,5%).

Online cognitieve gedragstherapie met begeleiding door een therapeut is volgens een Cochrane *review* werkzaam op korte termijn bij angststoornissen, en geeft een resultaat vergelijkbaar met *face to face* cognitieve gedragstherapie^{a, 4}. Er is nood aan onderzoek over de werkzaamheid in een *real world* setting en over de eventuele risico's van online therapie.

- a. De overwegend Zweedse studies includeerden personen (gemiddelde leeftijd 37 jaar, 67% vrouwen) met een angststoornis volgens DSM of ICD criteria, hoofdzakelijk gerekruteerd via advertenties of een website. De RR bedroeg 4,18 (95%-BI 2,42 tot 7,22, 9 studies, n=644) voor de uitkomst 'klinisch relevante verbetering van de angst aan het einde van de behandeling' in vergelijking met de controlegroep (wachtlIJst, aandacht, informatie of online discussiegroep) en toonde geen verschil met *face to face* cognitieve gedragstherapie (RR 1,09 ; 95%-BI 0,89 tot 1,34, 4 studies, n=365) (*moderate quality of evidence*).

Medicamenteuze behandeling

Een meta-analyse vergeleek de gegevens over de werkzaamheid van **antidepressiva** bij angststoornissen volgens registratiedossiers ingediend bij de Amerikaanse Food and Drug Administration met deze gevonden in wetenschappelijke publicaties⁵. Hieruit bleek dat het effect van antidepressiva bij angststoornissen in de gepubliceerde literatuur overdreven positief voorgesteld wordt als gevolg van publicatiebias, het niet rapporteren van negatieve resultaten en het onterecht trekken van positieve conclusies op basis van niet statistisch significante resultaten^{a, 5, 6}.

- a. De onderzochte antidepressiva waren paroxetine, sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, escitalopram, venlafaxine en duloxetine. De onderzochte angststoornissen waren veralgemeende angststoornis, paniekstoornis, sociale fobie, obsessief-compulsieve stoornis en post-traumatische stress stoornis.

Studies die een positieve beoordeling kregen van de FDA, hadden vijf keer meer kans om gepubliceerd te worden dan studies die geen positieve beoordeling kregen (RR=5,20, 95%-BI 1,87 tot 14,45). Een meta-analyse van de gepubliceerde gegevens leverde een iets grotere *effect size* op dan een meta-analyse van de FDA gegevens (alle angststoornissen samen ES 0,38 vs 0,33; veralgemeende angststoornis ES 0,34 vs 0,32; sociale fobie 0,43 vs 0,39; paniekstoornis 0,33 vs 0,28), maar de verschillen waren niet statistisch significant vanwege het kleine aantal studies.

Bij 3 van de 16 studies (19%) die geen positieve beoordeling kregen van de FDA, werden enkel de positieve studieresultaten voorgesteld (*'outcome reporting bias'*) in de wetenschappelijke publicatie (onderzochte producten sertraline en paroxetine).

Bij 3 van de 16 studies die geen positieve beoordeling kregen van de FDA (19%) concludeerden de auteurs dat de studie positief was (*'spin'*) ondanks de afwezigheid van statistisch significante resultaten voor het primair eindpunt (onderzochte producten sertraline, fluoxetine en venlafaxine).

In een artikel van La Revue Prescrire wordt ingegaan op de ongewenste effecten van **hydroxyzine**, met name slaperigheid overdag, evenwichtsstoornissen en overgevoeligheidsreacties zoals het Stevens-Johnson en het Lyell syndroom, angio-oedeem en bronchospasmen. Verlenging van het QT interval met soms fatale torsades de pointes werd eveneens gerapporteerd⁷. Hydroxyzine is bijgevolg geen alternatief in de behandeling van angststoornissen.

Quetiapine is niet geregistreerd voor angststoornissen, maar volgens Australisch onderzoek wordt dit antipsychoticum steeds vaker off label gebruikt ondanks het beperkte bewijs van de werkzaamheid in deze indicatie. In Australië is het een van de meest voorkomende geneesmiddelen bij overdosis. Quetiapine geeft een verhoogd risico van gewichtstoename, metabolische complicaties en plotse cardiale dood⁸.

Veralgemeende angststoornis

Natuurlijk verloop

Veralgemeende angststoornis kan volgens een prospectieve studie in Frankrijk bij 1.568 ouderen nog op latere leeftijd ontstaan⁹. In de loop van 12 jaar ontwikkelde 8,4% van de 65-plussers een veralgemeende angststoornis; in vier op vijf gevallen ging het over een eerste episode.

Niet-medicamenteuze behandeling

Online cognitieve gedragstherapie met begeleiding door een therapeut is volgens gerandomiseerd onderzoek werkzaam op korte termijn (*low quality of evidence*)¹⁰. Er is nood aan meer studies die het effect van online therapie op lange termijn en de eventuele risico's onderzoeken.

Medicamenteuze behandeling

Na de publicatie van een Cochrane review over het effect van **antidepressiva** bij veralgemeende angststoornis¹¹ (zie Transparantiefiche Angststoornissen) zijn nog diverse onderzoeken gepubliceerd. Doorgaans werd primair de afname van de ernst van de symptomen onderzocht, gemeten als gemiddelde afname van de score op de Hamilton-angstschaal. Het waren kortdurende onderzoeken die meestal zes tot tien weken duurden. De resultaten van deze onderzoeken toonden dat een SSRI of een ander middel een significant grotere afname gaf van de score op de Hamilton-angstschaal dan placebo. Het gemiddelde verschil in afname van de angstscore tussen antidepressiva en placebo was vaak ongeveer twee tot vier punten op een schaal van 56 punten). De klinische relevantie van dit verschil is niet duidelijk.

Opgemerkt dient te worden dat vaak sprake was van een aanzienlijke placeborespons, namelijk een afname op de Hamilton-angstschaal van ongeveer tien punten ten opzichte van de uitgangswaarden in de placebogroepen. De meeste onderzoeken waren zo opgezet dat het was toegestaan om de dosering van het antidepressivum aan te passen op basis van het klinische effect. Voorts werden in een aantal onderzoeken patiënten met een te grote placeborespons uitgesloten. De resultaten werden nogal eens geanalyseerd volgens de 'Last Observation Carried Forward' (LOCF)-methode, hetgeen niet de meest geschikte methode is als er veel uitvallers zijn. Al deze methodologische beperkingen kunnen de uitkomsten gunstiger hebben doen uitvallen dan ze in werkelijkheid waren¹². Onderling is de werkzaamheid niet altijd getoetst, maar over het algemeen hadden de onderzochte antidepressiva een vergelijkbare werkzaamheid.

Een nieuwe niet-geblindeerde studie vindt een preventief effect van **venlafaxine** op herhal bij veralgemeende angststoornis, in tegenstelling tot de negatieve studie die vermeld werd in de Transparantiefiche^{a,12}.

- a. 268 patiënten werden ingesloten in de niet-geblindeerde onderzoeksfase waarin de optimale dosering van venlafaxine werd bereikt; 136 patiënten (50,7%) werden vervolgens gerandomiseerd naar een gecontinueerde behandeling of placebo. Na zes maanden was het herhalpercentage significant hoger in de placebogroep (53,7% vs. 9,8%).

Een overzichtartikel in Geneesmiddelenbulletin vermeldt nieuwe gegevens over de werkzaamheid van **pregabaline**. Er was sprake van een aanzienlijk placebo-effect in de afzonderlijke onderzoeken. Men kan zich afvragen of de vastgestelde extra scorevermindering van ongeveer drie punten (op een schaal van 56 punten) in vergelijking met placebo klinisch relevant is. Het enkel analyseren van de uitkomsten van patiënten die de hoogste dosering kregen, zal waarschijnlijk het effect hebben overschat¹².

- a. In 2011 is een meta-analyse van zeven onderzoeken (n=2.413) gepubliceerd waarin de werkzaamheid van pregabaline bij volwassenen met een gegeneraliseerde angststoornis werd onderzocht ongeacht de voorgaande behandeling¹². De onderzoeksduur varieerde van vier tot acht weken. . Primair eindpunt was de scorevermindering op de Hamilton-angstschaal. Voor de analyse werden alleen de gegevens van patiënten gebruikt die de hoogste dosering kregen (n=1.352). De resultaten toonden dat de effectgrootte 0,36 (0,27-0,47) was, met andere woorden een gering tot matig effect. In de afzonderlijke onderzoeken leidde een behandeling met pregabaline tot een afname van de uitgangsscore van minimaal 11,8 tot maximaal 14,5 punten, bij het gebruik van placebo was dit 8,4 tot 11,7 punten.

Toevoeging van pregabaline aan een behandeling met antidepressiva die onvoldoende werkzaam is, levert statistisch significante winst op, maar het verschil van 1,2 punten (op een schaal van 56 punten) in vergelijking met placebo is waarschijnlijk niet klinisch relevant¹².

- a. In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek uit 2012 werd pregabaline vergeleken met placebo bij patiënten bij wie een behandeling met een antidepressivum onvoldoende of niet werkzaam was. 744 patiënten werden eerst op niet-geblindeerde wijze behandeld met escitalopram, paroxetine of venlafaxine, waarbij de optimale dosis werd vastgesteld. 356 patiënten (gem. 44 jr.) bij wie de behandeling onvoldoende werkzaam was (<50% verbetering op Hamilton-angstscore, totale score ≥ 16 pt.) kregen aanvullend een behandeling met pregabaline of placebo. De Hamilton-angstscore was na acht weken significant meer afgenomen in de pregabaline- dan in de placebogroep (7,6 vs. 6,4 pt., verschil 1,2 pt.).

In 2012 verscheen een meta-analyse van placebogecontroleerde onderzoeken waarin de **bijwerkingen van pregabaline** bij verschillende aandoeningen zijn geanalyseerd¹². In totaal werden vier onderzoeken ingesloten waarin pregabaline werd toegepast bij patiënten met een veralgemeende angststoornis, één onderzoek bij patiënten met een sociale

angststoornis en 17 onderzoeken bij patiënten met epilepsie, fibromyalgie of neuropathische pijn. Bijwerkingen die in de vijf onderzoeken met angststoornissen waren genoemd, zijn duizeligheid (7,7%), coördinatiestoornis (0,7%), wazig zien (3,3%), somnolentie (10,2%), abnormale gedachten (3,5%), droge mond (5,4%), en obstipatie (3,4%).

Voorts wordt pregabaline in verband gebracht met gewichtstoename¹³, cardiale ongewenste effecten, verslaving en misbruik¹².

Specifieke fobie

Niet-medicamenteuze behandeling

In de NICE-richtlijn is een systematische review uitgevoerd over het effect van '**computerised cognitive behavioural therapy**' (CCBT) bij specifieke fobie¹⁴. De auteurs vinden alleen studies over spinnenfobie, die een klein aantal patiënten includeren en een hoog risico van bias vertonen. Op basis van de beschikbare evidentie kunnen ze CCBT niet aanbevelen bij specifieke fobie.

Sociale fobie

Niet-medicamenteuze behandeling

Online cognitieve gedragstherapie met begeleiding door een therapeut is volgens gerandomiseerd onderzoek werkzaam op korte termijn (*moderate quality of evidence*)¹⁰.

Nieuwe studies over online **aandachtstraining** kunnen de positieve resultaten van een kleine studie vermeld in de Transparantiefiche niet bevestigen (KCE).

Er is nood aan meer studies die het effect van online therapie op lange termijn en de eventuele risico's onderzoeken.

Volgens een netwerk meta-analyse vertoonden de meeste psychotherapieën bij sociale fobie een beter resultaat in vergelijking met een wachtlijst op korte termijn (gemiddeld 12 weken), maar alleen **individuele cognitieve gedragstherapie** scoorde beter dan placebotherapie (uitsluitend gebaseerd op indirecte vergelijking) en een placebo pil^{a, 15, 16}.

- a. Individuele cognitieve gedragstherapie was werkzamer dan placebo psychotherapie (SMD= -0,56; 95%-CrI -1,00 tot -0,11) en werkzamer dan een placebo pil (SMD= -0,72; 95% CrI -1,13 tot -0,30).

Volgens een netwerk meta-analyse was individuele **cognitieve gedragstherapie** bij sociale fobie op korte termijn (gemiddeld 12 weken) superieur aan **psychodynamische psychotherapie, interpersoonlijke psychotherapie, mindfulness-based en ondersteunende therapie**^{15, 16}.

- a. Individuele cognitieve gedragstherapie vs psychodynamische psychotherapie: SMD=-0,56 (95%-CrI -1,03 tot -0,11).
Individuele cognitieve gedragstherapie vs interpersoonlijke psychotherapie, *mindfulness-based* en ondersteunende therapie: SMD= -0,82 (95%-CrI -1,41 tot -0,24).

Medicamenteuze behandeling

Nieuwe meta-analyses bevestigen dat **antidepressiva** een klein tot matig effect hebben op de symptomen van sociale fobie^{a, 17}.

- a. In een meta-analyse van 15 gerandomiseerde dubbelblinde en placebogecontroleerde onderzoeken (10-24 wk., gem. 13,3 wk.) werd de werkzaamheid van SSRI's bij de behandeling van sociale angststoornissen aangetoond¹⁷. Onderzocht werden escitalopram (1 studies), fluoxetine (2 studies), fluvoxamine (3 studies), paroxetine (6 studies) en sertraline (4 studies) bij in totaal 3.361 patiënten. Een groot deel van deze onderzoeken was ook ingesloten in de Cochrane *review* van Stein et al. (zie Transparantiefiche Angststoornissen). Er werden diverse uitkomstmaten berekend. Eén daarvan was de 'Liebowitz Social Anxiety Scale' (LSAS) en de gemiddelde effectgrootte van alle middelen tezamen bedroeg 0,48 (0,39-0,57) (11 studies).
In een andere meta-analyse werden gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken ingesloten waarin behalve de bovengenoemde middelen ook venlafaxine werd onderzocht (4 studies)¹⁷. Alle antidepressiva waren statistisch significant werkzamer dan placebo.
Volgens een netwerk meta-analyse zijn IMAO's (SMD= -0,53; 95% CrI -1,06 tot -0,01), SSRI's en SNRI's (SMD= -0,44; 95% CrI -0,67 tot -0,22) werkzamer dan placebo bij sociale angststoornis^{15, 16}.

Volgens een netwerk meta-analyse is **combinatietherapie** bij sociale fobie op korte termijn (gemiddeld 12 weken) niet werkzamer dan therapie met enkel medicatie of psychotherapie^{15,}

Paniekstoornis

Niet-medicamenteuze behandeling

Online cognitieve gedragstherapie met begeleiding door een therapeut is volgens gerandomiseerd onderzoek werkzaam op korte termijn (*low quality of evidence*)¹⁰. Er is nood aan meer studies die het effect van online therapie op lange termijn en de eventuele risico's onderzoeken.

Een Cochrane *review* vond onvoldoende gegevens (2 RCT's bij in totaal 40 patiënten, slechts 1 RCT kon een statistisch significant verschil aantonen) om conclusies te trekken over de werkzaamheid van **repetitieve transcraniale magnetische stimulatie** bij paniekstoornis¹⁸.

Referenties

1. James AC, James G, Cowdrey FA, et al. Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD004690. DOI: 10.1002/14651858.CD004690.pub4.
2. Roy-Byrne P. Mindfulness-based group therapy for depression and anxiety in primary care. *NEJM Journal Watch* 2014, December 22. Comment on: Sundquist J, Lilja A, Palmer K, et al. Mindfulness group therapy in primary care patients with depression, anxiety and stress and adjustment disorders: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2014, Nov 27. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.150243.
3. Sundquist J, Lilja A, Palmer K, et al. Mindfulness group therapy in primary care patients with depression, anxiety and stress and adjustment disorders: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2014, Nov 27. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.150243.
4. Olthuis JV, Watt MC, Bailey K, et al. Therapist-supported Internet cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD011565. DOI: 10.1002/14651858.CD011565.
5. Roest AM, de Jonge P, Williams CD, et al. Reporting Bias in Clinical Trials Investigating the Efficacy of Second-Generation Antidepressants in the Treatment of Anxiety Disorders: A Report of 2 Meta-analyses. *JAMA Psychiatry* 2015, Mar 25. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.15.
6. McCarthy M. Publication bias skewed results of anxiety drug treatment trials, study finds. *BMJ* 2015;350:h1948. DOI: 10.1136/bmj.h1948.
7. Rédaction Prescrire. Hydroxyzine : d'autres options sont préférables. *La Revue Prescrire* 2015;35:188, Mars.
8. Brett J. Concerns about quetiapine. *Australian Prescriber* 2015;38:95-7.
9. Yager J. What factors increase risk for late-onset generalized anxiety disorder? *J Watch* 2015;April 13. Comment on: Zhang X, Norton J, Carriere I, et al. Risk factors for late-onset generalized anxiety disorder: results from a 12-year prospective cohort (the ESPRIT study). *Transl Psychiatry* 2015;5:e536. DOI: 10.1038/tp.2015.31.
10. KCE. Online psychologische behandeling van angst- en stemmingsstoornissen. 2014, October 10.

11. Kapczinski F, Lima MS, Souza JS, et al. Antidepressants for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2003, Issue 2:CD003592. DOI: 10.1002/14651858.CD003592.
12. Anonymous. De behandeling van gegeneraliseerde angststoornis bij volwassenen. *Geneesmiddelenbulletin* 2014;8:83-90, September 11.
13. Rédaction Prescrire. Prégabaline: prises de poids importantes. *Revue Prescrire* 2014;34, Novembre.
14. NICE. Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment. *NICE* 2013;54:54
15. Heimberg RG. Relative efficacy of psychological and pharmacological treatments for social anxiety disorder. *Evid Based Ment Health* 2015;18:63, May. DOI: 10.1136/eb-2014-102015.
16. Mayo-Wilson E, Dias S, Mavranzouli I, et al. Psychological and pharmacological interventions for social anxiety disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2014, September 26. DOI: 10.1016/S2215-0366(14)70329-3.
17. Anonymous. De behandeling van angststoornissen bij volwassenen. *Geneesmiddelenbulletin* 2014;48:110-6, November 11.
18. Li H, Wang J, Li C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD009083. DOI: 10.1002/14651858.CD009083.pub2.

Angst

Publicatiedatum tot 1 september 2014

Behandeling van angststoornissen algemeen

Een nieuwe studie bij 91 volwassenen met milde angststoornissen (veralgemeende angst, paniekstoornis of sociale fobie) vond dat 8 weken **zelfhulp via internet** in de vorm van mindfulness de angstsymptomen sterker verminderde dan deelname aan een discussieforum op internet (40% vs 9% responders volgens de score op de *Beck Anxiety Inventory*; effect size 0,76, 95%-BI 0,42 tot 1,09). Het effect was na zes maanden nog steeds aanwezig. Onmiddellijk na de therapie waren ook de depressieve symptomen verminderd, maar na zes maanden waren ze terug toegenomen. Mindfulness is bijzonder geschikt als eerstelijnsinterventie bij lichte stoornissen vanwege de brede toepasbaarheid^{1, 2}.

Behandeling van sociale fobie

In de update van de NICE-richtlijn wordt de voorkeur gegeven aan **cognitieve gedragstherapie** voor de behandeling van sociale fobie. Wanneer toch voor medicatie gekozen wordt, is de eerste keuze een SSRI³.

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie bij 91 vrouwen met sociale fobie (gem. leeftijd 33 jaar) leidde eenmalige intranasale toediening van **PH94B** (totale dosis 1,6 µg), een synthetisch neuroactief steroid, tot een middelmatig effect op de angstsymptomen tijdens opdrachten die sociale interactie vereisten in vergelijking met een intrasale placebo (*effect size* 0,56 tot 0,66)^{4, 5}. Meer onderzoek is nodig om de bevindingen te bevestigen.

Bij drie op vier patiënten met sociale fobie die behandeld worden met SSRI's wordt geen remissie bereikt^{6, 7}. Om na te gaan wat de beste strategie is bij deze patiënten, werd een gerandomiseerde dubbelblinde studie uitgevoerd waarbij toevoeging van clonazepam (gem. 1,5 mg/d) aan sertraline vergeleken werd met overschakeling van sertraline naar venlafaxine (gem. dosis 168 mg/d) en met voortzetten van sertraline (gem. 180 mg/d + placebo). 21% van de patiënten was na twaalf weken in remissie (primair eindpunt): 27% met de associatie sertraline+clonazepam, 19% met venlafaxine en 17% met sertraline+placebo (verschil niet statistisch significant)^a.

- a. De RCT includeerde 181 patiënten die symptomatisch bleven (*Liebowitz Social Anxiety Scale* score > 50) na tien weken behandeling met sertraline. Toevoeging van clonazepam (maximaal 3 mg/d) werd vergeleken met overschakeling van sertraline naar venlafaxine (max. 225 mg/d) en toevoeging van placebo. In totaal bereikte 21% remissie (LSAS score ≤ 30). De *response rate* lag wel hoger met de associatie sertraline + clonazepam (56%) dan met sertraline + placebo (36%, p=0,027). Er was geen verschil tussen venlafaxine (46% respons) en sertraline + placebo of sertraline + clonazepam.

Angststoornissen bij kinderen en adolescenten

Natuurlijk verloop

Uit een prospectieve studie in Australië bij 1.750 jongeren blijkt dat minder dan de helft van de adolescenten die een eenmalige episode van angst of depressie doormaakt, als jongvolwassene nog steeds vergelijkbare problemen vertoont⁸. Adolescenten met meer dan één episode hebben wel meer kans op blijvende symptomen.

Behandeling

Studies over de behandeling van kinderen met angststoornissen zijn gewoonlijk van korte duur. Begin 2014 verschenen er twee vervolgpublishaties van de *Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study (CAMS)*, een placebogecontroleerde gerandomiseerde studie bij 488 kinderen en adolescenten die drie behandelingen onderzocht: cognitieve gedragstherapie, het SSRI sertraline, en de combinatie cognitieve gedragstherapie + sertraline. Na 12 weken bleek in de CAMS-studie de combinatietherapie duidelijk meer doeltreffend dan de afzonderlijke behandelingen, en zeker dan placebo.

De eerste vervolgpublishatie rapporteerde de resultaten van een zes maanden voortgezette onderhoudsbehandeling bij 325 kinderen die tijdens de CAMS-studie goed reageerden op de hun toegewezen therapie (de responders) en deze therapie verder kregen. Na afloop van deze zes maanden onderhoudsbehandeling werd nog steeds een ietwat groter effect gevonden van combinatietherapie (meer dan 80% respons) dan van enkel sertraline of enkel cognitieve gedragstherapie (allebei meer dan 70% respons) ^{a, 9}.

De tweede vervolgpublishatie rapporteerde de resultaten van een observationele follow-up, waarbij 59% van de initieel geïncludeerde kinderen gedurende 6 jaar kon opgevolgd worden, of ze nu al dan niet verder behandeld werden zoals in de CAMS-studie was gebeurd. De aard van de initiële behandeling had geen invloed op de uitkomst: na zes jaar was bij ongeveer de helft van de kinderen sprake van remissie, welke ook de initiële behandeling was. Wel functioneerden kinderen die initieel goed reageerden op de acute behandeling (de responders) zes jaar beter dan kinderen die initieel niet goed reageerden (de minimale responders of de non-responders) ^{b, 10, 11}.

- a. 412 kinderen uit de oorspronkelijke RCT (n=488) reageerden goed op hun therapie (sertraline, cognitieve gedragstherapie of de combinatie) en 325 van hen voltooiden de onderhoudsbehandeling van 6 maanden. Het percentage responders bedroeg meer dan 80% in de combinatiegroep en meer dan 70% na monotherapie.
- b. 288 kinderen uit de oorspronkelijke RCT (n=488) konden na zes jaar opgevolgd worden; 46,5% was op dat moment in remissie (OR=1,83; 95% BI 1,08 tot 3,09).

Preventie

In de Transparantiefiche werd niets vermeld over de preventie van angststoornissen bij kinderen. Een overzichtsartikel over de rol van preventieprogramma's op school concludeert dat, hoewel ze werkzaam gebleken zijn in kleinschalige studies (*effect size* mediaan 0,57, m.a.w. een middelmatig effect), er meer onderzoek nodig is omtrent de werkzaamheid en inpassing in de dagdagelijkse schoolcontext¹².

Ongewenste effecten

In de update van 2012 werd reeds een cohortstudie in de VS vermeld die een verband vond tussen de incidentie van hypnoticagebruik (waaronder benzodiazepines) en mortaliteit. Een cohortstudie in het Verenigd Koninkrijk met een opvolgingsduur van acht jaar stelde eveneens een verhoogde mortaliteit vast bij gebruikers van benzodiazepines, *Z-drugs* of andere hypnotica en sedativa (geen barbituraten). In tegenstelling tot de studie in de VS hield deze studie wel rekening met psychiatrische diagnoses en het gebruik van andere medicatie in de analyse. Na correctie voor *confounders* hadden patiënten die hypnotica of sedativa voorgeschreven kregen, dubbel zoveel kans om te overlijden in de periode van opvolging^{a,13}. Zoals bij elke niet-gerandomiseerde studie kan bias vanwege *confounding* nooit volledig uitgesloten worden.

- a. 34.727 patiënten (16+) uit 273 eerstelijnspraktijken in de UK die voor het eerst een voorschrift voor anxiolytica of hypnotica (benzodiazepines 64%, *Z-drugs* 23%, andere (melatonine, hydroxyzine, ..., met uitzondering van barbituraten) 13%) kregen, werden vergeleken met 69.418 patiënten die geen voorschriften voor deze medicatie kregen en die gematcht waren voor leeftijd, geslacht en praktijk. De opvolgingsduur bedroeg gemiddeld 7,6 jaar (range 0,1 tot 13,4 jaar). Enkel de overlijdens vanaf het tweede jaar na rekrutering werden opgenomen in de analyse om overlijdens vanwege terminale aandoeningen uit te sluiten. Lichamelijke en psychiatrische comorbiditeit en gebruik van andere geneesmiddelen kwamen vaker voor in de groep patiënten die hypnotica of anxiolytica voorgeschreven kreeg. De *hazard ratio* van mortaliteit over de totale opvolgingsperiode bedroeg 3,32 (95% BI 3,19 tot 3,45) na correctie voor *confounders* (leeftijd, geslacht, slaapstoornis, angststoornis, andere psychiatrische aandoeningen, medische aandoeningen, voorschriften voor andere geneesmiddelen, roken en alcoholgebruik). Voor de drie geneesmiddelenklassen kon de analyse een positief verband en een dosis-responsrelatie aantonen.

Het Australisch agentschap voor geneesmiddelen heeft 31 meldingen ontvangen van serotoninesyndroom bij gebruik van **duloxetine**¹⁴. In 21 gevallen was duloxetine (dosis 30 tot 120 mg/d) het enige oorzakelijk geneesmiddel. Het serotoninesyndroom kenmerkt zich door veranderd bewustzijn, autonome stoornissen (tachycardie, zweten) en neuromusculaire stoornissen (hyperreflexie, tremor). Duloxetine moet vermeden worden bij patiënten met leverlijden, en bij patiënten met ernstig nierfalen (creatinineklaring < 30mL/min) is een lagere dosis aangewezen.

Referenties

1. Roy-Byrne P. Internet-delivered mindfulness treatment for anxiety disorders. NEJM Journal Watch 2014, January 15. Comment on: Boettcher J, Astrom V, Pahlsson D, et

- al. Internet-based mindfulness treatment for anxiety disorders: a randomized controlled trial. *Behav Ther* 2014;45:241-53, Mar. DOI: 10.1016/j.beth.2013.11.003.
2. Boettcher J, Astrom V, Pahlsson D, et al. Internet-based mindfulness treatment for anxiety disorders: a randomized controlled trial. *Behav Ther* 2014;45:241-53, Mar. DOI: 10.1016/j.beth.2013.11.003.
3. Social anxiety disorder. NICE 2013;54, July.
4. Yager J. Intranasal Pherines for social anxiety disorder? *NEJM Journal Watch* 2014, Apr 18.
5. Liebowitz MR, Salman E, Nicolini H, et al. Effect of an acute intranasal aerosol dose of PH94B on social and performance anxiety in women with social anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2014;171:675-82, Jun 1. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.12101342.
6. Pollack MH, Van Ameringen M, Simon NM, et al. A double-blind randomized controlled trial of augmentation and switch strategies for refractory social anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2014;171:44-53, Jan 1. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12101353.
7. Yager J. Next steps for patients with social anxiety disorders who don't respond to pharmacotherapy. *J Watch* 2014, January 9. Comment on: Pollack MH, Van Ameringen M, Simon NM, et al. A double-blind randomized controlled trial of augmentation and switch strategies for refractory social anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2014;171:44-53, Jan 1. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12101353.
8. Patton GC, Coffey C, Romaniuk H, et al. The prognosis of common mental disorders in adolescents: a 14-year prospective cohort study. *The Lancet* 2014. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)62116-9.
9. Stein MT. Treatment of anxiety in children: long-term follow-up. *J Watch* 2014, April 22. Comment on: Piacentini J, Bennett S, Compton SN, et al. 24- and 36-week outcomes for the Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study (CAMS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:297-310, Mar. DOI: 10.1016/j.jaac.2013.11.010.
10. Geller B. Long-term outcome in children with anxiety disorders. *Journal Watch Psychiatry* 2015, February 20. Comment on: Ginsburg GS, Becker EM, Keeton CP, et al. Naturalistic Follow-up of Youths Treated for Pediatric Anxiety Disorders. *JAMA Network* 2014. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.418610.1001/jamapsychiatry.2013.4186.
11. Ginsburg GS, Becker EM, Keeton CP, et al. Naturalistic Follow-up of Youths Treated for Pediatric Anxiety Disorders. *JAMA Network* 2014. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.4186.
12. Stallard P. School-based interventions for depression and anxiety in children and adolescents. *Evid Based Ment Health* 2013;16:60-1, Aug. DOI: 10.1136/eb-2013-101242.
13. Weich S, Pearce HL, Croft P, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ* 2014;348:g1996. DOI: 10.1136/bmj.g1996.
14. Duloxetine and serotonin syndrome. *Australian Prescriber* 2013;36, December.

Angst

Zoekdatum tot 1 september 2013

Nieuwe gegevens over behandeling van veralgemeende angststoornis

Een gerandomiseerde studie bij 73 ouderen met veralgemeende angststoornis, vond dat zowel escitalopram als cognitieve gedragstherapie het risico van herval binnen de 44 weken verminderden^{a,1,2}.

- a. De patiënten (n=73, gem. leeftijd 70j) kregen 12 weken open-label escitalopram in de acute behandelingsfase en werden daarna gerandomiseerd over vier groepen:
- escitalopram + cognitieve gedragstherapie (16w); daarna escitalopram (28w)
 - escitalopram (16w); daarna escitalopram (28w)
 - escitalopram + cognitieve gedragstherapie (16w); daarna placebo (28w)
 - escitalopram (16w); daarna placebo (28w)

Het voortzetten van de behandeling met escitalopram in de onderhoudsfase gaf minder herval dan het overschakelen op placebo (2,7% vs. 46,1%; $p < 0,001$). Patiënten in de placebogroep die voordien cognitieve gedragstherapie + escitalopram gekregen hadden, vertoonden minder herval dan patiënten die enkel escitalopram gekregen hadden (25% vs. 66,4%; $p = 0,009$). Het verschil in hervalrisico tussen patiënten die gedurende de hele studie escitalopram kregen zonder cognitieve gedragstherapie en patiënten die aanvankelijk escitalopram + cognitieve gedragstherapie kregen waarna ze overschakelden op placebo, was niet statistisch significant (5,3% vs. 25,0%; $p = 0,11$).

Nieuwe gegevens over behandeling van sociale fobie

Een gerandomiseerde studie vergeleek het effect van cognitieve gedragstherapie (CGT) met psychodynamische psychotherapie en een controlegroep bij patiënten met sociale fobie^{3,4}. De behandelingsduur bedroeg gemiddeld 38 weken. Beide therapieën gaven meer respons aan het einde van de behandeling in vergelijking met de patiënten uit de controlegroep^a. Cognitieve gedragstherapie scoorde beter dan psychodynamische psychotherapie, uitgezonderd voor het eindpunt "depressie", maar deze verschillen waren volgens de auteurs van de studie niet klinisch relevant.

- a. 495 patiënten met sociale angststoornis die geen angstmedicatie namen, werden gerandomiseerd over een groep die cognitieve gedragstherapie kreeg, een groep die psychodynamische psychotherapie kreeg, en een controlegroep op de wachtlijst. Bij 63% van de patiënten was sprake van comorbiditeit (o.a. depressie, specifieke fobie en veralgemeende angst). Er vonden maximum 25 wekelijkse therapie sessies plaats van 50 minuten. Respons werd gedefinieerd als meer dan 30% vermindering op de 'Liebowitz Social Anxiety Scale' en bedroeg 15% voor de controlegroep versus 60% voor CGT (OR = 8,63; 95%-BI 3,53 tot 21,08) en 52% voor psychodynamische psychotherapie (OR = 6,28; 95% 2,54 tot 15,54). Secundaire eindpunten waarvoor een

beter resultaat gevonden werd met CGT dan met psychodynamische psychotherapie waren de 'Liebowitz Social Anxiety Scale' (ES=0,25; 95%-BI 0,06 tot 0,44), de 'Social Phobia and Anxiety Inventory' (ES=0,33; 95%-BI 0,13 tot 0,52), en de 'Inventory of Interpersonal problems' (ES=0,29; 95%-BI 0,10 tot 0,49).

Nieuwe gegevens over behandeling van angststoornissen bij kinderen en adolescenten

Een update van een systematisch overzicht van de *Cochrane Collaboration* includeerde heel wat nieuwe studies over cognitieve gedragstherapie. De conclusie dat cognitieve gedragstherapie (CGT) werkzaam is bij kinderen en adolescenten met angststoornissen, bleef behouden^{a,5}. Over de meerwaarde van CGT op lange termijn of in vergelijking met gewone zorg was de evidentie te beperkt om conclusies te formuleren.

- a. De systematische review includeerde 41 studies bij 1.806 kinderen en adolescenten met een milde tot matige angststoornis. In de groep die CGT kreeg, vertoonde 59,4% remissie (primair eindpunt) versus 17,5% van de controlegroep op de wachtlijst (26 studies, n=1.350, OR voor geen remissie=0,13; 95%-BI 0,09 tot 0,19, p<0,0001, NNT= 6 (95%-BI 7,5 tot 4,6).

In de drie studies (n=124) die ook remissie op lange termijn (6 tot 24 maanden) rapporteerden, was het verschil met de controlegroep niet statistisch significant (OR voor geen remissie= 0,31; 95%-BI 0,09 tot 1,04, p=0,06).

Twee studies (n=88) vergeleken CGT met gewone zorg en vonden geen winst op het eindpunt remissie (OR=1,87; 95%BI 0,80 tot 4,39 p=0,15).

Nieuwe gegevens over ongewenste effecten

Twee grootschalige Scandinavische bevolkingsstudies konden geen verband aantonen tussen gebruik van SSRI's in de zwangerschap en het risico op doodgeboorte of kindermortaliteit, wanneer sociodemografische en gezondheidsgegevens van de moeder in rekening genomen werden^{6,7}.

Referenties

1. Yager J. Adding CBT to SSRIs for older patients with generalized anxiety disorder. *Journal Watch Psychiatry* June 3, 2013. Comment on: Wetherell JL, et al. Antidepressant medication augmented with cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder in older adults. *Am J Psychiatry* 2013;170:782-9
2. Wetherell JL, Petkus AJ, White KS, et al. Antidepressant medication augmented with cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder in older adults. *Am J Psychiatry* 2013;170:782-9
3. Yager J. Which Psychotherapy for social anxiety disorder? *Journal Watch Psychiatry* June 3, 2013. Comment on: Leichsenring F, et al. Psychodynamic

therapy and cognitive-behavioral therapy in social anxiety disorder: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2013 May 17; [e-pub ahead of print]

4. Leichsenring F, Salzer S, Beutel ME, et al. Psychodynamic therapy and cognitive-behavioral therapy in social anxiety disorder: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2013 May 17; [e-pub ahead of print]
5. James AC, James G, Cowdrey FA, Soler A, Choke A. Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD004690. DOI: 10.1002/14651858.CD004690.pub3
6. Bryant A. Maternal antidepressant use and perinatal mortality. *Journal Watch Women's Health* January 17, 2013. Comment on: Stephansson O, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA* 2013;309:48 (<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.153812>)
7. Budenholzer B. Use of SSRIs during pregnancy was not associated with increased risk for stillbirth or neonatal mortality. *ACP Journal Club* 2013;158: 18 June. Comment on: Jimenez-Solem E, Anderen JT, Petersen M, et al. SSRI use during pregnancy and risk of stillbirth

Aanpak van angststoornissen

Zoekdatum tot 1 september 2012

Is er nieuwe evidentie over medicamenteuze behandeling van volwassenen met veralgemeende angststoornis?

Twee nieuwe meta-analyses bevestigen de conclusies van de Cochrane-review die reeds in de vorige update van de Transparantiefiche vermeld werd: atypische antipsychotica verminderen de symptomen van veralgemeende angst op korte termijn (studieduur max. 8 weken), maar hebben geen bijkomend effect als ze toegevoegd worden aan de basisbehandeling met antidepressiva (met of zonder benzodiazepines) bij therapieresistente patiënten, en ze worden vaker stopgezet wegens ongewenste effecten¹⁻⁴.

Quetiapine is niet werkzaam dan een antidepressivum bij veralgemeende angst en is niet aan te bevelen vanwege de frequente en mogelijk ernstige ongewenste effecten^{a,1-4}.

- a. Twee RCT's vergeleken quetiapine met een SSRI: 1 RCT met paroxetine (n=435) en 1 RCT met escitalopram (n=413). Geen van beide vond een verschil voor de uitkomsten respons, remissie, en stopzetten van de behandeling¹.

Is er nieuwe evidentie over behandeling van volwassenen met fobie?

Er is geen nieuwe evidentie in de door ons geraadpleegde bronnen.

Is er nieuwe evidentie over behandeling van volwassenen met paniekstoornis?

Er is geen nieuwe evidentie in de door ons geraadpleegde bronnen.

Is er nieuwe evidentie over ongewenste effecten van antidepressiva?

Een analyse van de medicatiegegevens voor alle 19.110 inwoners van Denemarken die een hartstilstand gekregen hadden buiten het hospitaal (periode 2001-2007), toonde een verband met het opstarten van antidepressiva, vooral met citalopram en nortriptiline^{a,5}. Hoewel het observationele onderzoek opzet niet toelaat een causaal verband te leggen, blijft voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van antidepressiva bij patiënten met hartproblemen.

Een nieuwe meta-analyse, gebaseerd op individuele patiëntgegevens van placebogecontroleerde RCT's over fluoxetine in de *Archives of General Psychiatry*, kon geen significant verhoogd risico van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag bij jongeren met depressie aantonen^{b,6,7}. Er zijn wel een aantal bedenkingen bij deze

meta-analyse. De geanalyseerde gegevens waren hoofdzakelijk afkomstig van de producent van fluoxetine en het is niet duidelijk of ook niet-gepubliceerde studies werden opgenomen. De analyses hebben voornamelijk betrekking op de eerste 8 weken van behandeling omdat de gegevens over langere termijn schaars waren. De meta-analyse biedt dus geen definitief antwoord op de controverse omtrent de veiligheid van antidepressiva bij jongeren met depressie.

- a. De odds ratio bedroeg 1,23 (95% BI 1,06 tot 1,43) voor gebruik van antidepressiva in de maand voorafgaand aan de hartstilstand. Uit een analyse van de afzonderlijke producten bleek enkel een significant verhoogd risico voor citalopram (OR=1,29; 95% BI 1,02 tot 1,63) en voor nortriptyline (OR=5,14; 95% BI 2,17 tot 12,2)⁵.
- b. De meta-analyse includeerde individuele gegevens (IPD meta analyse) afkomstig van vier studies met fluoxetine bij 708 kinderen. Er werd geen significant effect gevonden van fluoxetine op de primaire uitkomst 'suïcidegedachten en gedrag', die gebaseerd was op het eerste item van de *Hamilton Depression Rating Scale* en de *Childhood Depression Rating Scale-Revised* ($p=0,17$). *Adverse events reports* over suïcidale ideaties werden niet in rekening genomen bij de analyse, waardoor het suïciderisico mogelijk onderschat werd^{6,7}.

Is er nieuwe evidentie over behandeling van kinderen met angststoornissen?

Volgens een RCT bij adolescenten met angststoornissen is cognitieve gedragstherapie via internet even werkzaam als face-to-face cognitieve gedragstherapie door een psycholoog (beide na 12 weken ongeveer 30% succes t.o.v. 4% in de controlegroep)^a. Zowel de adolescent als zijn ouders kregen therapie. Therapie via internet biedt interessante mogelijkheden in deze leeftijdsgroep omdat de meeste adolescenten geen hulp zoeken voor hun angststoornis^{8,9}.

Een placebogecontroleerde RCT bij 488 kinderen en adolescenten met veralgemeende angst, sociale fobie en/of scheidingsangst, vond significant meer remissie na 12 weken behandeling met combinatietherapie (68,3%) dan met cognitieve gedragstherapie (46,2%), sertraline (45,9%) of placebo (23,7%). In hoeverre dit effect behouden blijft op langere termijn is niet geweten¹⁰.

- a. In een RCT bij 115 adolescenten met een primaire diagnose van separatieangst (13%), sociale fobie (35%), veralgemeende angststoornis (48%) of specifieke fobie (4%), werd online cognitieve gedragstherapie (CGT) vergeleken met CGT bij een therapeut en een controlegroep op de wachtlijst. De patiënten werden gerekruteerd via advertenties en via verwijzing door artsen en andere hulpverleners in de geestelijke gezondheidszorg en waren vooral afkomstig uit de hogere sociale klasse. Beide therapieën bestonden uit wekelijkse sessies van 60 minuten, 10 voor de adolescent en 5 sessies voor hun ouders. In de online therapie werd de voortgang van de adolescent opgevolgd door een therapeut die feedback gaf per email. Resp. 1 maand en 3 maanden na de therapie werd nog een boostersessie aangeboden. Adolescenten op de wachtlijst kregen na de interventieperiode van 12 weken eveneens online therapie aangeboden. Het percentage adolescenten dat niet meer voldeed aan de diagnostische criteria van hun primaire angststoornis bedroeg na 12 weken resp. 34% in de online groep, 30% in de face-to-face groep en 4% in de controlegroep ($p=0,01$). Een jaar later bedroeg het succespercentage 68% in beide therapiegroepen (>80% follow-up). Zowel de ouders als de adolescent vonden de online therapie geloofwaardig en waren tevreden tot zeer tevreden, hoewel de ouders nog meer tevreden waren met de persoonlijke aanpak^{8,9}.

Referenties

1. Carbon M, Correll CU. Review: quetiapine monotherapy improves response and remission compared with placebo in generalised anxiety disorder. *EBMH* 2011;14:109. Comment on: LaLonde CD, Van Lieshout RJ. Treating generalized anxiety disorder with second generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:326-33.
2. CRD. LaLonde CD, Van Lieshout RJ. Treating generalized anxiety disorder with second generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *DARE* 22/01/2012
3. Azermai M, Bourgeois J. Werkzaamheid en doeltreffendheid van atypische antipsychotica bij volwassenen voor niet-geregistreerde indicaties. *Minerva* 2012;10:75-76. Comment on: Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306:1359-69.
4. Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306:1359-69.
5. Dubovsky S. A cautionary note for cardiac patients taking antidepressants. *Journal Watch Psychiatry* July 23, 2012. Comment on: Weeke P, Jensen A, Folke F. Antidepressant use and risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:72-79.
6. Devi S. Antidepressant-suicide link in children questioned. *Lancet* 2012;379:791.
7. Gibbons RD, Brown CH, Davis JM, et al. Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment. Reanalysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2012;doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.2048.
8. Newall C, Hudson JL. Online cognitive-behaviour therapy is similarly effective to clinic-based CBT for reducing adolescent anxiety. *EBMH* 2012;15:49. Comment on: Spence SH, Donovan CL, March S, et al. A randomized controlled trial of online versus clinic-based CBT for adolescent anxiety. *J Consult Clin Psychol* 2011;79:629-42.
9. Spence SH, Donovan CL, March S, et al. A randomized controlled trial of online versus clinic-based CBT for adolescent anxiety. *J Consult Clin Psychol* 2011;79:629-42.
10. Kennard B. Twelve weeks' sertraline and CBT in young people with anxiety disorders increases likelihood of no longer having the diagnosis compared with placebo or monotherapy, but residual symptoms remain. *Evid Based Ment Health* 2015;15:71. Comment on: Ginsburg GS, Kendall PC, Sakolsky D, et al. Remission after acute treatment in children and adolescents with anxiety disorders: findings from the CAMS. *J Consult Clin Psychol* 2011;79:806-13.

Aanpak van angststoornissen

(zoekdatum tot 1 september 2011)

1. Aanpak van angststoornissen bij volwassenen

1.1. Is er nieuwe evidentie over de behandeling van veralgemeende angststoornis?

Niet-medicamenteuze therapie bij veralgemeende angststoornis

Er is geen nieuwe evidentie in de door ons geraadpleegde bronnen.

Medicamenteuze therapie bij veralgemeende angststoornis

In de update van de NICE-richtlijn wordt de voorkeur gegeven aan SSRI's als medicamenteuze behandeling van veralgemeende angst en wordt gesteld dat benzodiazepines enkel nog mogen gegeven worden als kortetermijnbehandeling van crises. Het advies om benzodiazepines te vermijden voor langdurige behandeling van veralgemeende angststoornis is gebaseerd op het gekende risico van afhankelijkheid en gewenning¹.

Een netwerk-meta-analyse combineerde gegevens uit directe en indirecte vergelijkingen om een rangorde op te stellen van medicamenteuze behandelingen op het vlak van werkzaamheid en ongewenste effecten bij veralgemeende angststoornis^a. De meta-analyse concludeerde dat fluoxetine de meeste kans had om werkzaam te zijn bij deze aandoening, maar baseerde zich op zeer beperkte gegevens. In een editoriaal van de BMJ werd gewezen op het risico van 'reporting bias' (het selectief rapporteren van positieve uitkomsten) in de oorspronkelijke studies. De studies waren van korte duur (6 tot 8 weken), terwijl veralgemeende angststoornis een langdurige aandoening is. Er is nood aan meer direct vergelijkende studies³.

Antipsychotica worden soms voorgeschreven bij therapieresistente angststoornissen, terwijl ze hier niet voor geregistreerd zijn⁴. Een review van de Cochrane Collaboration over de werkzaamheid van "atypische" antipsychotica concludeerde op basis van recente studies dat quetiapine de symptomen bij patiënten met veralgemeende angststoornis kan verminderen^b. Het effect is vergelijkbaar met dat van antidepressiva, maar ongewenste effecten treden bij ruim één op drie patiënten op. De behandeling wordt vaak stopgezet omwille van ongewenste effecten zoals gewichtstoename, sedatie of extrapiramidale effecten. Er zijn te weinig gegevens om uitspraak te doen over de werkzaamheid van olanzapine en risperidon bij veralgemeende angststoornis. Toevoeging van quetiapine, olanzapine of risperidon aan een behandeling met antidepressiva geeft geen voordeel.

Een review van de Cochrane Collaboration over de werkzaamheid van hydroxyzine concludeerde dat dit product werkzamer is dan placebo, maar dat een definitieve conclusie niet mogelijk is vanwege de beperkingen in de beschikbare studies^c.

a. Van de 46 RCT's die geïncludeerd werden, rapporteerden er 27 geschikte gegevens om opgenomen te worden in de meta-analyse. Negen verschillende producten werden

onderzocht (duloxetine, escitalopram, fluoxetine, lorazepam, paroxetine, pregabaline, sertraline, tiagabine, en venlafaxine). Zes studies maakten een directe vergelijking tussen producten, de overige studies waren placebo-gecontroleerd. De primaire uitkomsten van de meta-analyse waren respons (ten minste 50% verbetering op de Hamilton Anxiety Scale) en remissie (score ≤ 7 op de Hamilton Anxiety Scale). Fluoxetine was het beste product op het vlak van respons (63% kans dat dit het meest werkzame product is) en remissie (61% kans). De data over fluoxetine waren echter afkomstig uit slechts 1 studie met 33 patiënten. Sertraline was het beste product op het vlak van tolerantie (49% kans). Ook met sertraline waren er weinig studies (2 placebo-gecontroleerd en 1 vergelijking met paroxetine) beschikbaar^{2,3}.

- b. Zeven RCT's onderzochten het effect van quetiapine (dosis tussen 25 en 400 mg/d, studieduur maximum 18 weken)⁵. Er was meer kans op respons en remissie (zoals gedefinieerd in de oorspronkelijke studies) met quetiapine dan met placebo (respons OR=2,21; 95% BI 1,10 tot 4,45; remissie OR=1,83; 95% BI 1,07 tot 3,12; 4 studies, n=2.262) maar ook meer kans op uitval wegens ongewenste effecten in de kortetermijnstudies. 37% van de patiënten stopten de behandeling met quetiapine vs 5% met placebo (OR=3,76; 95% BI 2,94 tot 5,34). De enige studie die quetiapine onderzocht op lange termijn (tot 52 weken), vond geen verhoogde uitval vanwege ongewenste effecten (n=433, OR=0,62; 95% BI 0,20 tot 1,92). Quetiapine gaf meer extrapyramidale effecten maar de absolute frequentie was laag (4,4% vs. 2,5% met placebo). Twee RCT's (n=858) vergeleken quetiapine in monotherapie met antidepressiva in monotherapie en vonden geen verschil op het vlak van respons of remissie. Toevoeging van quetiapine aan een behandeling met antidepressiva werd onderzocht in 1 kleine studie met 22 patiënten en kon geen significante winst aantonen. Twee kleine studies onderzochten olanzapine in monotherapie of in toevoeging aan antidepressiva (n=36, dosis tussen 5 en 20 mg/d) en twee studies (n=457) toevoeging van risperidon (dosis tussen 0,25 en 2 mg/d) aan een behandeling met antidepressiva. Geen van deze studies kon een significant effect aantonen⁵.
- c. De Cochrane-review includeerde vijf RCT's met in totaal 884 patiënten. Hydroxyzine gaf meer kans op respons dan placebo (OR voor gebrek aan respons= 0,30; 95% BI 0,15 tot 0,58; 4 studies met 417 patiënten). Het aantal patiënten met ongewenste effecten was niet significant verschillend, hoewel er een trend was in het voordeel van placebo (OR=1,49; 95% BI 0,92 tot 2,40; 4 studies met 584 patiënten)⁶.

Is er nieuwe evidentie over de behandeling van sociale fobie?

Een review van de Cochrane Collaboration over de werkzaamheid van atypische antipsychotica bij sociale fobie vond slechts twee kleine placebo-gecontroleerde studies bij in totaal 27 patiënten die geen significante winst voor quetiapine of olanzapine konden aantonen⁷.

Is er nieuwe evidentie over de behandeling van paniekstoornis?

Een niet-blinde, gerandomiseerde studie suggereert dat bij paniekstoornissen het combineren van cognitieve gedragstherapie met antidepressiva op langere termijn geen voordelen biedt ten opzichte van één van beide benaderingen^a. De strenge criteria in deze studie maakten dat één op drie patiënten als 'dropout' beschouwd werd^d. Omdat er geen intention-to-treat analyse uitgevoerd werd en de evaluatie niet geblindeerd gebeurde, zijn de resultaten mogelijk vertekend.

- a. 150 volwassenen met paniekstoornis werden at random verdeeld over cognitieve gedragstherapie (CGT, 21 sessies van 50 minuten verspreid over 1 jaar), behandeling met een SSRI (product vrij te kiezen door de arts, 12 raadplegingen met voorschrift gedurende 9 maanden gevolgd door 3 maanden afbouw), of de combinatie van beide^{8,9}. De patiënten werden tot een jaar na het einde van de behandeling opgevolgd. De primaire

uitkomsten waren de scores op de 'Hamilton Anxiety Rating Scale' en de 'Panic Appraisal Inventory'. Na 9 maanden behandeling waren alle groepen significant verbeterd, maar de SSRI-groep en de combinatiegroep vertoonde meer verbetering dan de CGT groep. Aan het einde van de behandeling waren er geen verschillen meer tussen de drie groepen. In alle groepen bleef de verbetering tot een jaar na het voltooien van de behandeling behouden.

Slechts 55% van de patiënten werd beschouwd als een 'completer'. De criteria hiervoor waren strenger in vergelijking met andere studies: de patiënt moest minstens 15 van de 21 CGT sessies gevolgd hebben en/of 8 van de 12 SSRI-raadplegingen. De analyse gebeurde enkel voor de 'completers' en 'dropouts' afzonderlijk en niet voor de totale studiegroep^{8,9}.

Is er nieuwe evidentie over ongewenste effecten?

Studies over de relatie tussen antidepressivagebruik en het risico van cardiovasculaire aandoeningen leveren tegenstrijdige bevindingen op. Een nieuwe prospectieve studie in de algemene bevolking vond een significant hoger risico van cardiovasculaire gebeurtenissen (cardiovasculair overlijden, myocard infarct, hartoperaties, CVA en hartfalen) na gebruik van TCA's (HR=1,35, 95% BI 1,03 tot 1,77) maar niet na gebruik van SSRI's (HR=1,11; 95% BI 0,77 tot 1,60) in een opvolgingsperiode van 8 jaar en na correctie voor andere potentieel beïnvloedende factoren^{a,11}.

In Frankrijk zijn er verschillende meldingen van alopecia na inname van antidepressiva van de tweede of derde generatie¹².

Een case-control studie in Denemarken vond 50% meer risico van een peptisch ulcus na gebruik van SSRI's¹³.

Een farmacovigilantiestudie in Frankrijk suggereerde dat inname van SSRI tijdens de zwangerschap aanleiding kan geven tot een verhoogde bloeddruk. Regelmatige opvolging van de bloeddruk bij zwangere vrouwen die SSRI gebruiken is wenselijk¹⁴.

Een systematische review van studies over de ongewenste effecten van antidepressivagebruik tijdens de zwangerschap, concludeerde dat interpretatie moeilijk is vanwege de beperkingen in hun onderzoeksopzet. Er is nood aan grootschalige prospectieve studies die de kinderen langere tijd na de geboorte opvolgen, om meer inzicht te krijgen in de mogelijke gevolgen van antidepressivagebruik tijdens de zwangerschap¹⁵.

Grootschalig observationeel onderzoek in Finland vond geen algemeen verhoogd risico van congenitale afwijkingen bij kinderen waarvan de moeder blootgesteld werd aan SSRI in de maand voorafgaand aan of het eerste trimester van de zwangerschap. Er werden enkele significante associaties vastgesteld in subgroepanalyses per product en per afwijking, maar misvormingen kwamen zelden voor^b. Het zorgvuldig afwegen van de voor- en nadelen van de behandeling van een zwangere vrouw met een SSRI blijft nodig¹⁶.

- a. In deze prospectieve cohort studie werden 14.784 volwassenen (gemiddeld 52,4 jaar, 43,9% mannen) zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen uit de Scottish Health Surveys onderzocht. 4,9% van de studiebevolking gebruikte antidepressiva. In de opvolgingsperiode van 8 jaar waren er 1.434 cardiovasculaire 'events'¹⁰.
- b. De data van 6.976 pasgeborenen blootgesteld aan SSRI werden vergeleken met die van 628.607 niet-blootgestelde pasgeborenen. In afzonderlijke analyses werd een significant verhoogd risico gevonden van cardiovasculaire anomalie (2,04% vs. 1,29%) en van ventriculaire septumdefecten (1,43% vs. 0,87%) bij inname van fluoxetine, van "right ventricular outflow defects" (0,31% vs. 0,07%) bij inname van paroxetine, en van neurale buisdefecten bij inname van citalopram (0,29% vs. 0,09%)¹⁶.

Aanpak van angststoornissen bij kinderen en adolescenten

Enkele kleine studies hebben aangetoond dat angststoornissen bij kleuters kunnen verdwijnen wanneer hun ouders niet-medicamenteuze therapie volgen^{17,18}. Minstens de helft van de kleuters van wie de ouders therapie kregen, is na afloop vrij van hun angststoornis, in vergelijking met één op zes kinderen van de ouders die geen therapie kregen^a. De winst blijft ten minste één jaar behouden. De veralgemeenbaarheid van de studieresultaten naar de algemene praktijkpopulatie dient verder onderzocht¹⁸.

- a. In een RCT bij 64 kinderen tussen 4 en 7 jaar met een angststoornis (77% had meer dan 1 angststoornis; 73% had ten minste één ouder met een voorgeschiedenis van angststoornis) werden 20 sessies cognitieve gedragstherapie (CGT) met de ouder en het kind (13 sessies) en enkel met de ouder (7 sessies) verspreid over 6 maanden, vergeleken met een controlegroep die geen behandeling kreeg. Volgens een intention-to-treat analyse bedroeg het aantal responders (angststoornis sterk tot zeer sterk verbeterd) 59% na CGT vs. 30% in de controlegroep. Bij 50% van de kinderen uit de CGT groep vs. bij 17% uit de controlegroep was er geen sprake meer van een angststoornis aan het einde van de behandeling. De interventiegroep werd verder opgevolgd in een open-label studie gedurende één jaar (85% follow-up), waaruit bleek dat het effect behouden bleef. In deze studie werden wel voornamelijk hoogopgeleide ouders geïncludeerd¹⁷.
In een andere RCT werden de ouders van 74 jonge kinderen (leeftijd 3 tot 9 jaar) met een angststoornis at random toegewezen aan oudertraining of passieve monitoring. De oudertraining bestond uit 10 wekelijkse sessies in kleine groepen waarbij het doel was het kind een warme en voorspelbare thuisomgeving aan te bieden en de angstsymptomen aan te pakken d.m.v. vaardigheden uit de cognitieve gedragstherapie. De kinderen werden 12 maanden opgevolgd. In de interventiegroep was 57% van de kinderen vrij van de primaire angststoornis in vergelijking met 15% in de controlegroep ($p < 0,001$); 32% was vrij van alle angststoornissen in vergelijking met 6% in de controlegroep ($p < 0,05$). Na 12 maanden was het verschil tussen interventie- en controlegroep nog steeds significant (54% vs. 24% vrij van de primaire angststoornis; 46% vs. 9% vrij van alle angststoornissen)¹⁸.

Referenties

1. NICE. Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults. NICE clinical guideline 113, January 2011.
2. Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d1199 doi:10.1136/bmj.d1199
3. Furukawa TA. Drug treatment for generalised anxiety disorder. More head to head trials are needed to confirm apparent differences in effectiveness. *BMJ* 2011;342:608-9.
4. Frazier JA. Review: limited evidence for use of second-generation antipsychotics in anxiety disorders. *Evidence-Based Mental Health* 2011;14:76. Comment on: Depping AM, Komossa K, Kissling W, et al. Second-generation antipsychotics for anxiety disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD008120. DOI: 10.1002/14651858.CD008120.pub2.
5. Depping AM, Komossa K, Kissling W, et al. Second-generation antipsychotics for anxiety disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD008120. DOI: 10.1002/14651858.CD008120.pub2.

6. Guaiana G, Barbui C, Cipriani A. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD006815. DOI: 10.1002/14651858.CD006815.pub2.
7. Depping AM, Komossa K, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for anxiety disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD008120. DOI: 10.1002/14651858.CD008120.pub2.
8. Schuurmans J. CBT, SSRI or both are similarly effective for panic disorder 1-year post-treatment. *Evid Based Ment Health* 2010;13:125. Comment on: van Apeldoorn FJ, Timmerman ME, Mersch PP, et al. A randomized trial of cognitive-behavioral therapy of selective serotonin reuptake inhibitor or both combined for panic disorder with or without agoraphobia: treatment results through 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 2010;71:574-86.
9. van Apeldoorn FJ, Timmerman ME, Mersch PP, et al. A randomized trial of cognitive-behavioral therapy of selective serotonin reuptake inhibitor or both combined for panic disorder with or without agoraphobia: treatment results through 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 2010;71:574-86.
10. Hamer M, Batty GD, Seldenrijk A, Kivimaki M. Antidepressant medication use and future risk of cardiovascular disease: the Scottish Health Survey. *Eur Heart J* 2011;32:437-42.
11. Roy-Byrne P. Unique cardiovascular risks of tricyclic antidepressants. *Journal Watch Psychiatry* January 10, 2011. Comment on: Hamer M, Batty GD, Seldenrijk A, Kivimaki M. Antidepressant medication use and future risk of cardiovascular disease: the Scottish Health Survey. *Eur Heart J* 2011;32:437-42.
12. Rédaction Prescrire. Antidépresseurs IRS et apparentés: alopécies. *La Revue Prescrire* 2010;30:829.
13. Bjorkman DJ. Selective serotonin reuptake inhibitors and peptic ulcers. *Journal Watch Gastroenterology* January 7, 2011. Comment on: Dall M et al. There is an association between selective serotonin reuptake inhibitor use and uncomplicated peptic ulcers: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1383.
14. Rédaction Prescrire. Antidépresseurs IRS: hypertension artérielle chez la femme enceinte? *La Revue Prescrire* 2010;30:829.
15. Lewis AJ, Galbally M. Review: adverse effects of antidepressants use during pregnancy. *Evidence-Based Mental Health* 2011;14:40. Commentary on: Udechuku A, Nguyen T, Hill R, et al. Antidepressants in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:978-96.
16. Cowley D. First-trimester SSRI exposure and congenital anomalies. *J Watch Psychiatry* July 18, 2011. Comment on: Malm H et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol* 2011;118:111.
17. Dodd HF, Hudson JL. Parent-child CBT reduces anxiety disorders among children aged 4-7 years. *Evidence-Based Mental Health* 2011;14:18. Commentary on: Hirshfeld-Becker DR, Masek B, Henen A, et al. Cognitive behavioral therapy for 4- to 7-year-old children with anxiety disorders: a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2010;78:498-510.
18. Merry SN. 'Timid to Tiger' group parenting training reduces anxiety diagnoses in 3-9-year-olds. *Evid Based Ment Health* 2011;14:74. Comment on: Cartwright-Hatton S, McNally D, Field AP, et al. A new parenting-based group intervention for young anxious children: results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:242-51.e6.

Update angststoornissen najaar 2010

(Zoekdatum tot 1 september 2010)

1. Aanpak van angststoornissen bij volwassenen

1.1. Veralgemeende angststoornis

Niet-medicamenteuze therapie bij veralgemeende angststoornis

Na een intensief, flexibel begeleidingsprogramma (CALM) voor de behandeling van angststoornissen (paniekstoornis, veralgemeende angststoornis, sociale fobie of PTSS) vertonen meer patiënten een verbetering van hun angstsymptomen (gemeten met de 12-item Brief Symptom Inventory-schaal) t.o.v. patiënten die met gangbare zorg ('usual care') behandeld werden^a. Voor elke vijf patiënten die behandeld worden met het interventieprogramma, treedt er bij één patiënt extra een respons/remissie op in vergelijking met gangbare zorg¹. Toepassing van het volledige begeleidingsprogramma lijkt momenteel niet haalbaar in de huisartspraktijk, sommige onderdelen misschien wel².

- a. In een grootschalige RCT uitgevoerd in Amerikaanse eerstelijnsklinieken werden 1.004 patiënten met paniekstoornis, veralgemeende angststoornis, sociale fobie of PTSS gerandomiseerd naar een groep waar enkel de gangbare zorg aangeboden werd (medicatie, counseling en eventueel verwijzing naar een geestelijke gezondheidswerker) of naar een interventiegroep waar gedurende 3 tot 12 maanden een intensief begeleidingsprogramma (CALM: Coordinated Anxiety Learning and Management) aangeboden werd. Voor de uitvoering van het programma werden de begeleiders (verpleegkundigen, sociale werkers,...) gedurende zes halve dagen getraind. Bij de start van de studie en na 6, 12 en 18 maanden werden de scores op de 12-item Brief Symptom Inventory-schaal (BSI-12) van de patiënten in beide groepen vergeleken. Respons werd gedefinieerd als 50% reductie op de BSI of remissie; remissie werd gedefinieerd als een totaalscore < 6 op de BSI. Na 12 maanden waren er 64% responders in de interventiegroep versus 45% in de controlegroep, resp. 51% versus 33% patiënten in remissie. De NNT na 12 maanden bedroeg 5 (95% BI 4 tot 7) voor respons en 5 (95% BI 4 tot 7) voor remissie¹.

Medicamenteuze therapie bij veralgemeende angststoornis

Pregabaline, hydroxyzine, venlafaxine, benzodiazepines, SSRI hebben volgens een meta-analyse een matig effect bij veralgemeende angst (studieduur 4 – 24 weken)^a. Voor buspiron is het effect niet significant³. Buspiron werd in februari 2010 uit de handel genomen in België⁴.

- a. Een meta-analyse includeerde 21 placebogecontroleerde RCT's (n = 5.935) uit de periode 1987 – 2003. Als effectmaat werd de verandering in score tussen de basismeting en de meting op het einde van de behandeling op de Hamilton Rating Scale for Anxiety (Ham-A) gebruikt. De studieduur varieerde van 4 tot 24 weken (15 studies ≤ 8 weken). Voor alle producten werd een matig effect gevonden: pregabaline ES (Effect Size) = 0,50, hydroxyzine ES = 0,45, venlafaxine met vertraagde vrijstelling ES = 0,42, benzodiazepines ES = 0,38, SSRI ES = 0,36 (voor alle waarden p<0,0001). Voor buspiron was het effect niet significant³.

1.2. Specifieke of sociale fobie

Niet-medicamenteuze therapie

Zie veralgemeende angststoornis **Medicamenteuze therapie**

Fenelzine vs. niet-medicamenteuze therapie

Na 12 weken behandeling voor sociale angststoornis hadden 33,3% van de patiënten in een placebogroep, 47,1% van de patiënten die cognitieve gedragstherapie in groep volgden, 54,3% van de patiënten in een groep behandeld met fenelzine en 71,9% van de patiënten die met de combinatie behandeld werden, een positieve respons (gedefinieerd als een score van 1 of 2 op de CGI-I, $p < 0,01$ voor vergelijking met placebo)^a.

- a. 128 patiënten met een sociale angststoornis werden in een RCT ad random aan vier groepen toegewezen: een placebogroep, een groep onder fenelzine (gem. dosis: 65,9 mg/dag), een groep die cognitieve gedragstherapie in groep (GCBT) volgde, en een groep die met de combinatie van GCBT en fenelzine (gem. dosis: 62,0 mg) behandeld werd. Na 12 weken behandeling vertoonde de groep met de combinatiebehandeling de sterkste verbetering op de Liebowitz Social Anxiety Scale, gevolgd door de fenelzinegroep ($p = 0,001$ voor beide, in vergelijking met placebo)⁵. De resultaten na een onderhoudsbehandeling van nog eens 12 weken kunnen niet geïnterpreteerd worden wegens onduidelijkheid over de selectie van de patiënten voor deze behandeling⁵.

1.3. Paniekstoornis

Niet-medicamenteuze therapie

Zie veralgemeende angststoornis

Medicamenteuze therapie

Er is geen nieuwe informatie gevonden over medicamenteuze therapie bij paniekstoornis in de geraadpleegde bronnen.

2. Aanpak van angststoornissen bij kinderen en adolescenten

Niet-medicamenteuze therapie

Na tien groepssessies cognitieve gedragstherapie met het "Cool Kids Program" zijn meer kinderen in remissie dan na tien groepssessies niet-specifieke ondersteunende therapie (69 vs. 46%)^a. Groepstherapie biedt mogelijkheden voor sociale interactie en kan kosteneffectiever zijn dan individuele therapie⁷.

- a. 112 kinderen (57% jongens) tussen 7 en 16 jaar oud met een angststoornis volgens de DSM-IV, werden in leeftijdsgroepen ingedeeld die vervolgens ad random aangeduid werden om tien wekelijkse zittingen van cognitieve gedragstherapie (CBT) te ontvangen of om gedurende tien weken een groepsprogramma met ondersteuning en aandacht (Group Support and Attention, GSA) te ondergaan. CSR (Clinical Severity Rating) scores werden bepaald vóór aanvang van de therapie, na de therapie en na een follow-up periode van 3 maanden, waarbij een CSR < 4 beschouwd werd als remissie. Bij follow-up was een grotere proportie van de kinderen die CBT ontvingen, in remissie dan in de controlegroepen (68,7% van de CBT-kinderen vs 45,5% van de GSA-kinderen, met $p < 0,05$), voor wat hun belangrijkste angstprobleem betreft. Bij beoordeling voor alle angstproblemen

waren zowel na de therapie als na drie maanden follow-up meer kinderen in de CBT-groepen in remissie dan in de GSA-groepen (33,3% van de CBT- kinderen vs. 15,9% van de GSA –kinderen, resp. 49% vs. 29,6%, beide met een $p < 0,05$)⁷. De auteurs vermeldden alleen de resultaten van kinderen die de behandeling afwerkten (15% drop-out)⁸.

3. Ongewenste effecten

Een Deense studie stelt een verhoogd risico op een atriaal septum defect bij de pasgeborene vast bij gebruik van citalopram of sertraline tijdens het eerste trimester van de zwangerschap^a. Hoewel het absolute risicoverschil tussen blootgestelde en niet-blootgestelde moeders klein is (0,9% vs. 0,5%), blijft zorgvuldig afwegen van voor- en nadelen van de behandeling van een zwangere vrouw met een SSRI noodzakelijk^{12,13}. Een commentaar in BMJ wijst op eerdere studies over het gebruik van SSRI tijdens de zwangerschap, die een twee- tot drievoudig verhoogd risico op anencefalie, omphalocele, craniosynostose of rechter ventriculaire outflow-defecten vaststelden. Vermoedelijk heeft de studie van Pedersen te weinig power om deze minder frequente afwijkingen op te sporen¹⁴.

Een analyse van 5 cohortstudies in Drug Safety Update vindt een niet-significant risico van 1,43 (95% BI 0,83 tot 2,47) voor congenitale hartafwijkingen bij gebruik van fluoxetine tijdens de zwangerschap. Het absoluut risico is lichtjes gestegen maar blijft beneden de 2/100 zwangerschappen, bij een achtergrondrisico voor congenitale hartafwijkingen van ongeveer 1/100¹⁵.

- a. Een grote Deense observationele studie (n=493.113 levendgeboren kinderen geboren tussen 1996 en 2003) onderzocht het verband tussen afgehaalde SSRI-voorschriften door zwangere vrouwen en het voorkomen van septale hartafwijkingen bij hun pasgeborenen. Bij vrouwen die een SSRI-voorschrift afhaalden 28 dagen vóór tot 112 dagen na het begin van de zwangerschap, was er een verhoogd risico op een atriaal septum defect bij hun pasgeborene, met een OR van 2,52 (95% BI 1,04-6,10) voor citalopram en een OR van 3,25 (95% BI 1,21-8,75) voor sertraline. Voor fluoxetine en paroxetine waren de resultaten niet-significant. Afhalen van een voorschrift van meer dan één type SSRI was geassocieerd met een OR van 4,70 (95% BI 1,74-12,7). De data werden gecorrigeerd voor leeftijd van de moeder, tijdsperiode, burgerlijke staat, inkomen en rookgedrag. Verder onderzoek is noodzakelijk om uit te wijzen of het om een klasse-effect gaat dan wel of er risico's verbonden zijn aan individuele SSRI's¹¹.

Een meta-analyse stelt een leeftijdsgebonden risico van suïcidegedachten en suïcidaal gedrag vast tijdens behandeling met verschillende types antidepressiva voor psychiatrische aandoeningen^a. In vergelijking met placebo is het risico verhoogd bij jong volwassenen (<25 j), net als bij kinderen en adolescenten. In de leeftijdsgroep 25-64 jaar lijkt het netto-effect neutraal, terwijl het risico in de leeftijdsgroep >65 jaar verlaagd is⁹. Bij interpretatie van de onderzoeksresultaten moet men rekening houden met het feit dat ernstig zieke patiënten met actieve suicidaliteit meestal geëxcludeerd worden. Bovendien is verdere nuancering van het begrip 'suïcidaliteit' en vergelijking tussen individuele antidepressiva noodzakelijk¹⁰.

- a. Een meta-analyse (372 RCT's, 99.231 patiënten) onderzocht het risico op suïcidaal gedrag bij behandeling met antidepressiva, in vergelijking met placebo. Bij volwassenen <25j was de odds ratio voor suïcidegedachten en voor suïcidaal gedrag resp. 1,62 (niet-significant) en 2,30 (95%BI CI 1,04 tot 5,09). Bij 65-plussers bedroeg de odds ratio respectievelijk 0,37 (95% BI 0,18 tot 0,76) en 0,06 (95%CI 0,01 tot 0,58), in de leeftijdsgroep 25-64 jaar resp. 0,79 (95% BI 0,64-0,98) en 1,03 (niet-significant)⁹.

Bij postmenopauzale vrouwen is het risico van beroerte (en dan vooral op een hemorragische en een fataal aflopende beroerte) verhoogd bij gebruik van een SSRI. Het gebruik van tricyclische antidepressiva verhoogt het risico van mortaliteit in het algemeen en als gevolg van beroerte in het bijzonder¹⁷. Patiënten die antidepressiva nemen, hebben vaak bijkomende cardiovasculaire risicofactoren, waarbij diegenen bij wie de therapie faalt mogelijk nog het hoogste risico lopen¹⁸.

Tussen oktober 1997 en januari 2009 ontving het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb acht meldingen van een toename van tandcariës bij gebruik van een SSRI. De leeftijd van de gemelde patiënten varieerde van 19 tot 45 jaar. Bij alle meldingen was er sprake van een snelle verslechtering van het gebit¹⁹.

In Frankrijk werd de terugbetaling van duloxetine voor veralgemeende angst stopgezet wegens een ongunstiger risicoprofiel in vergelijking met SSRI's. Naast de ongewenste effecten eigen aan SSRI's (neurologische stoornissen, spijsverteringsproblemen en seksuele stoornissen) werden ook de dosisafhankelijke verhoging van de arteriële bloeddruk en leverfunctiestoornissen in rekening genomen bij de beslissing²⁰.

Referenties

1. Roy-Byrne P, Craske MG, Sullivan G, et al. Delivery of evidence-based treatment for multiple anxiety disorders in primary care. *JAMA* 2010;303:1921-8.
2. Schwenk TL. Treating anxiety in primary care. *Journal Watch General Medicine* May 27,2010. Comment on: Roy-Byrne P et al. Delivery of evidence-based treatment for multiple anxiety disorders in primary care. *JAMA* 2010;303:1921-8.
3. Hidalgo RB, Tupler LA, Davidson JR. An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol* 2007;21:864-72.
4. Belgisch Centrum voor Pharmacotherapeutische Informatie. Recente informatie. *Folia Pharmacotherapeutica* 2010;37:22.
5. Blanco C, Heimberg RG, Schneier FR, et al. A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:286-95.
6. Dubosky S. Don't forget about older antidepressants. *Journal Watch Psychiatry* April 5, 2010. Comment on: Blanco C, Heimberg RG, Schneier FR, et al. A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:286-95.
7. Hudson JL, Rapee RM, Deveney C, et al. Cognitive-behavioral treatment versus an active control for children and adolescents with anxiety disorders: a randomized trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:533-44.
8. Avny SB. Group CBT reduces child anxiety diagnoses compared with non-specific group support. *Evid Based Ment Health* 2010;13:18. Comment on: Hudson JL, Rapee RM, Deveney C, et al. Cognitive-behavioral treatment versus an active control for children and adolescents with anxiety disorders: a randomized trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:533-44.
9. Stone MB, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ* 2009;339:b2880.

10. Geddes JR. Risk of suicidal behaviour in adults taking antidepressants. *BMJ* 2009;339:411-12.
11. Pederson LH, Henriksen TB, Vestergaard M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ* 2009;339:b3569.
12. Bakker M. Increased risks of septal heart defects in newborns as a result of sertraline and citalopram intake during pregnancy. *Evid Based Ment Health* 2010;13:58. Comment on: Pederson LH, Henriksen TB, Vestergaard M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ* 2009;339:b3569.
13. Biggs W. Are developing hearts harmed by SSRIs? *Journal Watch Women's Health* October 1, 2009. Comment on: Pederson LH et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ* 2009 sep 23;339:b3569.
14. Chambers C. Selective serotonin reuptake inhibitors and congenital malformations. *BMJ* 2009; 339: b3525.
15. MHRA. Fluoxetine: possible small risk of congenital cardiac defects. *Drug Safety Update* 2010; 3:4.
16. Einarson A. Paroxetine use in pregnancy and increased risk of heart defects. Evaluating the evidence. *Can Fam Phys* 2010;56:767-8.
17. Smoller JW et al. Antidepressant use and risk of incident cardiovascular morbidity and mortality among postmenopausal women in the Women's Health Initiative study. *Arch Intern Med* 2009;169:2128-39.
18. O'Connor, Fiuzat M. Antidepressant use, depression, and poor cardiovascular outcomes. The chicken or the egg? *Arch Intern Med* 2009;169:2140-1.
19. Lareb. Selectieve serotonine-heropnameremmers en tandcariës. *Geneesmiddelenbulletin* 2009;43:87-8.
20. Anonymous. Duloxétine: service médical rendu 'insuffisant' dans l'anxiété généralisée. *Revue Prescrire* 2009;314:895.

Aanpak van angststoornissen

Update januari 2010 (zoekdatum tot 1 oktober 2009)

Aanpak van angststoornissen bij volwassenen

Is er nieuwe evidentie over de behandeling van veralgemeende angststoornis?

Niet-medicamenteuze therapie bij veralgemeende angststoornis

Een eenvoudige aandachtstraining op de computer kan volgens de resultaten van een kleine studie de aandacht van een patiënt voor angstopwekkende stimuli beïnvloeden en hierdoor de angst doen afnemen^a. De bevindingen zijn interessant omdat de techniek gemakkelijk toe te passen is en er een grote groep patiënten mee kan bereikt worden. Meer onderzoek is echter nodig om ze te bevestigen.

Volgens een studie in de eerste lijn bij zestigplussers met een veralgemeende angststoornis resulteert cognitieve gedragstherapie in meer effect dan telefonische ondersteuning op piekeren, depressieve symptomen en geestelijk welbevinden maar niet op de uitkomst angst^b. Vanwege de hoge opleidingsgraad van de patiënten en de expertise van de therapeuten kunnen deze bevindingen niet zonder meer generaliseerd worden⁴.

Psychodynamische psychotherapie, een ondersteunende therapie die afgeleid is uit de psychoanalyse, is volgens de resultaten van een kleine studie een waardig alternatief voor cognitieve gedragstherapie bij patiënten met veralgemeende angst. Cognitieve gedragstherapie scoort wel beter voor sommige secundaire uitkomsten, zoals piekeren en depressie^c.

- a. In de RCT (n=29) werd tweemaal in de week een aandachtstraining (of een controleprogramma) aangeboden gedurende vier weken. De patiënten keken naar een computerscherm waarop ze telkens een paar woorden te zien kregen. In twee op drie gevallen was dit een combinatie van 1 neutraal en 1 angstopwekkend woord. Onmiddellijk na het tonen van elk woordpaar, werd 1 woord vervangen door een letter die zo snel mogelijk op het toetsenbord moest ingedrukt worden. Bij de echte aandachtstraining kwam deze letter altijd in de plaats van het neutrale woord, terwijl in de controlesituatie ze afwisselend op de plaats van het neutraal en het angstopwekkende woord verscheen. In de groep die de aandachtstraining kreeg, beantwoordde na afloop van de training 50% van de patiënten niet meer aan de criteria van veralgemeende angst, ten opzichte van 13% in de controlegroep ($p < 0.03$)^{1,2}.
- b. De RCT includeerde 134 ouderen met een gemiddelde leeftijd van 67 jaar in een eerstelijnssetting. De behandeling duurde 3 maanden en bestond uit 10 sessies cognitieve gedragstherapie of tweewekelijkse telefonische contacten ter ondersteuning. Primaire uitkomsten waren de score op de Penn State Worry Questionnaire (PSWQ) die de mate van bezorgdheid naging en de score op de Generalised Anxiety Disorder Severity Scale (GADSS) die de mate van angst onderzocht. De respons aan het einde van de behandeling volgens de PSWQ (verandering van minstens 8,5 punten) bedroeg 40% vs. 22% in de controlegroep ($p = 0,02$). In de periode van opvolging (3 tot 15 maanden) was het verschil met de controlegroep niet meer statistisch significant (41,4% vs. 26,6%, $p = 0,07$). De respons volgens de GADSS (verandering van tenminste 2 punten) bedroeg 54,3% vs 48,4% na de behandeling (niet-significant) en 41,4 vs 37,5% in de periode van opvolging (niet-significant). De score op de Beck Depression Inventory en de score op de mentale component van een schaal die de levenskwaliteit beoordeelde, toonden aan het einde van de behandeling en in de periode van opvolging een beter resultaat met de cognitieve gedragstherapie dan in de controlegroep³.

- c. De RCT met geblindeerde uitkomstmeting vergeleek psychodynamische psychotherapie (30 sessies door een ervaren therapeut) met cognitieve gedragstherapie (met een focus op piekeren) bij 57 patiënten met veralgemeende angststoornis. Voor beide therapieën werd onmiddellijk na de behandeling een groot effect gevonden op de meeste uitkomsten, o.a. op de Hamilton Anxiety Rating Scale, dat behouden bleef bij de opvolging na zeven maanden (geen cijfers)⁵.

Medicamenteuze therapie bij veralgemeende angststoornis

Duloxetine, een antidepressivum van de tweede groep, heeft nu ook de indicatie veralgemeende angststoornis.

Er is geen overtuigend bewijs voor de werkzaamheid van het antidepressivum escitalopram bij zestig-plussers met een veralgemeende angststoornis^a. Escitalopram geeft vaak vermoeidheid en slaperigheid, slaapstoornissen en urinewegaandoeningen in deze populatie.

Volgens de bevindingen van één studie lijkt pregabaline werkzaam bij 65-plussers met veralgemeende angststoornis, maar de bevindingen kunnen niet veralgemeend worden naar ouderen met gelijktijdige aanwezigheid van andere angststoornissen of depressie^b.

In een kleine placebo-gecontroleerde studie kan kamille-extract bij patiënten met milde veralgemeende angst de symptomen verminderen zonder noemenswaardige ongewenste effecten^c. Meer onderzoek is nodig vooraleer kamille kan aanbevolen worden als een alternatief voor behandelingen waarvan het effect vaststaat⁸.

- a. De RCT includeerde 177 ouderen die gedurende 12 weken behandeld werden met escitalopram (startdosis 10 mg/d, evt. verhoogd tot 20 mg na 4 weken) of placebo. De uitval lag vrij hoog: 1 op 5 patiënten brak de behandeling af. Een LOCF-analyse vond een significant hogere respons met escitalopram (60%) dan met placebo (45%, $p=0,048$). Een echte intention-to-treat analyse waarbij de patiënten die uitvielen beschouwd werden als niet-responders, kon echter geen significant verschil aantonen (57% vs 45%, $p=0,11$). Vermoeidheid en slaperigheid, slaapstoornissen en 'urinary symptoms' traden vaker op met inname van escitalopram (resp. 41,1%, 14,1% en 9,4%) dan met placebo (resp. 10,9%, 2,2% en 0%)⁶.
- b. De RCT vergeleek pregabaline 150 tot 600 mg/d met placebo bij 273 patiënten van 65 jaar en ouder gedurende 8 weken. Het verschil in de gemiddelde verandering tussen pregabaline en placebo bedroeg 2 punten op een schaal met een range van 0 tot 56 ($p=0,044$). Uitval wegens ongewenste effecten trad op bij 10,7% van de pregabalinegroep vs. 9,4% van de placebogroep⁷.
- c. De RCT includeerde 57 patiënten waarvan er 49 de studie voltooiden. De startdosis was 220 mg en deze werd opgedreven tot maximaal 1100 mg. De score op de HAM-A vragenlijst was het primair eindpunt en toonde een grotere afname van de angstsymptomen met kamille-extract dan met placebo⁸.

Is er nieuwe evidentie over de behandeling van specifieke of sociale fobie?

Niet-medicamenteuze therapie bij sociale fobie

Een eenvoudige aandachtstraining op de computer kan volgens de resultaten van een kleine studie de symptomen van patiënten met sociale fobie verminderen^a. De bevindingen zijn interessant omdat de techniek gemakkelijk toe te passen is en er een grote groep patiënten mee kan bereikt worden. Meer onderzoek is echter nodig om ze te bevestigen.

- a. In de RCT ($n=36$) werd een vergelijkbaar programma toegepast als in de RCT bij patiënten met veralgemeende angststoornis (zie hoger). In de aandachtstraining werden neutrale en afkerige gezichten getoond waarbij de aandacht losgekoppeld werd van de afkerige

gezichten. Aan het einde van de training voldeed 72% van de patiënten in de interventiegroep niet meer aan de diagnostische criteria van sociale fobie in vergelijking met 11% in de controlegroep. Er vond ook een follow-up plaats na vier maanden, waaruit bleek dat het effect behouden bleef (geen cijfers)¹.

Is er nieuwe evidentie over de behandeling van paniekstoornis?

Niet-medicamenteuze therapie bij paniekstoornis

Een kleine RCT bij patiënten met een paniekstoornis vond geen verschil in effect tussen cognitieve gedragstherapie en zelfhulp via het internet^a. Een andere kleine RCT vond geen verschil in effect tussen een intensief behandelingschema en een standaardbehandelingschema voor cognitieve gedragstherapie in de periode van opvolging^b. Met het intensieve schema werd wel sneller effect bereikt: na vier weken vertoonden de patiënten gemiddeld meer verbetering dan de patiënten die het standaardbehandelingschema volgden. Bij patiënten die de nodige tijd hiervoor kunnen vrijmaken kan intensieve therapie de voorkeur hebben¹⁰.

- a. De RCT includeerde 49 patiënten. De cognitieve gedragstherapie bestond uit 10 wekelijkse, individuele sessies van 45 tot 60 minuten; zelfhulp bestond uit 10 modules (psycho-educatie, socialisatie, ademhalingsoefeningen en hyperventilatie-tests, cognitieve herstructurering, exposure en herhalpreventie en assertiviteitstraining) en werd gecombineerd met minimaal contact met een therapeut. Het aantal patiënten dat na 1 jaar niet meer voldeed aan de criteria van paniekstoornis bedroeg 92% met internettherapie vs. 88% met cognitieve gedragstherapie (niet-significant)⁹.
- b. De RCT randomiseerde 39 patiënten over een intensieve therapie (20u in de eerste week, twee 2-uursessies in de tweede week, en één 2-uursessie in de derde week), met standaardtherapie (13 wekelijkse sessies van 2 uur) en vergeleek beide groepen 3, 6 en 18 maanden na het einde van de behandeling⁹.

Benzodiazepines + psychotherapie bij paniekstoornis

Er is weinig onderzoek over de werkzaamheid van psychotherapie in combinatie met benzodiazepines bij paniekstoornis. De beschikbare studies kunnen geen superioriteit aantonen van combinatietherapie in vergelijking met monotherapie^a.

- a. Twee studies (n=166) onderzochten gedragstherapie al of niet in combinatie met een benzodiazepine (alprazolam of diazepam), en stelden geen significant verschil vast tussen beide therapieën tijdens de behandeling (RR voor respons met de combinatie 1,25, 95% BI 0,78 tot 2,03, p=0,035), aan het einde van de behandeling (RR=0,78; 95% BI 0,45 tot 1,35; p=0,37), of tijdens de follow-up (RR=0,62; 95% BI 0,36 tot 1,07; p=0,08). De enige studie (n=77) die de combinatie (cognitieve gedragstherapie en alprazolam) vergeleek met uitsluitend medicatie (alprazolam) vond evenmin een verschil in respons tijdens de behandeling (RR voor respons met de combinatie= 1,57, 95% BI 0,83 tot 2,98, p=0,17). De combinatie was randsignificant beter aan het einde van de behandeling (RR=3,39; 95% BI 1,03 tot 11,21; p=0,05), maar bij de follow-up na zeven maanden was het verschil met alprazolam niet meer significant (RR=2,31; 95% BI 0,79 tot 6,74; p=0,12)¹¹.

Aanpak van angststoornissen bij kinderen en adolescenten

Medicamenteuze therapie

Een Cochrane review over farmacotherapie bij kinderen en adolescenten met angststoornissen (veralgemeende angststoornis, sociale fobie of specifieke fobie) stelde een grotere kans op respons vast bij kortdurend gebruik van SSRI's of venlafaxine dan met placebo. De uitval wegens ongewenste effecten was beperkt

(4,9%). Een activeringssyndroom (o.a. agitatie, agressie, rusteloosheid,...) trad vaker op bij inname van antidepressiva en in enkele gevallen werd de medicatie stopgezet vanwege zelfmoordgedachten^a.

- a. 22 RCT's met in totaal 2.519 deelnemers en een duur van maximum 16 weken werden geïncludeerd. De meeste studies onderzochten het effect van SSRI's. Een afzonderlijke analyse voor kinderen met de diagnose veralgemeende angststoornis, sociale fobie of specifieke fobie vond een relatief risico op respons (sterk verbeterd op een globale beoordelingsschaal of respons volgens de definitie van de originele studie) van 2,01 (95% BI 1,59 tot 2,55, 9 studies, n=1448) met antidepressiva (fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, venlafaxine) vs. placebo¹².

Sertraline + cognitieve gedragstherapie

In een enkelblinde studie bij kinderen met angststoornissen (scheidingsangst, veralgemeende angststoornis, en/of sociale fobie) resulteert de combinatie van sertraline met cognitieve gedragstherapie na 12 weken in een hogere respons (80,7%) dan beide therapieën afzonderlijk (cognitieve gedragstherapie 59,7%; sertraline 54,9%)^a. De resultaten moeten echter met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden wegens het niet blinderen van de behandeling met cognitieve gedragstherapie en van de combinatietherapie^{13,14}. Met sertraline treden meer ongewenste effecten op en was er meer studie-uitval dan met cognitieve gedragstherapie¹⁴. Gegevens over remissie zijn niet voorhanden¹⁵.

- a. De RCT includeerde 488 kinderen met een leeftijd tussen 7 en 17 jaar (gemiddelde leeftijd 10,7 jaar, 51,4% jongens) en een diagnose van scheidingsangst (3,3%), veralgemeende angststoornis (6,8%), sociale fobie (11,3%) of een combinatie. De cognitieve gedragstherapie nam 14 sessies in beslag en sertraline werd toegediend in een startdosis van 25mg/d en geleidelijk verhoogd tot een maximum van 200 mg/d na 8 weken. De beoordelaars maar niet de kinderen werden geblindeerd voor de behandeling. Respons werd gedefinieerd als sterke tot zeer sterke verbetering volgens een algemene beoordelingsschaal. Alle therapieën resulteerden in een hogere respons dan placebo (23,7%). Met sertraline trad vaker insomnia, vermoeidheid, sedatie en rusteloosheid op dan met cognitieve gedragstherapie. Studie-uitval trad op bij 4,3% van de cognitieve-gedragstherapiegroep, bij 9,3% van de combinatiegroep, bij 17% van de sertralinegroep en bij 19,7% van de placebogroep. Er was geen verschil in optreden van zelfmoordgedachten tussen de verschillende behandelingen¹³.

Is er nieuwe evidentie over ongewenste effecten?

Er is geen nieuwe evidentie over ongewenste effecten.

Referenties

1. Shear MK. Attention training for anxiety disorders. *Journal Watch Psychiatry* April 27, 2009. Comment on: Amir N et al., *J Abnorm Psychol* 2009 Feb; 118:28 and Schmidt NB et al., *J Abnorm Psychol* 2009 Feb; 118:5.
2. Amir N, Beard C, Cobb M, Bomyea J. Attention modification program in individuals with generalized anxiety disorder. *J Abnorm Psychol* 2009;118:28-33.
3. Stanley MA, Wilson NL, Novy DM. Cognitive behavior therapy for generalized anxiety disorder among older adults in primary care. A randomized clinical trial. *JAMA* 2009;301:1460-7.

4. Roy-Byrne P. Primary-care CBT for GAD in adults older than age 60. *Journal Watch Psychiatry* April 7, 2009. Comment on: Stanley MA, Wilson NL, Novy DM. Cognitive behavior therapy for generalized anxiety disorder among older adults in primary care. A randomized clinical trial. *JAMA* 2009;301:1460-7.
5. Yager J. Which psychotherapy Works for patients with generalized anxiety disorder? *Journal Watch Psychiatry* August 3, 2009. Comment on: Leichsenring F et al. Short-term psychodynamic psychotherapy and cognitive-behavioral therapy in generalized anxiety disorder: A randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry* 2009 Jul 1; [e-pub ahead of print]. (<http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030441>)
6. Lenze EJ, Rollman BL, Shear MK, et al. Escitalopram for older adults with generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:295-303.
7. Montgomery S, Chatamra K, Pauer L, Whalen E, Baldinetti F. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry*. 2008;193:389-94.
8. Roy-Byrne P. Does chamomile calm your nerves? *Journal Watch Psychiatry* September 14, 2009. Comment on: Amsterdam JD et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:378.
9. Kumar S, Malone D. Panic Disorder. *BMJ Clin Evid* [online] 2009 [cited sept 4] <http://clinicalevidence.bmj.com>
10. Yager J. Dosing CBT for Panic Disorder: "Massed" Treatment vs. Usual Scheduling. *Journal Watch Psychiatry* September 14, 2009. Comment on: Bohni MK et al. A randomized study of massed three-week cognitive behavioural therapy schedule for panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2009 Sep; 120:187.
11. Watanabe N, Churchill R, Furukawa TA. Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD005335. DOI: 10.1002/14651858.CD005335.pub2.
12. Ipser JC, Stein DJ, Hawkrigde S, Hoppe L. Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD005170. DOI: 10.1002/14651858.CD005170.pub2.
13. Walkup JT, Albano AM, Piacentini J. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med* 2008;359:2753-66.
14. Hudson JL. Short term CBT and sertraline, alone or in combination, reduce anxiety in children and adolescents. *Evid Based Ment Health* 2009;12:88. Comment on: Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, et al. Cognitive behavioural therapy, sertraline or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med* 2008;359:2753-66.
15. Emslie GJ. Pediatric anxiety – underrecognized and undertreated. *N Engl J Med* 2008;26:2835-6.

Aanpak van angststoornissen

Update januari 2009 (zoekdatum tot 1 oktober 2008)

Aanpak van angststoornissen bij volwassenen

Is er nieuwe evidentie over de behandeling van veralgemeende angststoornis?

Antidepressiva

In de update van Clinical Evidence¹ wordt een bijkomende RCT vermeld, die het effect onderzoekt van sertraline (duur 10 weken) in een flexibele dosis bij 338 volwassenen met veralgemeende angststoornis. Meer patiënten vertoonden een respons (ten minste 50% verbetering in de score op de Hamilton-Angstschaal) met sertraline dan met placebo (59,2% vs 48,2%, $p=0,05$). De score op de CGI-schaal toonde een sterke verbetering bij 64,6% van de patiënten met sertraline vs. 54,3% met placebo ($p=0,057$). Opvallend is de grote placeborespons in deze studie.

Antipsychotica

Een systematische review vermeld in Clinical Evidence¹ zocht naar RCT's over toevoeging van antipsychotica aan andere medicatie bij patiënten met therapieresistente angststoornis. Twee RCT's waren uitgevoerd bij patiënten met veralgemeende angststoornis. In de eerste RCT werd olanzapine onderzocht bij 21 patiënten en werd een significante vermindering in de angstsymptomen vastgesteld. In de tweede RCT werd risperidon onderzocht bij 39 patiënten, maar was er niet voldoende informatie om te bepalen of de patiënten inderdaad therapieresistente angst hadden. De mogelijke grotere werkzaamheid van combinatietherapie dient zeker afgewogen te worden tegen de risico's van antipsychotica.

Is er nieuwe evidentie over de behandeling van fobie?

Antidepressiva

In een overzichtsartikel wordt de werkzaamheid van antidepressiva bij sociale fobie besproken².

Mirtazepine werd tot nog toe niet vermeld in de Transparantiefiche, en is werkzaam bij sociale fobie volgens de resultaten van een kleine studie ($n=66$) (geen verdere details in de publicatie vermeld).

Er wordt ook een RCT vermeld die pindolol (een bèta-blokker) toevoegt aan paroxetine maar geen winst vindt van de combinatie in vergelijking met enkel paroxetine (geen verdere details in de publicatie vermeld).

Benzodiazepines + antidepressiva

Over de combinatie van antidepressiva met benzodiazepines wordt in een overzichtsartikel een RCT vermeld waarin het combineren van paroxetine met clonazepam geen significante winst kan aantonen t.o.v. monotherapie met paroxetine, maar de studie had niet genoeg power om een klinisch relevant verschil aan te tonen^a. In de Transparantiefiche waren nog geen studies over combinatietherapie bij sociale fobie vermeld.

- a. In een dubbelblinde RCT bij 28 patiënten met sociale angststoornis werd de combinatie van paroxetine (flexibele dosis) met clonazepam (2x0,5 mg/d in de eerste week, gevolgd door 2x1 mg/d gedurende 9 weken) vergeleken met paroxetine+placebo gedurende 10 weken. Nadien werd clonazepam of placebo over 2 weken afgebouwd, gevolgd door verdere behandeling met paroxetine gedurende 8 weken. Er was veel studie-uitval (29% met de combinatietherapie en 36% met monotherapie) en slechts 68% van de patiënten voltooide de studie. In de intention-to-treat analyse na 10 weken waren 11/14 patiënten die de combinatietherapie kregen vs. 6/14 in de paroxetinegroep volgens een algemene beoordelingsschaal sterk tot zeer sterk verbeterd ($p=0,06$). Er was op geen enkel tijdstip een significant verschil in respons tussen beide groepen².

Is er nieuwe evidentie over de behandeling van paniekstoornis?

Er werd geen nieuwe evidentie gevonden over de behandeling van paniekstoornis.

Aanpak van angststoornissen bij kinderen en adolescenten

Niet-medicamenteuze aanpak

In de update van Clinical Evidence¹ zijn twee extra RCT's besproken over cognitieve gedragstherapie in groepen kinderen met vooral veralgemeende angst.

De eerste RCT vergeleek cognitieve gedragstherapie in groep, cognitieve gedragstherapie in groep gecombineerd met training van de ouders, en geen behandeling, bij 61 kinderen tussen 7 en 11 jaar. Beide interventies waren significant werkzamer dan geen behandeling maar de klinische relevantie van het gevonden effect is onduidelijk (verbetering volgens de beoordeling van de behandelende arts, $p=0,03$; geen informatie over andere uitkomsten)¹.

De tweede RCT bij 100 kinderen tussen 6 en 12 jaar vergeleek drie methoden van ondersteuning (telefonische ondersteuning op initiatief van de therapeut, e-mail ondersteuning op initiatief van de therapeut, ondersteuning via telefoon of e-mail op initiatief van de ouders) - steeds in combinatie met oudertraining (via bibliotherapie) - met een controlegroep bestaande uit kinderen die op de wachtlijst stonden. De telefonische begeleiding op initiatief van de therapeut was meest werkzaam: 79% van de kinderen had geen angststoornis meer na deze behandeling, in vergelijking met 33% bij ondersteuning via e-mail en 31% bij ondersteuning op initiatief van de ouders ($p<0,01$)¹.

Benzodiazepines

In de update van Clinical Evidence¹ wordt een RCT vermeld bij 30 kinderen (gemiddelde leeftijd 12 jaar) met DSM-III "overanxious disorder", die geen verschil vond tussen alprazolam en placebo. In de Transparantiefiche werd reeds vermeld op basis van een overzichtsartikel in Geneesmiddelenbulletin dat er twee RCT's beschikbaar waren en dat deze geen effect vonden van alprazolam en clonazepam.

Antidepressiva

In de update van Clinical Evidence¹ wordt een RCT vermeld die het effect van fluoxetine 20 mg/d onderzocht bij 74 kinderen en adolescenten tussen 7 en 17 jaar met veralgemeende angststoornis, scheidingsangst en/of sociale fobie (64% had veralgemeende angststoornis al dan niet in combinatie met een andere angststoornis). Fluoxetine gaf in een "intention-to-treat" analyse bij significant meer kinderen een sterke of zeer sterke verbetering volgens de Clinical Global Impression - Improvement schaal (CGS-I): 61% vs 35% met placebo ($p=0,03$). In een

subgroepanalyse bij patiënten met veralgemeende angststoornis werd een gelijkaardig effect gevonden (61% verbeterd met fluoxetine vs. 36% met placebo).

Kinderen die fluoxetine namen, hadden vaker last van gastro-intestinale ongewenste effecten (buikpijn en misselijkheid) (46% vs. 22% in de placebogroep) en er trad ook meer milde hoofdpijn op in de eerste weken van behandeling (44% vs 14% met placebo). Bij vijf kinderen werd de behandeling met fluoxetine gestopt vanwege opgewondenheid, impulsiviteit of desinhibitie.

Een RCT die niet in de Transparantiefiche vermeld werd bij kinderen en adolescenten met sociale angststoornis toont een effect aan van paroxetine (geen verdere details in de publicatie vermeld)².

Is er nieuwe evidentie over ongewenste effecten?

In een systematische review over antidepressiva van de tweede generatie (SSRI, venlafaxine, nefazodon en mirtazapine) bij kinderen en adolescenten met depressie of angststoornis, werden de resultaten van 27 RCT's (gepubliceerd en niet gepubliceerd) in verband met de ongewenste effecten (in het bijzonder het risico van zelfmoordpogingen en -gedachten) gepoold³.

Het absolute risico van zelfmoordpogingen of -gedachten was 0,7% hoger in de behandelde groep dan in de placebogroep (95% BI 0,1% tot 1,3%), maar de toename was niet significant wanneer de diagnoses afzonderlijk bekeken werden. Er waren geen zelfmoorden bij patiënten in de studies. De gevonden risico's zijn lager dan deze vermeld in een eerdere analyse door de FDA, die een toename in het risico van 2 naar 4% vaststelde. Andere analysetechnieken en gegevens uit 7 nieuwe studies zijn hiervoor een mogelijke verklaring. De auteurs van de review besluiten dat antidepressiva van de tweede generatie een behandelingsoptie zou moeten blijven, vooral bij kinderen en adolescenten met angststoornis. Monitoring van de kinderen tijdens de behandeling is essentieel.

De uitspraak in de Transparantiefiche dat een hoger risico van zelfmoordgedachten volgens de FDA bij geen enkel antidepressivum uit te sluiten is, blijft geldig.

Referenties

1. Gale C, Millichamp J. Generalised anxiety disorder. BMJ Clinical Evidence [online] 2007 [cited Dec 20]. www.clinicalevidence.com

2. Stein MB, Stein DJ. Social anxiety disorder. Lancet 2008;371:1115-25.

3. BMJ updates. Second generation antidepressants should remain an option for children and adolescents with depression or anxiety. Comment on: Bridge et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment. JAMA 2007;297:1683-96.

Aanpak van angststoornissen

Veralgemeende angst
Paniekstoornis
Fobie

Juli 2008

Deze online versie bevat alle informatie van de Transparantiefiche van december 2004 plus alle informatie uit de updates van januari 2006 tot januari 2008. **Wat uit de updates overgenomen werd, is in kleur gemarkeerd.**

Kernboodschappen

- Angststoornissen zijn een belangrijk maatschappelijk probleem. De onderverdeling in “veralgemeende angst”, “paniekstoornis” en “fobie” komt een beetje artificieel over, maar kan helpen bij de therapiekeuze.
- De drie grote behandelingsopties zijn psychotherapie, benzodiazepines en antidepressiva. Er zijn verbazend weinig vergelijkende studies.
- In de niet-medicamenteuze aanpak is vooral (cognitieve) gedragstherapie werkzaam gebleken.
- Verschillende (half)langwerkende benzodiazepines zijn bruikbaar. Afhankelijkheid is een groot probleem.
- Zowel sommige tricyclische antidepressiva als serotonineheropnameremmers zijn effectief, slechte tolerantie is hier de moeilijkheid.
- Buspiron en β -blokkers hebben voor bepaalde indicaties nog een beperkte plaats. Andere geneesmiddelengroepen zijn weinig of niet onderbouwd.

De Transparantiefiches zijn online raadpleegbaar op www.bcfi.be

Inhoud

Samenvatting en conclusies.....	3
1. Definitie en epidemiologie	4
2. Natuurlijk verloop - doelstelling van de behandeling	5
3. Welke zijn de relevante eindpunten en welke schalen worden gebruikt bij de evaluatie van de behandeling?6	
4. Behandeling van angststoornissen bij volwassenen	6
4.1. Behandeling van veralgemeende angststoornis	7
4.1.1. Werkzaamheid van niet-medicamenteuze therapie	7
4.1.2. Werkzaamheid van geneesmiddelen	8
4.1.3. Vergelijkende studies tussen niet-medicamenteuze therapie en geneesmiddelen	13
4.1.4. Vergelijkende studies tussen combinatietherapie en monotherapie	13
4.2. Behandeling van fobie	14
4.2.1. Werkzaamheid van niet-medicamenteuze therapie	14
4.2.2. Werkzaamheid van geneesmiddelen	14
4.2.3. Vergelijkende studies tussen niet-medicamenteuze therapie en geneesmiddelen	17
4.2.4. Vergelijkende studies tussen combinatietherapie en monotherapie	17
4.3. Behandeling van paniekstoornis.....	18
4.3.1. Werkzaamheid van niet-medicamenteuze therapie	19
4.3.2. Werkzaamheid van geneesmiddelen	19
4.3.3. Vergelijkende studies tussen niet-medicamenteuze therapie en geneesmiddelen	22
4.3.4. Vergelijkende studies tussen combinatietherapie en monotherapie	22
5. Angststoornissen bij kinderen en adolescenten	24
5.1. Werkzaamheid van niet-medicamenteuze therapie	24
5.2. Werkzaamheid van geneesmiddelen.....	24
5.3. Vergelijkende studies tussen niet-medicamenteuze therapie en geneesmiddelen	25
5.4. Vergelijkende studies tussen combinatietherapie en monotherapie.....	25
6. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties van de geneesmiddelen bij angststoornis	27
7. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen bij angststoornis	29
Referenties.....	35

Samenvatting en conclusies

Angststoornissen komen vaak voor en hebben een belangrijke impact op het sociaal-maatschappelijk functioneren. In het beschikbare onderzoek worden verschillende types angst gedefinieerd; dit is nuttig om homogene populaties te bekomen; in de praktijk zijn er echter veel mengbeelden en zal men exploreren wat meest op de voorgrond staat.

Voor sommige psychotherapeutische interventies is in goed opgezette studies bewezen dat ze bij de verschillende vormen van angststoornissen minstens even doeltreffend zijn als medicamenteuze interventies. Bij patiënten die hiervoor te motiveren zijn, verdienen deze methodes de voorkeur, aangezien ze ook op langere termijn een verbetering blijken te geven. Een praktisch probleem hierbij is de beperkte toegankelijkheid van niet-medicamenteuze therapie (wachtlijsten in de Centra voor Geestelijke Gezondheidszorg, financiële drempel bij zelfstandige therapeuten).

Voor *veralgemeende angst* zijn cognitieve (gedrags)therapie en relaxatietherapie doeltreffend gebleken. Als medicamenteuze therapie zijn bepaalde benzodiazepines, de antidepressiva imipramine, venlafaxine en paroxetine, pregabaline en buspiron bewezen werkzaam. Vergelijkende studies tussen de verschillende geneesmiddelengroepen geven aan dat geen enkele optie superieur is. Benzodiazepines hebben snel effect maar ze zijn moeilijk af te bouwen, hebben mogelijks een negatief effect op niet-medicamenteuze interventies en hebben slechts beperkt effect op lange termijn. Antidepressiva werken pas na 2 tot 3 weken en veroorzaken in de studies meer uitval, maar geven dan weer minder risico van afhankelijkheid. Antidepressiva uit de groep van de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en buspiron zijn beduidend duurder dan benzodiazepines en imipramine. β -blokkers hebben een beperkte plaats in de aanpak van somatische symptomen van angst.

Bij *specifieke fobie* is alleen niet-medicamenteuze therapie (blootstellingstherapie en cognitieve therapie) onderbouwd. Voor *sociale fobie* geniet cognitieve gedragstherapie de voorkeur als niet-medicamenteuze benadering. De benzodiazepines clonazepam, alprazolam en bromazepam, en de SSRI's paroxetine en sertraline zijn het best bestudeerd. Er bestaat geen vergelijkend onderzoek tussen de verschillende medicamenteuze benaderingen. Voor de keuze dienen dezelfde afwegingen gemaakt te worden als bij veralgemeende angst. Tricyclische antidepressiva (TCA's) en buspiron zijn in deze indicatie niet of onvoldoende bestudeerd. Ook m.b.t. de anti-epileptica pregabaline en gabapentine is meer onderzoek nodig om een uitspraak te kunnen doen over hun effect bij sociale fobie. β -blokkers kunnen een effect hebben bij podiumvrees.

Voor *paniekstoornissen* zijn (cognitieve) gedragstherapie, blootstellingstherapie en paniekmanagement werkzaam gebleken. Benzodiazepines (alprazolam, clonazepam, diazepam en lorazepam), tricyclische antidepressiva (clomipramine en imipramine), selectieve serotonineheropnameremmers (citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) en venlafaxine zijn ook werkzaam. Jammer genoeg ontbreekt gecontroleerd vergelijkend onderzoek tussen de verschillende geneesmiddelengroepen, zodat men zich niet kan uitspreken over de meest doeltreffende behandeling. Ook hier zal men bij de keuze de afweging maken in functie van de criteria vermeld bij gegeneraliseerde angst. Buspiron, β -blokkers en gabapentine zijn niet werkzaam bij paniekstoornis.

De werkzaamheid van fytotherapie is onvoldoende onderbouwd. Met neuroleptica bestaat nauwelijks gecontroleerd onderzoek bij angststoornissen, wat een juiste plaatsbepaling onmogelijk maakt. Of het standaard toevoegen van medicatie bij de aanvang van niet-medicamenteuze therapie een meerwaarde heeft, staat ter discussie. Er zijn aanwijzingen dat dit eerder nadelig is. Ook de gangbare praktijk van het toevoegen van benzodiazepines bij de aanvang van een behandeling met antidepressiva is nauwelijks onderbouwd.

Bij kinderen met angststoornissen geniet de niet-medicamenteuze therapie de voorkeur. In gespecialiseerde settings worden soms geneesmiddelen geassocieerd aan de niet-medicamenteuze behandeling. Met de SSRI's bestaat de meeste ervaring. Bij kinderen moeten deze wel met de nodige voorzichtigheid worden toegediend.

1. Definitie en epidemiologie

De term “angststoornis” is een verzamelnaam voor een aantal stoornissen waarbij sprake is van buitensporige of aanhoudende angst, die aanleiding geeft tot aanhoudend subjectief lijden of tot een belemmering van het dagelijks functioneren⁴⁸.

De incidentie van de diagnose “angstoestand, ziekelijke angst” in de Belgische huisartsenpraktijk bedraagt 1,72 per duizend patiënten⁵². In de algemene bevolking komen angstproblemen voor bij 6% van alle personen vanaf 15 jaar⁵³. In een ander onderzoek bedraagt de 12-maanden prevalentie van angststoornis in de Belgische bevolking (niet-geïstitutionaliseerde volwassenen vanaf 18 jaar) eveneens 6%⁵⁶.

Angststoornissen komen tweemaal zo veel voor bij vrouwen als bij mannen.

Angststoornissen ontstaan meestal tussen het vijftiende en dertigste levensjaar.

Niet alle angststoornissen worden door de huisarts gedetecteerd. Een gedeeltelijke verklaring is dat sommige patiënten geen hulp zoeken bij de huisarts, wat vooral het geval is bij specifieke fobie (bijvoorbeeld angst voor spinnen). Daarnaast mist de huisarts in een aantal gevallen de diagnose⁴⁸. In België zoekt 38% van de Belgische volwassenen met een angststoornis hiervoor professionele hulp, in de meeste gevallen (80%) bij een huisarts of een psychiater⁵⁶.

In deze transparantiefiche wordt de aanpak besproken van

- veralgemeende angststoornis,
- fobie,
- paniekstoornis.

In de studies worden strikte criteria gehanteerd bij de inclusie van patiënten met één van deze angststoornissen. In de praktijk komen echter veel mengvormen en onvolledig ontwikkelde beelden voor. De hieronder beschreven angststoornissen kunnen bijgevolg het best worden gezien als prototypen van de verschillende angstproblemen⁴⁸. Posttraumatische stress-stoornissen en obsessieve-compulsieve stoornissen komen in deze transparantiefiche niet aan bod.

Veralgemeende angststoornis. Bij een veralgemeende angststoornis is er sprake van buitensporige, aanhoudende angst voor of bezorgdheid over diverse aspecten van het leven (bv. werk, financiën, toekomst)⁴⁸. De angst is meer dagen wel dan niet aanwezig, en dit gedurende een periode van minstens 6 maanden. Ze gaat gepaard met symptomen en tekenen van toegenomen motorische spanning (vermoeidheid, beven, agitatie, spierspanning), van autonome hyperactiviteit (kortademigheid, hartkloppingen, monddroogte, koude extremiteiten en duizeligheid) en van overmatige waakzaamheid (nervositeit en slaapstoornissen)^{1,25,43,48}. Er treden geen paniekaanvallen op^{1,25}. Men schat de prevalentie van veralgemeende angststoornissen in de volwassen populatie tussen 1,5 en 3%. Tussen 4 en 7% van alle volwassenen zouden in de loop van hun leven geconfronteerd worden met een veralgemeende angststoornis¹. De aandoening gaat meestal samen met andere stoornissen zoals depressie, andere angststoornissen of middelenmisbruik⁵⁷. In 39% tot 69% van de gevallen gaat de veralgemeende angststoornis gepaard met een depressie¹.

Fobie. Bij deze aandoening is sprake van een irrationele, niet-gefundeerde en aanhoudende angst voor bepaalde objecten of situaties. Men kan een onderscheid maken tussen specifieke fobie en sociale fobie³¹.

Bij *specifieke fobie* is sprake van aanhoudende en irrationele angst voor, en het vermijden van specifieke objecten en stimuli⁴³. Er worden vijf subtypes van specifieke fobie onderscheiden: dierfobieën (bv. voor spinnen), fobieën voor de natuurlijke omgeving (bv. voor hoogtes), bloed- en letsselfobieën (bv. voor injecties), situationele fobieën (bv. vlieg angst, angst om de lift te nemen) en andere fobieën (bv. voor grote ruimtes)⁴⁹.

Sociale fobie wordt gekenmerkt door hevige, aanhoudende angst voor situaties waarin men wordt blootgesteld aan een mogelijk kritische blik van anderen en waarin men bang is zich belachelijk te maken. Voorbeelden van dergelijke situaties zijn: eten, drinken, spreken in het openbaar^{24,48}. Deze situaties worden vermeden of doorstaan met hevige angst⁴⁸.

Sociale fobie kan worden onderverdeeld in een specifieke en veralgemeende vorm.

Bij *specifieke sociale fobie* is de angst gekoppeld aan een specifieke situatie (bijv. podiumvrees, d.w.z. een optreden in het openbaar). Bij *veralgemeende sociale fobie* komt de angst voor in de meeste situaties waarin sprake is van sociale interactie⁴⁸. Wanneer de patiënt zich in de gevreesde situatie bevindt, treden lichamelijke symptomen van angst op, zoals beven, zweten, droge mond, blozen³², ... Deze symptomen kunnen de vorm aannemen van een paniekaanval (zie paniekstoornis), maar zijn steeds gerelateerd aan een sociale gebeurtenis, wat hen onderscheidt van een paniekstoornis⁵⁵. Tussen 2% en 14% van de algemene bevolking heeft ooit al een sociale fobie gehad. Sociale fobie is zeer vaak geassocieerd met een andere psychiatrische stoornis en bij de helft van de personen gaat ze gepaard met een andere angststoornis³².

Personen met een fobie zijn er zich van bewust dat hun angst irrationeel is²⁴.

Paniekstoornis. Deze aandoening wordt gekenmerkt door recidiverende paniekaanvallen, waarbij de patiënt tussen de aanvallen door bang is een nieuwe paniekaanval te krijgen⁴⁸. Een paniekaanval is hevige angst of een intens gevoel van onbehagen in een duidelijk begrensde periode, waarbij de volgende somatische angstsymptomen kunnen optreden: hartkloppingen, transpireren, trillen of beven, ademnood of het gevoel te stikken, pijn of een onaangenaam gevoel op de borst, misselijkheid of maagklachten, duizeligheid, tintelingen of dove gevoelens, opvliegers of koude rillingen. Psychische angstsymptomen zijn o.a. gevoelens van derealisatie of depersonalisatie, angst voor controleverlies, of angst om krankzinnig te worden of te sterven. Een oude term voor dergelijke aanvallen is het hyperventilatiesyndroom. De duur van een aanval kan variëren van enkele minuten tot een half uur (zelden meerdere uren, nooit dagen); daarna kan de patiënt zich nog enkele uren angstig voelen^{44,48}. De aanval kan spontaan of naar aanleiding van een specifieke situatie optreden⁴⁴.

Tussen 1 en 3% van de bevolking heeft ooit al een paniekstoornis gehad. De aandoening komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen². Bij een derde tot de helft van alle personen gaat de paniekstoornis gepaard met agorafobie³³. Agorafobie uit zich als angst voor situaties waaraan de persoon denkt moeilijk te kunnen ontkomen of voor situaties waarbij hij moeilijk hulp zou kunnen krijgen, als zich een paniekaanval zou voordoen of als hij onwel zou worden. Dit leidt tot weloverwogen pogingen om deze situaties te vermijden (bv. drukke straten of winkels, reizen met de bus, auto of trein)⁴⁸. De prevalentie van paniekstoornis met agorafobie is twee keer hoger bij vrouwen dan bij mannen³³.

De diagnostische classificaties DSM-IV en ICD-10 hanteren een andere indeling bij angststoornissen: DSM-IV spreekt van een paniekstoornis met of zonder agorafobie; ICD-10 ziet de paniekaanval als uiting van de ernst van de agorafobie^{2,44}.

2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling

Veralgemeende angststoornis. Een veralgemeende angststoornis is een chronische aandoening die meestal ontstaat bij jonge volwassenen. Spontane remissie is zeldzaam²⁵: van de volwassenen met veralgemeende angststoornis is slechts 25% in volledige remissie na 2 jaar en 38% na 5 jaar¹.

Het doel van de behandeling is de angst te verminderen en de levenskwaliteit te verbeteren, met een minimum aan ongewenste effecten²⁵. Volledige genezing treedt zelden op, zodat de behandeling vooral remissie beoogt⁵⁸.

Fobie. Een specifieke fobie leidt over het algemeen niet tot ernstige beperkingen of participatieproblemen. Soms kunnen, gezien de aard van de fobie, wel beperkingen (bijvoorbeeld een slechte zelfverzorging ten gevolge van een fobie voor letsels of bloed) of participatieproblemen op het werk (bijvoorbeeld vlieg angst bij personen die moeten reizen voor hun beroep) optreden⁴⁹.

Sociale fobie ontstaat meestal in de kindertijd, tijdens de adolescentie of bij jonge volwassenen. De intensiteit kan variëren naargelang de eisen die het leven stelt aan de persoon³². Zonder behandeling kan sociale fobie evolueren tot een chronische aandoening, met school- of werkproblemen tot gevolg²⁴. Doel van de behandeling bij sociale fobie is het verminderen van de angstsymptomen, van het vermijdingsgedrag en de anticiperende angst en het verbeteren van het sociale functioneren, met een minimum aan ongewenste effecten.

Paniekstoornis. Paniekstoornissen ontstaan vaak tussen de late adolescentie en midden-dertig². Ze duren gewoonlijk meerdere jaren en hebben meestal een wisselend beloop, met remissies en exacerbaties^{2,48}. Ze zijn vaak geassocieerd met depressie, alcohol- en middelenmisbruik en zelfmoordpogingen. Personen zijn er vaak van overtuigd dat ze een fysieke aandoening hebben en zijn frequente gebruikers van gezondheidsvoorzieningen⁴⁴. In de meeste gevallen treedt een progressieve verslechtering van de aandoening op, hoewel sommige personen een in de tijd gelimiteerde stoornis kunnen vertonen³³. Het beloop is minder gunstig wanneer de aandoening gepaard gaat met agorafobie^{2,33}.

Doel van de behandeling bij paniekstoornis is het reduceren van de ernst en frequentie van paniekaanvallen, van het vermijdingsgedrag en van de anticiperende angst en het verbeteren van het sociale en beroepsfunctioneren, met een minimum aan ongewenste effecten^{2,44}.

Een algemene doelstelling bij alle angststoornissen is het aanleren van vaardigheden die ook na de behandeling nog toegepast kunnen worden.

3. Welke zijn de relevante eindpunten en welke schalen worden gebruikt bij de evaluatie van de behandeling?

De "Clinical Global Impression Scale" is een vaak gebruikte algemene beoordelingsschaal bij de verschillende vormen van angststoornis (score van 1 tot 7: hoe hoger de score hoe ernstiger). De behandelende arts vult een score in, die de ernst van de aandoening of de verandering t.o.v. de aanvangsmeting weergeeft³⁴.

Veralgemeende angststoornis. De ernst van de symptomen en de levenskwaliteit zijn relevante eindpunten bij de evaluatie van een behandeling¹. Levenskwaliteit is zelden een uitkomstmaat in de studies.

De vaak gebruikte "Hamilton Anxiety Rating Scale" (HARS) bestaat uit 14 door de clinicus te scoren items en heeft een scorebereik tussen 0 en 56, waarbij een hogere score wijst op een ernstigere stoornis^{50,51}. Een score van 0 tot 5 wijst op de afwezigheid van angst, een score van 6 tot 14 op mineure angst en een score van 15 of meer op majeure angst⁵⁰. In de studies worden verschillende criteria voor therapie-antwoord gehanteerd, bijvoorbeeld een vermindering van minstens 20 punten of minstens 50% t.o.v. de aanvangsmeting¹. Het is mogelijk om twee subscores te berekenen: een psychische angstscore en een somatische angstscore⁵⁰.

Fobie. De frequentie en de ernst van de angstsymptomen, en de mate waarin in bepaalde situaties vermijdingsgedrag optreedt, zijn relevante eindpunten van behandeling. De "Liebowitz Social Anxiety Scale" is specifiek voor de evaluatie van sociale fobie ontwikkeld. Deze bestaat uit 24 door de clinicus of de patiënt zelf in te vullen items, die telkens gescoord worden op de mate van angst van de patiënt, en de frequentie waarmee vermijdingsgedrag optreedt. De maximum score bedraagt 144 (hoe hoger de score, hoe ernstiger)³².

Paniekstoornis. De frequentie en ernst van de paniekaanvallen en het ermee geassocieerde dysfunctioneren zijn relevante eindpunten van behandeling². De "Panic Disorder Severity Scale" (PDSS) is specifiek voor het meten van paniekstoornissen ontwikkeld. Ze bestaat uit 7 items die ingevuld worden door de clinicus (hoe hoger de score hoe ernstiger)⁵⁹.

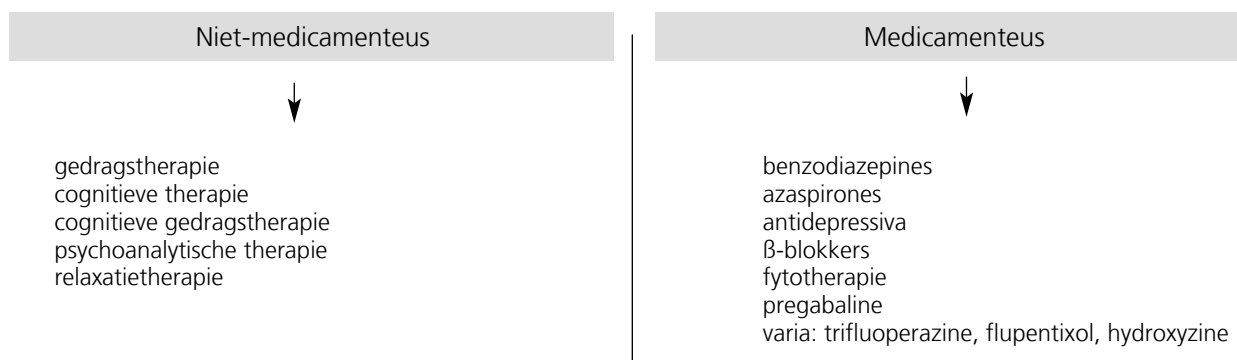
4. Behandeling van angststoornissen bij volwassenen

Glossarium^{1,31,42,45,48,49}

- *Cognitieve therapie.* Het hoofddoel is de patiënt te leren om de foutieve denkpatronen die de angst in stand houden of verergeren, te doorbreken. Hierbij wordt o.a. gebruik gemaakt van concrete opdrachten.
- *Gedragstherapie.* Gedragstherapie omvat het geheel van therapieën die zich baseren op de leertheorie en zich concentreren op gedragsverandering. De patiënt leert hoe hij foutieve gedragspatronen (bijvoorbeeld vermijdingsgedrag bij situaties die angst uitlokken) kan afleren en vervangen door aangepast gedrag. Hierbij wordt gebruik gemaakt van relaxatie en concrete opdrachten.
- *Cognitieve gedragstherapie.* Deze behandeling combineert elementen uit de gedragstherapie en de cognitieve therapie. Het doel van de behandeling is de denken gedragspatronen van de patiënt die de angststoornis in stand houden, te wijzigen op basis van het conditioneringprincipe. De therapie bestaat uit een 20-tal sessies over 12 tot 16 weken.
- *Relaxatie.* Bij relaxatie wordt getracht fysieke en psychische ontspanning te bekomen, om de patiënt in een toestand van afleiding te brengen en een angstuitlokkend mentaal beeld tegen te gaan. Er bestaan verschillende soorten relaxatie.
- *Toegepaste relaxatie.* Met deze relaxatietechniek leert de patiënt stapsgewijs om zich te ontspannen en dit uiteindelijk toe te passen in angstverwekkende situaties.
- *Systematische desensitisatie.* Het betreft behandeling van fobieën waarbij een vorm van relaxatie aangeleerd wordt, die in de verdere therapie aangewend kan worden als antagonist op een angststimulus waaraan de patiënt blootgesteld wordt via de techniek van blootstelling (*exposure*). In het begin van de therapie vindt blootstelling aan een ingebeelde angststimulus plaats ("*exposure in imagination*"); in een verder stadium wordt de patiënt met een reële angststimulus geconfronteerd ("*exposure in vivo*").
- *Paniekmanagement.* Er zijn verschillende vormen van paniekmanagement beschreven. De belangrijkste overeenkomsten tussen deze verschillende therapievormen zijn dat steeds een geruststellende herinterpretatie ten aanzien van panieksensaties plaats vindt, coping vaardigheden aangeleerd worden, en de patiënt blootgesteld wordt aan panieksensaties.
- *Psychoanalytische psychotherapie.* Bij deze behandeling is het doel patiënten inzicht te geven in hun onbewuste conflicten die de angst uitlokken.
- *Bibliotherapie* is een vorm van psychotherapie, waarbij de bedoeling is het inzicht van de patiënt te vergroten of een verandering te bewerkstelligen door het lezen van boeken over zijn probleem.

4.1. Behandeling van veralgemeende angststoornis

In de geraadpleegde bronnen worden de hieronder opgesomde behandelingen vermeld.



4.1.1. Werkzaamheid van niet-medicamenteuze therapie bij veralgemeende angststoornis

Cognitieve (gedrags)therapie en relaxatietherapie zijn doeltreffend gebleken bij veralgemeende angststoornis. Voor cognitieve therapie is het effect ook op lange termijn aangetoond.

Cognitieve gedragstherapie^{1,48,49} is doeltreffend gebleken in vergelijking met geen behandeling of "attention placebo"^a. In een systematische review over het effect van cognitieve gedragstherapie bij patiënten met veralgemeende angst of paniekstoornis waren de therapieduur, de therapievorm (individueel of in groep) en de ervaring van de therapeut geen voorspellende factoren voor therapierespons. Die was minder groot bij ernstige angst, hoewel patiënten met een ernstige angststoornis nog altijd een substantiële verbetering vertoonden⁷⁸.

Van cognitieve therapie is ook op langere termijn (1 jaar) het effect aangetoond. Bovendien zou het langetermijneffect van cognitieve therapie beter zijn dan dat van gedragstherapie⁴⁹. Cognitieve therapie geeft een gunstigere evolutie dan psycho-analytische therapie³⁵.

Over het effect van toegepaste relaxatie in vergelijking met een controlegroep zonder actieve behandeling, is geen onderzoek teruggevonden¹. Tussen relaxatietherapie en cognitieve therapie kon geen verschil in effect aangetoond worden^{1,49}.

- a. *Clinical Evidence¹ bespreekt twee systematische overzichten en drie bijkomende RCT's. De volgende therapieën (in combinatie of monotherapie) werden in deze overzichten onder de noemer cognitieve gedragstherapie geplaatst: cognitieve therapie, gedragstherapie, relaxatie, blootstellingstherapie (o.a. systematische desensitisatie) en angstmanagement. Cognitieve gedragstherapie gaf volgens beide overzichten na een behandeling van 4 tot 12 weken een significante verbetering van de angstsymptomen. De effect-size bedroeg tussen 0,70 en 0,90 in één overzicht, wat wijst op een middelmatig tot groot effect. Volgens een intention-to-treat analyse in het andere overzicht was 44% van de patiënten verbeterd, maar de doorsnee patiënt vertoonde nog wel milde angstsymptomen⁶⁰. De enige gecontroleerde studie op lange termijn (minimum 1 jaar) uit dit overzicht vond een effect-size ten opzichte van de controlegroep van 0,65, wat op een middelmatig effect wijst. In de eerste bijkomende RCT die niet in de systematische overzichten opgenomen was (75 patiënten ouder dan 55 jaar, studieduur 12 weken) was het aantal patiënten zonder veralgemeende angst 54% na cognitieve therapie, in vergelijking met 13% in de controlegroep zonder therapie. In de tweede bijkomende RCT (80 patiënten ouder dan 60 jaar, studieduur 15 weken) bedroeg het percentage patiënten met antwoord op de cognitieve therapie (tenminste 20% reductie van de symptomen) 45%, in vergelijking met 8% in een controlegroep met minimaal contact. De derde bijkomende RCT (52 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 41 jaar die reeds een onderhoudsbehandeling met medicatie kregen, studieduur 14 weken) vond een significante verbetering met cognitieve therapie.*

Uit een Cochrane review van studies in de ambulante setting blijkt eveneens dat cognitieve gedragstherapie werkzamer is dan gangbare zorg of wachtlijst (8 studies, n=334, RR voor non-respons =0,63; 95% BI 0,55 tot 0,73). Over de werkzaamheid van cognitieve gedragstherapie versus andere psychotherapieën is volgens de auteurs van de review geen uitspraak mogelijk vanwege beperkte en heterogene gegevens⁷⁹.

4.1.2. Werkzaamheid van geneesmiddelen bij veralgemeende angststoornis

De besproken geneesmiddelen zijn hoofdzakelijk bestudeerd bij patiënten met veralgemeende angst zonder depressie. Opvallend is de hoge placebo-respons in een aantal studies, soms tot bij meer dan de helft van de patiënten.

Benzodiazepines zijn werkzaam bij veralgemeende angststoornis. Het effect treedt snel op, maar lijkt na enkele weken terug af te nemen. Gezien de risico's van ongewenste effecten (rebound en afhankelijkheid) moet de behandelingsduur zo kort mogelijk gehouden worden. Een benzodiazepine met een langere halfwaardetijd geniet de voorkeur bij de behandeling van veralgemeende angststoornis, omdat het risico van ontwenningverschijnselen hiermee kleiner is. Benzodiazepines met een langere halfwaardetijd verschillen niet onderling in werkzaamheid. Onderzoek naar eventuele verschillen in werkzaamheid tussen langwerkende en kortwerkende benzodiazepines werd niet teruggevonden.

Buspiron is werkzaam bij veralgemeende angststoornis vanaf een dagdosis van 30 mg. Het effect wordt pas na twee tot drie weken zichtbaar. Buspiron geeft meer gastro-intestinale en neurologische ongewenste effecten dan benzodiazepines, maar gaat anderzijds gepaard met een geringer risico van sedatie en afhankelijkheid. Benzodiazepines werken meer in op de somatische symptomen van angst, terwijl buspiron vooral inwerkt op de psychische symptomen. Vergelijkend onderzoek levert geen overtuigend bewijs voor een eventueel verschil in werkzaamheid tussen buspiron en benzodiazepines bij veralgemeende angststoornis.

Antidepressiva zijn werkzaam bij veralgemeende angststoornis. Hun effect treedt pas na enkele weken op en ongewenste effecten geven vaak aanleiding tot het stopzetten van de behandeling. Vergelijkend onderzoek kon geen verschil in doeltreffendheid aantonen tussen tricyclische antidepressiva en selectieve serotonineheropnameremmers. Evenmin is er een verschil in werkzaamheid aangetoond tussen antidepressiva en benzodiazepines of buspiron. Voor SSRI's onderling laten de beschikbare gegevens niet toe een uitspraak te doen over eventuele verschillen in werkzaamheid.

β-blokkers kunnen lichamelijke symptomen bij angst verminderen, maar zijn niet onderzocht bij veralgemeende angststoornis. Neuroleptica, hydroxyzine, passiflora en valeriaan zijn onvoldoende onderzocht om hun plaats te bepalen bij veralgemeende angststoornis.

◇ WERKZAAMHEID VAN GENEESMIDDELEN VERSUS PLACEBO BIJ VERALGEMEENDE ANGSTSTOORNIS

Benzodiazepines

• **Algemene informatie**

De werking van benzodiazepines treedt sneller in dan deze van antidepressiva en buspiron²⁶. Anderzijds zijn er de risico's van ongewenste effecten (geheugenstoornissen en sedatie, met risico van ongevallen), afhankelijkheid en "rebound" angst bij het plots afbreken van de behandeling^{1,24,49,58}. De optimale behandelingsduur is niet gekend, maar gezien de risico's moet deze zo kort mogelijk gehouden worden²⁵, tot hoogstens één week⁵⁴. Omdat de meeste angststoornissen echter maanden tot jaren aanhouden, worden benzodiazepines vaak langdurig gebruikt en zal psychische en fysieke afhankelijkheid ontstaan^{26,43}.

Indien toch voor een korte behandeling met een benzodiazepine gekozen wordt, wordt een benzodiazepine met een langere halfwaardetijd aangeraden (voor de classificatie van benzodiazepines volgens hun halfwaardetijd, zie het Gecomentarieerd Geneesmiddelen Repertorium⁵⁴). Bij kortwerkende benzodiazepines kunnen de onthoudingsverschijnselen frequenter optreden en heviger zijn⁴⁸.

• **Specifiek voor veralgemeende angststoornis**

Benzodiazepines zijn werkzaam gebleken bij veralgemeende angststoornis in placebogecontroleerd onderzoek^{1,43,50}, vooral op het vlak van de somatische angstsymptomen^a. Een systematisch overzicht vond een globale effect size van 0,70, wat op een middelmatig effect wijst. Het effect wordt zichtbaar na 1 tot 2 weken behandeling^b. Onderzoek naar de werkzaamheid van benzodiazepines bij veralgemeende angststoornis op langere termijn (>4 weken) suggereert dat het effect niet behouden blijft^c. Er zijn geen dosis-effectstudies verricht⁴⁹.

a. Een systematisch overzicht (17 RCTs, 2.044 patiënten) en een bijkomende RCT (310 patiënten) vonden beperkt bewijs dat benzodiazepines in vergelijking met placebo de symptomen verminderen (studieduur tussen 2 en 9 weken)¹. De onderzochte benzodiazepines waren methylclonazepam, lorazepam, diazepam, alprazolam, bromazepam, clorazepaat en clobazam. In de RCT werd gevonden dat volgens het oordeel van de arts 73% van de patiënten die diazepam kregen, matig verbeterden, versus 56% in de placebogroep.

b. In een systematisch overzicht van 9 placebo-gecontroleerde studies (986 patiënten, studieduur tussen 2 en 10 weken) werd het anxiolytisch effect van diazepam, estazolam, lorazepam, etizolam, bromazepam en alprazolam onderzocht⁵⁰. In de eerste week van behandeling kon geen significant verschil met placebo aangetoond worden. In de twee studies die resultaten gaven over het effect na 1 tot 2 weken, werd wel een significant verschil gevonden. In de studies met een duur van hoogstens 4 weken bleef het anxiolytisch effect

behouden tot het einde van de behandeling. Het percentage responders (reductie van tenminste 50% in de score op de HARS, zie "Relevante eindpunten" p. 8) bedroeg in één studie in de derde week van behandeling 51,3% met lorazepam versus 32,9% met placebo^c.

- c. In de ANAES-richtlijn⁵⁰ werden vier studies vermeld die het effect van benzodiazepines nagingen over meer dan 4 weken. Drie van de vier studies stelden vast dat het anxiolytisch effect van de onderzochte benzodiazepines (diazepam 15 mg per dag of alprazolam 2 mg per dag) op dat moment niet meer significant verschillend was van placebo.

In een systematisch overzicht over het effect van benzodiazepines op lange termijn waren twee studies geïncludeerd⁵. In één van beide studies werd het effect van alprazolam (gem. 3,3 mg per dag) of lorazepam (gem. 5,4 mg per dag) behouden over een termijn van 4 maanden. De uitval in deze studie lag wel bijzonder hoog (43% voor alprazolam, 59% voor lorazepam, 93% voor placebo), zodat de resultaten niet betrouwbaar geïnterpreteerd kunnen worden. De tweede geïncludeerde studie kon geen blijvend effect van diazepam aantonen.

Azaspirones

Buspiron is werkzaam bij de behandeling van veralgemeende angststoornis^{1,25,49,50}, zowel voor behandeling van de somatische als van de psychische angstsymptomen^a. De dagdosis in de studies varieerde tussen 7,5 en 60 mg. De minimaal effectieve dosis is 30 mg per dag. Het effect van buspiron treedt pas in na twee tot drie weken. Het effect op lange termijn is enkel onderzocht in open studies⁴⁹.

Volgens een Cochrane review over de werkzaamheid van azaspirones als groep (inclusief buspiron), scoorden de azaspirones beter dan placebo en werden ze goed verdragen^b. Langetermijnstudies zijn nodig omdat veralgemeende angst per definitie een chronische stoornis is.

- a. In de ANAES-richtlijn⁵⁰ worden twee meta-analyses vermeld. De eerste meta-analyse (8 studies, 520 patiënten) onderzocht het effect van buspiron bij patiënten met veralgemeende angst, die bij 44 tot 64% van de patiënten geassocieerd was met symptomen van depressie. Het effect op de somatische en psychische angstsymptomen was significant t.o.v. placebo na 4 weken behandeling. Aan het einde van de studie was van de patiënten die geen of slechts lichte symptomen van depressie hadden, 61 tot 63% globaal verbeterd met buspiron in vergelijking met 29 tot 35% in de placebogroep. Bij de patiënten met matige symptomen van depressie bedroegen de percentages 46 tot 50% voor buspiron en 21 tot 26% voor placebo. In de tweede meta-analyse (6 studies, 427 patiënten) werd bij een dagdosis buspiron tussen 10 en 60 mg, een anxiolytisch effect aangetoond na 4 weken.

- b. De studieduur varieerde van 4 tot 9 weken, 1 studie duurde 14 weken. De NNT van azaspirones ten opzichte van placebo bedroeg 4,4 (95% BI 2,16 tot 15,4)⁸⁰.

Antidepressiva

Imipramine, venlafaxine, paroxetine, sertraline en escitalopram zijn onderzocht in placebo-gecontroleerde studies en werkzaam gebleken bij patiënten met veralgemeende angststoornis zonder depressie^a. Voor venlafaxine is de werkzaamheid ook op langere termijn aangetoond, maar volgens de beschikbare evidentie kan herhal er niet mee voorkomen worden. Van escitalopram en paroxetine is wel aangetoond dat ze herhal kunnen voorkomen^b.

In een populatie van patiënten waar bij een deel ook sprake was van depressie, is geen overtuigend bewijs van een effect op langere termijn gevonden^c. De therapietrouw in de beschikbare studies is over het algemeen slecht; in sommige studies onderbreekt bijna 1 op 3 patiënten de behandeling, meestal als gevolg van ongewenste effecten⁵⁸. De vraag blijft of andere dan de onderzochte antidepressiva eveneens werkzaam zijn bij veralgemeende angststoornis³.

- a. In een systematisch overzicht van de Cochrane Collaboration waren 4 placebogecontroleerde studies (1.217 ambulante behandelde patiënten, studieduur 8 tot 28 weken) opgenomen³. Patiënten met co-morbiditeit in de vorm van depressie werden niet in de studies opgenomen. De dagdosis bedroeg gemiddeld 143 mg voor imipramine, 27 mg voor paroxetine, 75 tot 150 mg voor venlafaxine. Het percentage patiënten met antwoord op de therapie (gedefinieerd als onvoldoende symptomen om de diagnose veralgemeende angst te stellen of een score 1 of 2 op de CGI Schaal, zie "Relevante eindpunten" p. 8) bedroeg 54% in de groep die een antidepressivum kreeg en 38% in de placebogroep (absoluut risicoverschil=0,19 (95% BI van 0,11 tot 0,28); NNT=5 (95% BI van 4,4 tot 8,4)).

In een bijkomende studie (566 patiënten, duur 8 weken) werd paroxetine in een dosis van 20 mg of 40 mg per dag vergeleken met placebo bij patiënten met veralgemeende angst, maar zonder diagnose van depressie¹⁶. Het percentage responders (geen definitie vermeld) bedroeg 62% voor de lage, en 68% voor de hoge dosis, versus 46% voor placebo.

Een RCT (n=373) met sertraline vond verbetering van de symptomen (dosis getitreerd van 25 mg per dag tot 50-150 mg per dag) in vergelijking met placebo na 12 weken behandeling. Een RCT (n=315) met escitalopram 10-20 mg per dag vond dat er na 8 weken bij meer patiënten remissie was met escitalopram (36%) dan met placebo (16%)⁸¹.

- b. Patiënten (n= 652) die gunstig reageerden op een behandeling met paroxetine (20 tot 50 mg per dag) werden na 8 weken at random toegewezen aan verdere behandeling met paroxetine gedurende 24 weken, of

overgeschakeld op placebo^{61,62}. Het percentage patiënten die hervielen (toename in de score op de CGI-schaal van tenminste 2 punten of stopzetten van de behandeling wegens gebrek aan effect) bedroeg 11% voor paroxetine versus 41% voor placebo.

La Revue Prescrire³⁶ vermeldt twee placebo-gecontroleerde studies over het effect van venlafaxine op langere termijn (24 of 28 weken) bij patiënten met veralgemeende angststoornis, maar zonder depressie. In de ene studie werden dagdosissen van 35 mg, 75 mg en 150 mg onderzocht, in de andere studie de "extended release" vorm in een dagdosis variërend van 75 tot 225 mg. In de eerste studie was het verschil tussen venlafaxine en placebo na zes maanden gemiddeld 4,7 punten op de HARS (zie "Relevante eindpunten" p. 8, gemiddelde score van 25 punten bij aanvang van de studie, klinische relevantie van het verschil is niet duidelijk)³⁶. Het percentage responders (reductie van minimum 40% in HARS-score of score 1 of 2 op CGI-schaal) bedroeg tussen 6 en 28 weken tenminste 69%, vergeleken met hoogstens 46% in de placebogroep ($p < 0,001$). Er was een zeer hoog uitvalspercentage: van de 251 gerandomiseerde patiënten voltooiden slechts 104 de studie (35% voor placebo en 47% voor venlafaxine). In de venlafaxine-groep gaven ongewenste effecten significant vaker aanleiding tot staken van de behandeling dan in de placebogroep (24 vs 14%)²⁹. In de tweede studie was het percentage patiënten in remissie (gedefinieerd als een score op de HARS ≤ 7) 62% met venlafaxine t.o.v. 38% met placebo³⁶.

In een ander overzichtsartikel⁶¹ wordt nog een bijkomende studie vermeld, die het effect van venlafaxine "extended release" onderzocht over zes maanden (geen informatie over het aantal patiënten). Het percentage patiënten in remissie bedroeg 32% na 8 weken en 43% na zes maanden behandeling met venlafaxine, versus resp. 15% en 19% met placebo. Bijna twee op drie patiënten die geen therapie-antwoord vertoonden na 8 weken, hadden na zes maanden toch nog een gunstig antwoord op de behandeling.

Nog in een overzichtsartikel wordt op basis van de beschikbare evidentie gesteld dat escitalopram herhal kan voorkomen maar dat dit niet het geval is voor venlafaxine⁸².

- c. Clinical Evidence¹ vermeldt nog een bijkomende RCT bij 244 patiënten met veralgemeende angst, al of niet gecombineerd met depressie, die venlafaxine (aanvangsdosis 75 mg per dag, eventueel verhoogd tot 150 mg per dag) vergelijkt met placebo over een termijn van 24 weken. Er werd geen significant verschil gevonden in het aantal patiënten met respons (minstens 50% reductie in de score op de Hamilton Anxiety Rating Scale: 52,5% van de patiënten met venlafaxine vs 48,4% van de patiënten met placebo) of remissie (score ≤ 7 op de Hamilton Anxiety Rating Scale: 27,9% met venlafaxine versus 18,9% met placebo) na 24 weken. De CGI-schaal (zie "Relevante eindpunten" p. 8) gaf wel een significant effect aan van venlafaxine: 65% van de patiënten was sterk of zeer sterk verbeterd volgens het oordeel van de arts in vergelijking met 46% bij placebo.

β -blokkers

β -blokkers kunnen lichamelijke symptomen bij angst verminderen, maar hebben geen specifieke anxiolytische werking⁴⁹. Ze zijn niet onderzocht bij veralgemeende angststoornis^{1,50,58}.

Fytotherapie

De auteurs van twee Cochrane reviews over fytotherapie bij angststoornis besluiten dat passiflora en valeriana onvoldoende onderzocht zijn om de plaats ervan te bepalen bij angststoornissen^{83,84}.

Het betreft meestal onderzoek bij een klein aantal patiënten, en in de meeste gevallen is geen sprake van een specifieke diagnose op basis van een diagnostische classificatie⁴⁸. Noch voor passiflora noch voor valeriana is het duidelijk wat de optimale dosering is^{48,49}.

Preparaten op basis van de wortels van de plant Kava-Kava (Piper methysticum) worden zonder veel bewijs van doeltreffendheid voorgesteld voor angst. De laatste jaren zijn met Kava-Kava 30 gevallen van hepatotoxiciteit gerapporteerd. De ernst varieerde van abnormale leverfunctietesten tot leverfalen; in 1 geval was de afloop fataal, en in 4 andere gevallen was levertransplantatie vereist. Gezien de hepatotoxiciteit is Kava-Kava in België verboden als voedingssupplement en zijn er geen preparaten op basis van Kava-Kava geregistreerd als geneesmiddel²⁷.

Anti-epileptica

Het anti-epilepticum pregabaline is onderzocht bij veralgemeende angststoornis. De bevindingen suggereren dat het werkzaam is op korte termijn. Voor gabapentine werden geen gerandomiseerde studies gevonden³. Ongewenste effecten die kunnen optreden met pregabaline zijn neurologische en psychische klachten, duizeligheid, slaperigheid, gewichtstoename en perifeer oedeem. Volgens de bijsluiters kan een ontwenningssyndroom optreden na het stopzetten van pregabaline.

- a. Een RCT bij 426 volwassenen met veralgemeende angststoornis en een studieduur van 6 weken, onderzocht de werkzaamheid van pregabaline 400 of 600 mg/d versus venlafaxine 75 mg/d en versus placebo. De primaire uitkomst was de verandering in score op de "Hamilton Anxiety Rating Scale" (range 0-56), die na zes weken behandeling verminderde met 14,7 punten bij behandeling met pregabaline 400 mg/d, 14,1 punten met pregabaline 600 mg/d en met venlafaxine, en met 11,6 punten met placebo (intention-to-treat analyse)⁸⁵. In een overzichtsartikel van la Revue Prescrire werden 7 placebo-gecontroleerde studies vermeld met pregabaline, met een studieduur tussen vier en acht weken, waaruit blijkt dat 52% van de patiënten tenminste

50% verbetering vertonen op de "Hamilton Anxiety Rating Scale" versus 38% met placebo. Het percentage patiënten met remissie is niet gekend⁸⁶.

Varia

Bij veralgemeende angststoornis zijn ook neuroleptica (trifluoperazine en flupentixol) en sederende antihistaminica (hydroxyzine) onderzocht. Trifluoperazine zou volgens de resultaten van één studie de symptomen verbeteren, maar gaf vaak duizeligheid (43% van de patiënten). Ongeveer één op zes patiënten ontwikkelde extrapiramidale reacties en andere bewegingsstoornissen^{1,58}. Flupentixol werd (naast andere producten) vermeld in een meta-analyse⁶³ en gaf een gering effect ten opzichte van placebo (effect size van 0,32, geen significantietest gerapporteerd). Studies over hydroxyzine leverden tegenstrijdige resultaten op^{1,58}.

◇ VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN GENEESMIDDELEN BIJ VERALGEMEENDE ANGSTSTOORNIS

Antidepressiva onderling

Vergelijkende studies tussen verschillende antidepressiva bij patiënten met veralgemeende angststoornis, konden geen verschillen in effect tussen tricyclische antidepressiva (TCA's) en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) aantonen^{3,48}.

Een studie die SSRI's onderling vergelijkt, stelt vast dat escitalopram in een dagelijkse dosis van 10 mg, maar niet in een dagelijkse dosis van 5 of 20 mg, significant meer reductie geeft in de angstsymptomen dan paroxetine 20 mg per dag^a. De klinische relevantie van de winst met escitalopram t.o.v. paroxetine kan in vraag gesteld worden, gezien het kleine scoreverschil, het feit dat geen effect gevonden wordt met de hoge dosis, en dat patiënten met co-morbiditeit waren uitgesloten. Er is nood aan studies met een opvolgingsduur langer dan 12 weken, waarin patiënten met co-morbiditeit opgenomen worden⁸⁷.

- a. De RCT van 12 weken onderzocht 681 patiënten met veralgemeende angststoornis zonder co-morbiditeit zoals depressie, sociale fobie, en paniekstoornis⁸⁷. De primaire uitkomst was de score op de Hamilton Angstschaal (range 0 tot 56), die significant meer verminderde met escitalopram 10 mg/d dan met paroxetine 20 mg/d (gemiddeld verschil van -2,2, 95% BI -3,9 tot -0,2, last observation carried forward analyse). Escitalopram 5 mg/d en 20 mg/d gaven geen beter resultaat dan paroxetine 20 mg/d. Het aantal patiënten die sterk tot zeer sterk verbeterden volgens de globale beoordeling, bedroeg volgens een "observed case" analyse 84% met escitalopram 20 mg, 83% met escitalopram 10 mg, 77% met escitalopram 5 mg, 76% met paroxetine en 69% met placebo. Er was significant meer uitval wegens ongewenste effecten met escitalopram 20 mg/d (11%) en met paroxetine (9%) dan met placebo (3%), maar niet met escitalopram 5 mg/d (5%) of 10 mg/d (6%).

Benzodiazepines onderling

Vergelijkende studies tussen verschillende benzodiazepines bij patiënten met veralgemeende angststoornis konden meestal geen verschil in effect aantonen^{1,50}. De onderzochte benzodiazepines waren halflangwerkend of langwerkend^a.

- a. In de richtlijn van ANAES⁵⁰ worden vijf gerandomiseerde studies vermeld bij in totaal 375 patiënten (studieduur tussen 3 en 8 weken). Het ging over studies van alprazolam versus bromazepam, clobazam, of diazepam, en van bromazepam versus lorazepam of diazepam. Eén studie vond een beter anxiolytisch effect met bromazepam 18 mg per dag dan met diazepam 15 mg per dag; de overige studies vonden geen verschil.

Benzodiazepines versus azapirones

Het effect van buspiron treedt later in dan dat van benzodiazepines en het middel geeft meer gastro-intestinale en neurologische ongewenste effecten. Anderzijds is er met buspiron een geringer risico van sedatie en afhankelijkheid dan met benzodiazepines²⁶. Vergelijkende studies tussen benzodiazepines en buspiron bij patiënten met veralgemeende angststoornis konden meestal geen verschil in effect aantonen vanaf de tweede week behandeling^a. Buspiron werkt vooral in op de psychische symptomen van angst, terwijl benzodiazepines vooral een effect hebben op de somatische symptomen⁴⁹.

Tussen benzodiazepines en azapirones als groep kon evenmin een verschil in werkzaamheid aangetoond worden^b.

- a. Eén studie (240 patiënten, 6 weken behandeling) vergeleek buspiron met diazepam en vond geen verschil in het percentage responders (gedefinieerd als het aantal patiënten met tenminste 40% vermindering in de score op de Hamilton Anxiety Rating Scale); 61% met diazepam versus 54% met buspiron¹. In de ANAES-richtlijn⁵⁰ werden achttien gerandomiseerde gecontroleerde studies besproken (1.762 patiënten, 5 studies met een placebo-arm, studieduur tussen 3 weken en 6 maanden) die een benzodiazepine (lorazepam, clobazam, diazepam, bromazepam, alprazolam, oxazepam, of clorazepaat) vergeleken met buspiron^{5,64}. In een ander systematisch overzicht werden twee vergelijkende studies op langere termijn

(minimum 2 maanden) besproken. In één studie was buspiron na 1 en na 3 maanden superieur aan diazepam; de andere studie kon na 1 en na 6 maanden behandeling geen verschil tussen buspiron en clorzepaat vaststellen.

- b. Volgens een meta-analyse van de Cochrane Collaboration bleek het verschil tussen azaspiroones en benzodiazepines niet significant (3 studies; 38 patiënten; significante heterogeniteit). Minder patiënten stopten de behandeling met benzodiazepines dan met azaspiroones. De studie vermeld in a werd niet in deze review opgenomen omdat de diagnose veralgemeende angststoornis niet gestandaardiseerd werd⁸⁰.

Benzodiazepines versus antidepressiva

Ondanks het feit dat benzodiazepines en antidepressiva het meest gebruikt worden als medicamenteuze behandeling van veralgemeende angststoornis, is weinig vergelijkend onderzoek beschikbaar. Het beschikbare onderzoek kon meestal geen verschil in effect tussen beide behandelingen aantonen^{1,6,50}. De antidepressiva hadden een beter effect op de psychische angstsymptomen dan de benzodiazepines, en dit effect was meest uitgesproken tussen de 2^{de} en de 4^{de} week van behandeling. Op de somatische angstsymptomen was het effect van de benzodiazepines dan weer groter dan dat van de antidepressiva^a.

- a. In de ANAES-richtlijn⁵⁰ werden drie gerandomiseerde studies besproken die een benzodiazepine en een antidepressivum vergeleken: imipramine vs alprazolam (60 patiënten gedurende 6 weken); imipramine vs paroxetine vs diazepam (81 patiënten gedurende 8 weken); imipramine vs trazodon vs diazepam (233 patiënten gedurende 8 weken) In geen enkele studie werden patiënten met co-morbiditeit in de vorm van depressie opgenomen. In één studie werd het percentage responders, namelijk patiënten die globaal verbeterden, gerapporteerd; dit bedroeg 73% met imipramine, 67% met trazodon, en 66% met diazepam (geen intention-to-treat analyse en een uitval van bijna 1 op 3 patiënten in alle behandelingsgroepen). In een meta-analyse⁶ werd naast de drie hogervermelde studies nog een vierde studie (242 patiënten, studieduur 8 weken) besproken. Deze vond een beter effect met imipramine dan met chlordiazepoxide (niet meer beschikbaar in België).

Benzodiazepines versus anti-epileptica

Vergelijkend onderzoek kan geen verschil in werkzaamheid aantonen tussen het anti-epilepticum pregabaline en een benzodiazepine^a.

- a. Twee RCT's vergeleken pregabaline met een benzodiazepine en vonden geen verschil in werkzaamheid met lorazepam (n=271) en alprazolam (n=454)⁸⁸.

Anti-epileptica versus antidepressiva

De bevindingen van een dubbelblinde, gerandomiseerde studie suggereren dat pregabaline sneller werkt en beter verdragen wordt dan venlafaxine^a.

- a. Een RCT bij 426 volwassenen met veralgemeende angststoornis en een studieduur van 6 weken, onderzocht de werkzaamheid van pregabaline 400 of 600 mg/d versus venlafaxine 75 mg/d en versus placebo. De primaire uitkomst was de verandering in score op de "Hamilton Anxiety Rating Scale" (range 0-56), die na zes weken behandeling verminderde met 14,7 punten bij behandeling met pregabaline 400 mg/d, 14,1 punten met pregabaline 600 mg/d en met venlafaxine, en met 11,6 punten met placebo (intention-to-treat analyse). Na 1 week behandeling was pregabaline in beide doses significant beter dan venlafaxine. Venlafaxine gaf vaker aanleiding tot uitval wegens ongewenste effecten dan pregabaline (20% vs 6% met pregabaline 400 mg en vs. 14% met pregabaline 600 mg/d)⁸⁹.

Buspiron versus antidepressiva

Er is geen verschil in doeltreffendheid vastgesteld tussen buspiron en het antidepressivum venlafaxine^a. Vergelijkend onderzoek met andere antidepressiva werd niet gevonden.

- a. Een gerandomiseerde studie (365 patiënten, duur 8 weken) kon geen verschil aantonen tussen buspiron en venlafaxine bij patiënten met veralgemeende angststoornis die geen gelijktijdige depressie hadden¹. Het percentage patiënten dat verbeterd was volgens een globale beoordelingsschaal bedroeg 55% met buspiron 30 mg per dag, 62% met venlafaxine 75 mg per dag en 49% met venlafaxine 150 mg per dag (geen statistische informatie over de vergelijking tussen de lage en hoge dosis venlafaxine).

β-blokkers versus benzodiazepines

Er is geen informatie gevonden over de vergelijking tussen β-blokkers en benzodiazepines bij patiënten met veralgemeende angststoornis.

β-blokkers versus antidepressiva

Er is geen informatie gevonden over de vergelijking tussen β-blokkers en antidepressiva bij patiënten met veralgemeende angststoornis.

Buspiron versus hydroxyzine

Gerandomiseerd onderzoek kon geen verschil aantonen tussen buspiron en hydroxyzine bij personen met veralgemeende angststoornis, maar de aantallen patiënten waren mogelijk te klein om een verschil te kunnen vaststellen¹.

4.1.3. Vergelijkende studies tussen niet-medicamenteuze therapie en geneesmiddelen bij veralgemeende angststoornis

Volgens vergelijkend onderzoek is het effect van cognitieve gedragstherapie bij veralgemeende angststoornis van dezelfde grootte-orde als dat van medicamenteuze therapie met een benzodiazepine, buspiron of een antidepressivum, met name een middelmatig effect. Benzodiazepines kunnen een nadelige invloed hebben op de niet-medicamenteuze therapie wanneer zij gelijktijdig hiermee opgestart worden.

In een meta-analyse werd geen verschil in werkzaamheid vastgesteld tussen cognitieve gedragstherapie en medicamenteuze therapie (hoofdzakelijk benzodiazepines) bij veralgemeende angst. Cognitieve gedragstherapie ging wel gepaard met minder uitval dan medicatie (7% vs. 25%). In de meta-analyse werden ook niet-gerandomiseerde studies opgenomen⁹⁰.

Het effect van cognitieve gedragstherapie is volgens indirecte vergelijking even groot als het effect van de medicatie (benzodiazepines, buspiron of antidepressiva). Beide resulteren in een middelmatig effect³.

- a. De ANAES-richtlijn⁵⁰ vermeldt een meta-analyse⁶³ van 35 studies (13 over cognitieve gedragstherapie en 22 over medicatie; 29 met een duur < 4 maanden en 6 met een duur van 6 maanden). Cognitieve gedragstherapie bestond hierbij uit afzonderlijke of gecombineerde technieken van cognitieve herstructurering, relaxatie, angstmanagement, blootstellingstherapie en systematische desensitisatie. De effect size voor alle studies samen bedroeg 0,70 voor cognitieve gedragstherapie en 0,60 voor medicatie.

4.1.4. Vergelijkende studies tussen combinatietherapie en monotherapie bij veralgemeende angststoornis

Er is geen onderzoek gevonden over het nut van toevoeging van een benzodiazepine in het begin van de behandeling met een antidepressivum bij veralgemeende angststoornis.

Beperkt onderzoek suggereert dat het standaard combineren van cognitieve gedragstherapie met een benzodiazepine geen meerwaarde heeft ten opzichte van cognitieve gedragstherapie alleen.

Combinatie van benzodiazepines met antidepressiva

Antidepressiva werken vooral op de psychische angstsymptomen, terwijl benzodiazepines vooral een effect hebben op de somatische angstsymptomen⁵⁰. Verder duurt het met antidepressiva enkele weken vooraleer hun effect zichtbaar wordt en kunnen ze bij het begin van de behandeling de angst doen toenemen. Benzodiazepines werken sneller⁵⁰, maar houden dan weer het risico van afhankelijkheid in. Een voor de hand liggende benadering lijkt daarom in het begin van de behandeling met antidepressiva een benzodiazepine toe te voegen³⁷. Hoewel dit een gangbare praktijk is, werd alleen onderzoek gevonden over het nut ervan bij patiënten met paniekstoornis.

Combinatie van medicatie met niet-medicamenteuze therapie

Onderzoek over het combineren van medicatie met niet-medicamenteuze therapie bij veralgemeende angststoornis is volgens onze bronnen schaars. In een systematisch overzicht⁷ werd één studie gevonden. Het combineren van diazepam met cognitieve gedragstherapie gaf in deze studie een beter resultaat dan enkel diazepam. Anderzijds bleek de combinatietherapie in deze studie geen meerwaarde te hebben boven cognitieve gedragstherapie alleen³.

Als men gelijktijdig met de niet-medicamenteuze therapie ook een benzodiazepine opstart, kunnen ongewenste effecten zoals reactietijdvertraging en cognitieve stoornissen een negatieve invloed hebben op de leereffecten die beoogd worden met de niet-medicamenteuze aanpak⁴⁹.

- a. De studie vergeleek vijf behandelingen in een groep van 113 patiënten: cognitieve gedragstherapie + diazepam, cognitieve gedragstherapie + placebo, cognitieve gedragstherapie, diazepam, placebo⁷. Onmiddellijk na de behandeling (week 10, n=83) was het percentage responders (minstens 2 standaarddeviaties vermindering in de score op de Hamilton Anxiety Rating Scale, zie rubriek "Relevante eindpunten") resp. 90,5%, 83%, 86%, 68%, 37%. Alle behandelingen waren superieur aan placebo maar verschilden op dit tijdstip niet onderling. Bij de follow-up na 6 maanden (aantal patiënten niet vermeld) waren de succespercentages resp. 71%, 67%, 71%, 41% (geen placebogroep meer op dit tijdstip). In alle groepen die cognitieve gedragstherapie gekregen hadden (al dan niet in combinatie met diazepam), was het percentage responders groter dan in de groep die alleen diazepam gekregen had.

4.2. Behandeling van fobie

In de geraadpleegde bronnen worden de hieronder opgesomde behandelingen vermeld.



4.2.1. Werkzaamheid van niet-medicamenteuze therapie bij fobie

Bij specifieke fobie is niet-medicamenteuze therapie de standaard aanpak; zowel cognitieve therapie als "exposure in vivo" zijn hierbij doeltreffend gebleken. Bij sociale fobie is de werkzaamheid van cognitieve gedragstherapie goed onderbouwd.

Bij *specifieke fobie* wordt de niet-medicamenteuze aanpak beschouwd als de standaard behandeling⁴⁹. Voor een aantal specifieke fobieën zijn RCT's uitgevoerd, voor andere soorten specifieke fobie niet. "Exposure in vivo" is doeltreffend gebleken bij specifieke fobie^a. De schaarse gegevens wijzen erop dat de effecten minstens een jaar na het stopzetten van de behandeling zouden stand houden. Over de langetermijneffecten van cognitieve interventies bij specifieke fobie zijn geen gegevens bekend. Tussen cognitieve therapie en "exposure in vivo" onderling is geen verschil in werkzaamheid gevonden. In een aantal studies bleek het combineren van "exposure in vivo" met cognitieve therapie geen meerwaarde te hebben boven "exposure in vivo" alleen⁴⁹.

Er is uitgebreid onderzoek verricht naar de werkzaamheid van niet-medicamenteuze behandeling bij *sociale fobie*, in hoofdzaak bij veralgemeende sociale fobie⁴⁹. Cognitieve gedragstherapie is doeltreffend^{32,48,49} in vergelijking met placebo of geen behandeling^b. In vergelijkend onderzoek is geen verschil in effect gebleken tussen de verschillende technieken die binnen de cognitieve gedragstherapie gebruikt worden⁸. Hun effect blijft tenminste enkele maanden na het einde van de behandeling behouden^{32,55}.

- De CBO-richtlijn⁴⁹ vermeldt twee systematische reviews van dezelfde auteur in een boek en twee oorspronkelijke studies.
- Het effect van cognitieve gedragstherapie is in een 20-tal gerandomiseerde studies onderzocht³². In de meeste studies werden de patiënten in groepsessies behandeld. Uit verscheidene meta-analyses en systematische overzichten is gebleken dat cognitieve gedragstherapie doeltreffend is ten opzichte van placebo of geen behandeling.

4.2.2. Werkzaamheid van geneesmiddelen bij fobie

Bij specifieke fobie is de werkzaamheid van medicamenteuze therapie nauwelijks onderzocht, omdat niet-medicamenteuze therapie beschouwd wordt als de standaard aanpak.

Benzodiazepines zijn werkzaam bij veralgemeende sociale fobie, maar niet bij podiumvrees. Voor clonazepam toont beperkt onderzoek een effect aan op lange termijn (2 jaar).

Buspiron heeft geen bewezen effect bij sociale fobie.

Tricyclische antidepressiva (TCA's) zijn niet onderzocht bij sociale fobie. Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), mirtazapine en venlafaxine zijn doeltreffend gebleken; van de SSRI's zijn paroxetine en sertraline meest onderzocht. Het stopzetten van een succesvolle behandeling kan aanleiding geven tot herval.

Moclobemide is doeltreffend gebleken. Fenelzine is niet aan te raden vanwege het noodzakelijk dieet en het risico van ernstige ongewenste effecten.

β-blokkers zijn niet doeltreffend bij de veralgemeende vorm van sociale fobie. Ze kunnen wel een goed resultaat geven bij podiumvrees, maar hun cardiovasculaire effecten mogen niet genegeerd worden. Een eenmalige toediening is meestal voldoende.

Vergelijkend onderzoek tussen de verschillende geneesmiddelen is vrijwel onbestaand. Moclobemide zou minder werkzaam zijn dan SSRI's. Het beter resultaat met fenelzine dan met alprazolam in één studie moet afgewogen worden tegen de speciale dieeteisen en het risico van ernstige ongewenste effecten van fenelzine.

◇ WERKZAAMHEID VAN GENEESMIDDELEN VERSUS PLACEBO BIJ FOBIE

Omdat bij specifieke fobie de niet-medicamenteuze aanpak beschouwd wordt als standaardbehandeling, zijn voor deze indicatie zo goed als geen studies over geneesmiddelen voorhanden^a.

- a. Volgens de CBO-richtlijn⁴⁹ bestaat er één pilootstudie bij 11 patiënten met specifieke fobie waarbij een behandeling met paroxetine 20 mg per dag gedurende 4 weken een beter effect had dan placebo.

Benzodiazepines

Voor algemene informatie over benzodiazepines: zie p. 8.

De benzodiazepines clonazepam, alprazolam en bromazepam zijn in placebo-gecontroleerd onderzoek doeltreffend gebleken bij sociale fobie. Tot 80% van de patiënten verbetert na de behandeling. Het effect is aangetoond bij het gegeneraliseerde subtype sociale fobie, maar niet bij podiumvrees^a. Voor clonazepam is ook het effect op lange termijn onderzocht: bij 56% van de patiënten werd na twee jaar behandeling nog een effect gevonden. Er zijn geen dosis-effect studies verricht⁴⁹.

- a. De CBO-richtlijn⁴⁹ vermeldt een dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie bij 33 muziekstudenten. Diazepam 2 mg gaf geen verbetering van de angsttoestand en er werd een lichte verslechtering in de prestatie vastgesteld.

Buspiron

Volgens de resultaten van één studie heeft buspiron geen effect bij sociale fobie^b.

Antidepressiva

Er zijn geen placebo-gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd naar de werkzaamheid van tricyclische antidepressiva bij sociale fobie⁴⁸. Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) zijn doeltreffend gebleken^{4,31,47} in placebo-gecontroleerde studies^a. Patiënten met co-morbiditeit werden in de meeste studies niet geïncludeerd. Paroxetine en sertraline waren de meest onderzochte SSRI's⁴. Ook voor de antidepressiva mirtazapine en venlafaxine is de werkzaamheid bij sociale fobie aangetoond in gerandomiseerde studies^{b,91}.

Er is nog geen definitief antwoord over het effect van het stopzetten van de medicatie en van de behandeling op lange termijn⁹. Tot nu toe is uit enkele studies gebleken dat een voortgezette inname van paroxetine⁴², sertraline⁴⁹ of escitalopram de kans op herval vermindert na een initiële succesvolle therapie^c.

De MAO-remmer fenelzine is doeltreffend bij sociale fobie, maar de behandeling vraagt een tyramine-arm dieet en er kunnen ernstige ongewenste effecten optreden^{4,32,55}. Reversibele MAO-remmers zijn eveneens doeltreffend gebleken bij sociale fobie^d.

- a. Een meta-analyse van 8 studies, de meeste met een behandelingsduur van 12 weken (maximum 24 weken), vond een percentage responders van 53% met SSRI's versus 26% met placebo⁴².
In een overzicht van de Cochrane Collaboration⁴ werden 11 studies (n= 2.031) opgenomen. De onderzochte SSRI's waren escitalopram, paroxetine, fluoxetine, fluvoxamine en sertraline. Het absoluut verschil in het percentage responders tussen SSRI's en placebo volgens de "Clinical Global Impression Scale" (zie "Relevante eindpunten" p. 8) bedroeg 0,26 (95% BI van 0,18 tot 0,34) in het voordeel van de SSRI's, met een NNT van 4.
- b. Een dubbelblinde RCT bij 66 vrouwen met sociale fobie vergeleek mirtazapine 30 mg per dag met placebo gedurende 10 weken⁹². De symptomen en de levenskwaliteit verbeterden met mirtazapine in vergelijking met placebo.
Venlafaxine 75 mg per dag heeft een effect vergelijkbaar met paroxetine in de behandeling van sociale fobie, maar heeft anderzijds een groter risico van ongewenste effecten (in het bijzonder cardiovasculair)⁹³.
- c. La Revue Prescrire⁴² bespreekt een gerandomiseerde, dubbel-blinde studie met 323 patiënten die 12 weken behandeld waren met paroxetine (dosis tussen 20 en 50 mg per dag). Het verder geven van paroxetine werd vergeleken met een geleidelijke afbouw door middel van placebo. In de periode van opvolging (24 weken) hervielen meer patiënten die overschakelden op placebo (39%) dan patiënten die verder paroxetine namen (14%). Herval werd gedefinieerd als een verslechtering volgens de CGI-schaal (toename van tenminste 2 punten, tot een score van tenminste 4), of een stopzetten van de behandeling omwille van een gebrek aan effect. Een dubbelblinde studie⁶⁵ bij 50 patiënten vergeleek na een succesvolle therapie van 20 weken met sertraline, overschakeling op placebo met het verder nemen van sertraline over 24 weken. Het percentage patiënten met herval bedroeg 36% met placebo en 4% met sertraline.
Een dubbelblinde RCT bij 517 patiënten met sociale fobie vergeleek voortgezette behandeling gedurende 24 weken met escitalopram 10 of 20 mg per dag versus placebo bij patiënten die respons vertoonden hadden op een open label behandeling met dit antidepressivum⁹⁴. Het risico van herval verminderde met escitalopram (22%) in vergelijking met placebo (50%).
- d. Het effect van de reversibele MAO-remmers (RIMA) moclobemide (75 tot 900 mg per dag) en brofaromine (50 tot 150 mg per dag) is nagegaan in een meta-analyse van 6 studies (n=1.186)⁴. Het absoluut verschil in het percentage responders tussen RIMA en placebo volgens de "Clinical Global Impression Scale" bedroeg 0,19 (95% BI van 0,08 tot 0,31), met een NNT van 5.

β-blokkers

β-blokkers zijn niet doeltreffend gebleken bij veralgemeende sociale fobie^{32,43,49,55}. Ze kunnen wel een effect hebben bij podiumvrees^a. Uit onderzoek bij deze indicatie blijkt dat β-blokkers de hartfrequentie significant verlagen en een effect hebben op de subjectieve angstgevoelens en het technisch-motorisch functioneren⁴⁸. De aangeraden doseringen bij podiumvrees zijn op basis van onderzoek en uit klinische ervaring 10 tot 25 mg voor propranolol en 10 tot 50 mg voor atenolol. Het effect treedt in het algemeen snel (binnen 30 minuten) op en een eenmalige toediening is meestal voldoende⁴⁹. Een nadeel van β-blokkers zijn hun cardiovasculaire effecten, zoals verlaging van hartfrequentie en bloeddruk.

- a. Volgens een overzicht van 11 placebo-gecontroleerde studies was er bij podiumvrees in 8 studies een beter effect van de β-blokker dan van placebo⁴⁹.

Fytotherapie

Over het effect van fytotherapie bij sociale fobie is er geen informatie in onze bronnen voorhanden.

Anti-epileptica

De anti-epileptica gabapentine en pregabaline zijn beperkt onderzocht en werkzaam gebleken bij sociale fobie^a.

- a. In een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij 69 patiënten werd een behandeling van 14 weken met gabapentine onderzocht¹⁷. De dosis werd verhoogd tot een maximum van 3,6 mg per dag wanneer de symptomen aanhielden en geen beperkende ongewenste effecten optraden. Bij de 60 patiënten die tenminste 2 weken behandeld werden, waren er meer patiënten met antwoord op de therapie (minstens 50% reductie van de symptomen) met gabapentine (32%) dan met placebo (14%). Duizeligheid en droge mond werden vaker gerapporteerd met gabapentine.

Pregabaline werd onderzocht in een placebo-gecontroleerde RCT van 11 weken. Enkel de dagelijkse dosis van 600 mg pregabaline gaf een statistisch significant beter effect dan placebo (10 punten verschil op een schaal met een range van 0 tot 144). De klinische relevantie van het gevonden effect kan in vraag gesteld worden⁸⁶.

◇ VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN GENEESMIDDELEN BIJ FOBIE

Antidepressiva onderling

Vergelijkend onderzoek tussen antidepressiva onderling werd alleen gevonden voor moclobemide, dat minder werkzaam zou zijn dan de SSRI's⁹¹.

Benzodiazepines onderling

Er is geen dubbelblind onderzoek waarbij benzodiazepines onderling vergeleken worden bij patiënten met sociale fobie⁴⁹.

Benzodiazepines versus buspiron

Over de vergelijking tussen benzodiazepines en buspiron bij patiënten met sociale fobie is er geen informatie gevonden.

Benzodiazepines versus anti-epileptica

Er is geen vergelijkend onderzoek gevonden tussen benzodiazepines en anti-epileptica bij patiënten met sociale fobie.

Benzodiazepines versus antidepressiva

Er is geen vergelijkend onderzoek verricht tussen benzodiazepines en SSRI's bij patiënten met sociale fobie. In een vergelijkende studie tussen alprazolam en de MAO-remmer fenelzine bleek een superieur effect van fenelzine⁴⁹. Zoals eerder vermeld bestaat bij inname van fenelzine echter het risico van ernstige ongewenste effecten en moet een tyramine-arm dieet gevolgd worden^{32,55}.

Buspiron versus antidepressiva

Er is geen vergelijkend onderzoek verricht tussen antidepressiva en buspiron bij patiënten met sociale fobie⁴⁹.

β-blokkers versus benzodiazepines

Er is geen vergelijkend onderzoek gevonden tussen β-blokkers en benzodiazepines bij patiënten met veralgemeende sociale fobie. Een gerandomiseerde studie met nadolol 40 mg en diazepam 2 mg bij musici met podiumvrees vond een verbetering van de performantie met nadolol, maar een lichte verslechtering met diazepam⁴⁹.

β-blokkers versus antidepressiva

Er is geen vergelijkend onderzoek gevonden tussen β-blokkers en antidepressiva bij patiënten met sociale fobie.

Buspiron versus hydroxyzine

Er is geen informatie gevonden over de vergelijking tussen buspiron en hydroxyzine bij patiënten met sociale fobie.

4.2.3. Vergelijkende studies tussen niet-medicamenteuze therapie en geneesmiddelen bij fobie

Uit beperkt onderzoek blijkt niet consequent dat cognitieve gedragstherapie en blootstellingstherapie minder of meer werkzaam zijn dan antidepressiva bij sociale fobie. Na het beëindigen van de blootstellingstherapie blijft het effect behouden, wat niet het geval lijkt na het beëindigen van de behandeling met een SSRI.

Niet-medicamenteuze therapie werd in enkele studies bij patiënten met sociale fobie vergeleken met een antidepressivum^a. Hieruit bleek dat tijdens de behandeling zowel niet-medicamenteuze therapie als een behandeling met antidepressiva superieur waren aan placebo. Volgens een literatuuroverzicht in de *New England Journal of Medicine* hebben RCT's die cognitieve gedragstherapie rechtstreeks vergeleken met medicatie, niet consequent de meerwaarde van één van beide behandelingen kunnen aantonen, terwijl een meta-analyse van studies met een duur tussen 6 en 16 weken wel een beter effect van medicatie op korte termijn suggereerde⁹¹. Alleen met niet-medicamenteuze therapie bleef het effect behouden tot tenminste 6 maanden na het beëindigen van de behandeling^{10,66, 91}

- a. Een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie¹⁰ vond plaats bij 375 patiënten die sedert tenminste 1 jaar veralgemeende sociale fobie hadden (gemiddelde duur van de aandoening 24 jaar). Het aantal patiënten met follow-up bedroeg 87%. De patiënten kregen gedurende 24 weken sertraline of placebo, met of zonder 8 sessies van 20 minuten blootstellingstherapie door huisartsen die hiervoor een korte opleiding kregen. Na het stopzetten van de therapie werden de patiënten nog gevolgd gedurende 28 weken, waarin zij nog bijkomend konden behandeld worden door hun arts. Tijdens de behandeling resulteerden zowel monotherapie met sertraline als monotherapie met blootstellingstherapie in een vermindering van de symptomen volgens de schaal voor sociale fobie. In de 28 weken na het stopzetten van de behandeling vertoonden de patiënten die enkel sertraline kregen, een trend tot verslechtering, terwijl de patiënten die enkel blootstellingstherapie gekregen hadden, verder verbeterden op een vragenlijst die peilde naar de algemene gezondheid). Voor de resultaten van de combinatietherapie, zie "Combinatietherapie versus monotherapie" p. 26.
In een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie^{11,66} bij 133 patiënten tussen 19 en 61 jaar met sociale fobie werden de volgende behandelingen over een periode van 12 weken vergeleken: de MAO-remmer fenelzine (startdosis van 15 mg opgedreven tot max. 90 mg), placebo-medicatie, cognitieve gedragstherapie in groep, of groepsondersteunende therapie als niet-medicamenteuze placebo-behandeling. Het percentage responders volgens een specifieke schaal voor sociale fobie bedroeg 58% met cognitieve gedragstherapie, 65% met fenelzine, 33% met placebo-medicatie en 27% met niet-medicamenteuze placebobehandeling. Beide actieve behandelingen waren significant effectiever dan placebo, en verschilden onderling niet. In een tweede studiefase kregen de patiënten die goed reageerden op fenelzine of cognitieve gedragstherapie, een voortgezette behandeling van 6 maanden, gevolgd door een opvolgingsperiode van 6 maanden. Aan het einde van de opvolgingsperiode was 50% van de patiënten die voorheen fenelzine gekregen hadden, hervallen in vergelijking met 17% van de patiënten die cognitieve gedragstherapie gekregen hadden.

4.2.4. Vergelijkende studies tussen combinatietherapie en monotherapie bij fobie

Bij specifieke fobie zijn er aanwijzingen dat de mogelijkheid om noodmedicatie te gebruiken tijdens de niet-medicamenteuze behandeling het leerproces nadelig kan beïnvloeden.

Bij sociale fobie levert het combineren van de niet-medicamenteuze therapie met medicatie geen winst op en kan de medicatie op langere termijn de resultaten van de niet-medicamenteuze therapie zelfs nadelig beïnvloeden.

Het nut van toevoeging van een benzodiazepine bij de aanvang van een behandeling met een antidepressivum is niet onderzocht.

Combinatie van benzodiazepines met antidepressiva

Er is geen informatie in onze bronnen voorhanden over het combineren van een behandeling met antidepressiva met een benzodiazepine bij sociale fobie.

Combinatie van medicatie met niet-medicamenteuze therapie

Bij specifieke fobie kan toediening van noodmedicatie een nadelig effect hebben op de niet-medicamenteuze therapie. De resultaten van een kleine studie hieromtrent sluiten aan bij bevindingen uit eerder onderzoek, nl. dat de mogelijkheid om dergelijk veiligheidsgedrag te stellen, het leerproces in angstuitlokkende situaties kan verhinderen. De gangbare praktijk van het voorschrijven van noodmedicatie (bv. benzodiazepines) moet bijgevolg in vraag gesteld worden³.

Bij sociale fobie heeft het combineren van blootstellingstherapie met medicatie niet meer effect dan enkel blootstellingstherapie⁹. Het nut van het combineren van psychologische behandeling met medicatie moet bijgevolg in vraag gesteld worden. Dergelijke combinatie verhoogt de kost zonder dat ze winst oplevert op langere termijn¹⁰.

- a. Bij 72 patiënten met claustrofobie werden de volgende vier behandelingscondities vergeleken: blootstellingstherapie; blootstellingstherapie + het aanmoedigen van "safety behaviour" (veiligheidsgedrag, zoals de inname van noodmedicatie in een angstuitlokkende situatie); blootstellingstherapie + de mogelijkheid van veiligheidsgedrag zonder het aan te moedigen; psychosociaal placebo; controlegroep die geen interventie kreeg¹⁸. In de groep die enkel blootstellingstherapie kreeg, bereikte 94% van de patiënten na de therapie een goed niveau van functioneren, vergeleken met 45% in de groep waar veiligheidsgedrag aangemoedigd werd, met 44% in de groep waar veiligheidsgedrag toegelaten werd, met 25% in de placebogroep en met 0% in de controlegroep.
- b. Een systematisch overzicht⁸ van vier gerandomiseerde gecontroleerde studies gaf geen verschil in effect tussen de combinatietherapie en uitsluitend niet-medicamenteuze behandeling. Een gerandomiseerde, gecontroleerde studie vergeleek blootstellingstherapie met de combinatie van blootstellingstherapie en sertraline¹⁰. Voor een beschrijving van deze studie zie "Medicatie versus niet-medicamenteuze therapie" p. 25. Tijdens de behandeling waren zowel blootstellingstherapie als de combinatie van blootstellingstherapie met sertraline geassocieerd met een vermindering in de symptomen volgens de schaal voor sociale fobie. Na 52 weken vertoonden de patiënten die sertraline kregen in combinatie met blootstellingstherapie echter een slechtere evolutie dan patiënten die enkel blootstellingstherapie kregen (op een vragenlijst die peilde naar de algemene gezondheidstoestand). Een andere gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie^{12,19} bij 60 patiënten met veralgemeende sociale fobie maakte de vergelijking tussen cognitieve therapie, fluoxetine + blootstellingstherapie en placebo + blootstellingstherapie. De patiënten kregen een behandeling van 16 weken en 3 herhalingsessies over drie maanden. Alle behandelingen resulteerden in een verbetering op de schaal voor sociale fobie, maar de cognitieve therapie gaf significant meer verbetering dan fluoxetine of placebo in combinatie met blootstellingstherapie. Er was geen significant verschil tussen fluoxetine+blootstellingstherapie en placebo+blootstellingstherapie, maar de bewijskracht van de studie was beperkt gezien het klein patiëntenaantal¹⁹. De voordelen van cognitieve therapie bleven behouden na 12 maanden. Hoewel de auteurs van de studie de term cognitieve therapie gebruikten was eerder sprake van cognitieve gedragstherapie, gezien ook de techniek van blootstelling binnen de behandeling toegepast werd. Een niet beantwoorde vraag in deze studie is of een groter effect kan bereikt worden wanneer antidepressiva aan cognitieve gedragstherapie zouden toegevoegd worden¹².

4.3. Behandeling van paniekstoornis

In de geraadpleegde bronnen worden de hieronder opgesomde behandelingen vermeld.



4.3.1. Werkzaamheid van niet-medicamenteuze therapie bij paniekstoornis

Cognitieve gedragstherapie, gedragstherapie, "exposure in vivo" en paniekmanagement zijn werkzaam gebleken bij paniekstoornissen. Het effect is merkbaar vanaf 3 tot 6 weken behandeling en blijft bij de grote meerderheid van de patiënten behouden na het stopzetten van de therapie.

Cognitieve gedragstherapie, gedragstherapie, en relaxatie zijn doeltreffend gebleken bij paniekstoornis^{33,44,45,48}. Bij sommige patiënten kan relaxatie wel paniekaanvallen uitlokken³³. "Exposure in vivo" is een effectieve interventie bij paniekstoornissen met agorafobie^a. Bij al deze niet-medicamenteuze technieken treedt de verbetering op na 3 tot 6 weken behandeling, en het percentage herstel is laag (5 tot 16%)³³. Paniekmanagement is een effectieve methode om paniekaanvallen en (in mindere mate) vermijdingsgedrag te reduceren. De methode kan worden gecombineerd met andere interventies zoals "exposure in vivo", wat waarschijnlijk nodig is bij patiënten met ernstig agorafobisch vermijdingsgedrag. De effecten van paniekmanagement blijven minimaal een jaar behouden⁴⁹.

In een systematische review over cognitieve gedragstherapie bij patiënten met veralgemeende angst of paniekstoornis waren de therapieduur, de therapievorm (individueel of in groep) en de ervaring van de therapeut geen voorspellende factoren voor therapierespons. Het therapie-effect was minder groot bij ernstige angst, hoewel patiënten met een ernstige angststoornis nog altijd een substantiële verbetering vertoonden⁷⁸. Volgens de auteurs van Clinical Evidence is zelfhulp waarschijnlijk werkzaam bij paniekstoornis^b.

- a. Bij 60% van de patiënten met agorafobie resulteert "exposure in vivo" in een definitieve verbetering⁴⁵; bij 25% in volledig herstel. Volgens de resultaten van één studie geeft "exposure in vivo" bij agorafobie een beter effect dan cognitieve therapie³².
- b. Een systematische review vond dat zelfhulp met gebruik van cognitief-gedragstherapeutische technieken het contact met de therapeut verminderde zonder een verminderde werkzaamheid. Een andere systematische review vond een lagere effect size voor zelfhulp dan voor cognitieve gedragstherapie of gedragstherapie. Een derde systematische review vond dat bibliotherapie even werkzaam is als cognitieve gedragstherapie in het verminderen van de paniekaanvallen⁹⁵.

4.3.2. Werkzaamheid van geneesmiddelen bij paniekstoornis

Benzodiazepines zijn werkzaam gebleken bij paniekstoornis op korte termijn, maar hun effect op lange termijn is slechts beperkt onderzocht. Er is geen informatie gevonden over het risico van herstel bij het stopzetten van de behandeling. Vergelijkend onderzoek kan geen verschil tussen benzodiazepines onderling aantonen. Buspiron, β -blokkers en gabapentine zijn bij paniekstoornis niet werkzamer dan placebo. Antidepressiva hebben een effect, maar het stopzetten van de therapie gaat gepaard met een risico van herstel. Vergelijkend onderzoek tussen tricyclische antidepressiva en selectieve serotonineheropnameremmers kan geen verschil in effect aantonen. Vergelijkend onderzoek tussen benzodiazepines en antidepressiva werd niet gevonden.

◇ WERKZAAMHEID VAN GENEESMIDDELEN VERSUS PLACEBO BIJ PANIEKSTOORNIS

Benzodiazepines

Voor algemene informatie over benzodiazepines: zie p. 8.

Het effect van benzodiazepines bij patiënten met paniekstoornis is aangetoond in placebo-gecontroleerd onderzoek, maar het effect is gering^a. De onderzochte producten waren alprazolam, clonazepam, diazepam en lorazepam^{2,67}. Deze benzodiazepines verbeteren de paniekaanvallen in ernst en frequentie en verminderen de diffuse angstklachten en het agorafobische vermijdingsgedrag^b. Over het langetermijneffect van benzodiazepines bij paniekstoornissen is nauwelijks gecontroleerd onderzoek voorhanden en de resultaten van niet-gecontroleerde studies zijn niet eenduidig^c. Onderzoek naar herstel bij het stopzetten van de behandeling werd niet vermeld in de geraadpleegde bronnen.

Uit twee dosis-effectstudies is gebleken dat 6 mg alprazolam effectiever is dan 2 mg. Voor de overige benzodiazepines zijn geen dosis-effect studies verricht⁴⁹.

- a. In een systematisch overzicht² (27 RCT's, n=2348) werd alprazolam vergeleken met placebo en verschillende antidepressiva. Meer patiënten werden beschouwd als verbeterd (geen cijfergegevens) met alprazolam dan met placebo. In een bijkomende RCT (n=181) werd alprazolam 10 mg over 8 maanden vergeleken met imipramine 225 mg en placebo. Het aantal paniekaanvallen was met beide geneesmiddelen verminderd ten opzichte van placebo (grafische weergave, geen significantietoets). In een meta-analyse⁶³ van 13 studies werd voor de benzodiazepines een effect size van 0,40 gevonden (geen informatie over aantal patiënten, onderzochte producten, duur behandeling).

- b. In de studies waar het aantal patiënten vrij van paniekaanvallen wordt gerapporteerd, varieert het succespercentage tussen 46% en 75% met de onderzochte benzodiazepines versus tussen 14% en 44% met placebo. De behandelingsduur bedroeg in deze studies tussen 5 en 8 weken⁴⁹.
- c. In een placebo-gecontroleerde studie bij 85 patiënten die goed reageerden op twee maanden therapie met alprazolam, was het effect van de medicatie op de paniekaanvallen in de volgende zes maanden behandeling nog aanwezig en was er geen sprake van tolerantie. Niet-gecontroleerd onderzoek daarentegen gaf tegenstrijdige resultaten op het vlak van tolerantie⁶⁷.

Buspiron

Buspiron bleek bij paniekstoornis in gerandomiseerde, gecontroleerde studies niet effectiever dan placebo⁴⁹.

Antidepressiva

Zowel voor tricyclische antidepressiva (imipramine en clomipramine) als voor selectieve serotonineheropnameremmers (citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) en venlafaxine is de werkzaamheid bij paniekstoornis^{2,38,39,40,48,49,96} aangetoond in placebo-gecontroleerd onderzoek^a. Voor imipramine en sertraline is vastgesteld dat het stopzetten van de behandeling gepaard gaat met herval^b.

- a. TCA's: Clinical Evidence² vermeldt een systematisch overzicht (27 studies, 2.348 patiënten) en twee bijkomende RCT's over imipramine. Uit het systematisch overzicht bleek dat een hoger percentage patiënten verbeterde met imipramine dan met placebo. Volgens één van de bijkomende RCT's (312 patiënten, duur 6 maanden) was er volgens de score op een paniekschaal sprake van 38% responders met imipramine versus 13% met placebo. Volgens de andere bijkomende RCT (181 patiënten, duur 8 maanden) was het aantal paniekaanvallen na 8 maanden verminderd met imipramine in vergelijking met placebo (geen cijfers). De CBO-richtlijn⁴⁹ vermeldt één studie over clomipramine. In deze dubbelblinde RCT van 12 weken bij 367 patiënten met paniekstoornis werd clomipramine (50 tot 150 mg per dag) vergeleken met paroxetine (zie "Vergelijkende studies" p. 21) en placebo. Vanaf zes weken behandeling waren significant méér patiënten die clomipramine namen, vrij van paniekaanvallen dan patiënten die placebo kregen (grafische weergave, na 12 weken ca. 50% responders met clomipramine vs. ca. 30% met placebo). SSRI's: Clinical Evidence² vermeldt twee systematische overzichten en één bijkomende RCT voor de vergelijking SSRI vs. placebo. Van één overzicht (12 studies, 1.741 patiënten) worden cijfergegevens vermeld: de globale effect size versus placebo bedroeg 0,55 (middelmatic effect), de effect size voor de frequentie van paniekaanvallen bedroeg 0,38 (gering effect). Er werd geen significantietoets gerapporteerd voor de vergelijking met placebo. De gemiddelde uitval in de studies bedroeg 19,9%. De auteurs van de meta-analyse merkten op dat de gevonden effect size een overschatting kon zijn van het werkelijk effect van SSRI's, gezien er aanwijzingen waren voor publicatiebias⁶⁸. De bijkomende RCT met citalopram (279 patiënten, duur 12 maanden, dagdosis tussen 10 en 90 mg) vond meer patiënten met een gunstig therapie-antwoord met citalopram dan met placebo (grafische weergave van de resultaten).
- b. Voor imipramine en sertraline werd telkens één RCT gevonden waarbij patiënten, na een gunstig antwoord op de behandeling, terug verslechterden wanneer de medicatie vervangen werd door placebo. In de eerste RCT werd bij 56 patiënten in stabiele remissie na zes maanden imipramine (dosis 2,25 mg/kg/dag), verder behandelen vergeleken met overschakeling op placebo. Bij 3% van de patiënten die verder imipramine namen versus 37% van de patiënten die overschakelden op placebo, was in de periode van opvolging gedurende 1 jaar sprake van herval (gebaseerd op het oordeel van de behandelende arts en de patiënt)^{2,69}. In de tweede RCT werden 183 patiënten opgenomen die een antwoord (sterk of zeer sterk verbeterd volgens de CGI schaal, zie "Relevante eindpunten" p. 6) vertoonden op een behandeling van 1 jaar met sertraline (dosis getitreerd tot maximaal 200 mg per dag). Bij 13% van de patiënten die de behandeling voortzetten over nog eens 28 weken, was er sprake van opflakking van de symptomen van de paniekstoornis, in vergelijking met 33% van de patiënten die overschakelden op placebo^{2,70}.

β-blokkers

β-blokkers waren in gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek bij paniekstoornissen niet effectiever dan placebo⁴⁹.

Fytotherapie

Er is geen informatie gevonden over het effect van fytotherapie bij patiënten met paniekstoornis.

Anti-epileptica

Een RCT die het anti-epilepticum gabapentine onderzocht bij 103 patiënten met paniekstoornis vond geen winst in vergelijking met placebo⁸⁶.

Varia

Er is geen informatie gevonden over andere producten dan de hoger vermelde bij patiënten met paniekstoornis.

Antidepressiva onderling

Er is geen bewijs van superioriteit van selectieve serotonineheropnameinhibitoren (SSRI's) ten opzichte van tricyclische antidepressiva (TCA's)^a. Slechts enkele studies maakten de directe vergelijking tussen SSRI's en TCA's. Er is weinig vergelijkend onderzoek beschikbaar tussen SSRI's onderling of tussen SSRI's en venlafaxine⁴⁹. Tussen escitalopram en citalopram kon geen verschil in effect aangetoond worden³⁸.

- a. *Uit een meta-analyse⁷² bleek dat het effect van TCA's en SSRI's vergelijkbaar was: 60% van de patiënten was vrij van paniekaanvallen na een behandeling met een TCA (16 studies bij 510 patiënten, de onderzochte producten waren imipramine, clomipramine, desipramine of nortriptyline) en 55% na een behandeling met een SSRI (18 studies bij 985 patiënten, de onderzochte producten waren fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, citalopram of sertraline)⁴⁸. Deze meta-analyse includeerde ook niet-gerandomiseerde, open studies en de vergelijking was hoofdzakelijk gebaseerd op studies die ofwel een SSRI ofwel een TCA vergeleken met placebo⁴⁸. In een andere meta-analyse werd een beter effect vastgesteld met SSRI's dan met TCA's. Clomipramine werd in deze meta-analyse echter tot de SSRI's gerekend en de uitkomst "verbetering" werd niet nader gedefinieerd². In een systematisch overzicht naar het effect van SSRI's versus TCA's werd één studie (81 patiënten, 8 weken) gevonden, die paroxetine vergeleek met imipramine en geen verschil tussen beide behandelingen kon aantonen⁶. Een RCT (475 patiënten)³⁹ vergeleek citalopram met clomipramine. Het percentage patiënten dat sterk verbeterd was na 8 weken bedroeg 21% met placebo, 42% met citalopram 20 tot 30 mg per dag, 27% met citalopram 40 tot 60mg per dag en 38% met clomipramine 60 tot 90 mg per dag. Er werd geen statistische toets vermeld voor de vergelijking citalopram versus clomipramine. Een RCT (367 patiënten) vergeleek paroxetine 20 tot 60 mg per dag met clomipramine 50 tot 150 mg per dag en kon geen verschil tussen beide producten aantonen na 12 weken behandeling^{40,71}.*

Benzodiazepines onderling

Vergelijkend onderzoek tussen benzodiazepines onderling bij paniekstoornis kon geen verschil in effect aantonen⁴⁹.

Benzodiazepines versus buspiron

Er is geen informatie gevonden over de vergelijking tussen benzodiazepines en buspiron bij patiënten met paniekstoornis.

Benzodiazepines versus anti-epileptica

Er is geen vergelijkend onderzoek gevonden tussen benzodiazepines en anti-epileptica bij patiënten met paniekstoornis.

Benzodiazepines versus antidepressiva

Hoewel benzodiazepines en antidepressiva het meest gebruikt worden in de behandeling van paniekstoornis, is geen vergelijkend onderzoek tussen beide geneesmiddelengroepen gevonden.

Buspiron versus antidepressiva

Er is geen informatie gevonden over de vergelijking tussen buspiron en antidepressiva bij patiënten met paniekstoornis.

β-blokkers versus benzodiazepines

Voor wat betreft paniekstoornissen met agorafobie is er beperkt vergelijkend onderzoek uitgevoerd tussen de β-blokker propranolol en benzodiazepines⁴¹. De resultaten van deze studies tonen een beter effect met de benzodiazepines diazepam en alprazolam dan met propranolol in het reduceren van de paniekaanvallen. De aantallen patiënten in de beschikbare studies zijn echter te klein om definitieve uitspraken te doen³.

- a. *In deze studies werd propranolol 80 tot 320 mg per dag vergeleken met diazepam 5 tot 40 mg per dag (21 patiënten), of met alprazolam 3,6 mg per dag (64 patiënten)⁴¹.*

β-blokkers versus antidepressiva

In een kleinschalig onderzoek werd imipramine vergeleken met propranolol bij patiënten met paniekstoornis. Er kon geen verschil in effect aangetoond worden^a.

- a. *In deze studie (38 patiënten) werd propranolol (80 tot 320 mg per dag) vergeleken met imipramine (50 tot 300 mg per dag). Er was veel uitval in de studie (39%)⁴¹.*

4.3.3. Vergelijkende studies tussen niet-medicamenteuze therapie en geneesmiddelen bij paniekstoornis

Cognitieve gedragstherapie is even werkzaam gebleken als medicatie bij paniekstoornissen. De onderzochte producten waren hoofdzakelijk SSRI's en tricyclische antidepressiva, maar ook benzodiazepines.

Niet-medicamenteuze therapie heeft minstens evenveel effect als medicatie bij paniekstoornis en het effect blijft langer behouden. Er is geen overtuigend bewijs van de meerwaarde van het combineren van niet-medicamenteuze therapie met medicatie^a.

- a. Een eerste systematische review (zoekdatum 2002) includeerde 11 studies die cognitieve (gedrags)therapie vergeleken met farmacotherapie bij patiënten met paniekstoornis met of zonder agorafobie. De onderzochte geneesmiddelen waren hoofdzakelijk SSRI's en tricyclische antidepressiva, maar ook benzodiazepines. Een tweede systematische review (zoekdatum 2005) van 10 vergelijkende studies concludeerde dat het effect van psychotherapie langer behouden bleef dan dat van medicatie⁹⁵.

4.3.4. Vergelijkende studies tussen combinatietherapie en monotherapie bij paniekstoornis

Er bestaan enkele kleinschalige studies over het eventuele voordeel om een benzodiazepine toe te voegen aan het begin van de behandeling met een antidepressivum bij patiënten met paniekstoornis. De resultaten variëren naargelang het onderzochte benzodiazepine en de duur van toediening. Vanwege het risico van afhankelijkheid dient de gecombineerde behandeling in elk geval zo kort mogelijk gehouden te worden.

Er is geen overtuigend bewijs dat het standaard combineren van cognitieve gedragstherapie met een antidepressivum een meerwaarde oplevert ten opzichte van uitsluitend cognitieve gedragstherapie bij paniekstoornis. Op termijn kan de medicatie zelfs een nadelig effect hebben op de winst van de niet-medicamenteuze therapie.

Combinatie van benzodiazepines met antidepressiva

In een kleinschalige studie bij patiënten met paniekstoornis gaf het combineren van imipramine met alprazolam in het begin van de behandeling geen voordeel ten opzichte van een behandeling met uitsluitend imipramine. Patiënten die de combinatietherapie kregen, verbeterden sneller dan deze die enkel imipramine namen, maar ondervonden veel problemen om alprazolam af te bouwen. In tegenstelling tot de verwachting van de auteurs, kon een verergering van de angst in het begin van de behandeling niet vermeden worden. Er werd opgemerkt dat verder onderzoek zou moeten uitwijzen of combinatietherapie wél winst oplevert wanneer een benzodiazepine met een langere werkingsduur gegeven wordt voor een kortere periode, en gevolgd door een tragere afbouw^a. Een nadien uitgevoerde, kleinschalige studie van dezelfde onderzoekers stelde vast dat patiënten die een combinatietherapie kregen van sertraline met clonazepam, sneller reageerden dan patiënten die alleen sertraline kregen. De afbouw van clonazepam over drie weken gaf geen noemenswaardige problemen^b.

- a. Een dubbelblinde studie (48 patiënten, duur 8 weken) onderzocht of het combineren van alprazolam (gem. 3 mg per dag) met imipramine (gem. 132 mg per dag) een eventuele verergering van de angstsymptomen in het begin van de behandeling met het antidepressivum kon tegengaan. Na toediening van alprazolam gedurende 4 tot 6 weken, werd dit product over 2 weken afgebouwd³⁷.
- b. Een studie bij 50 patiënten (duur 12 weken), die tegemoet kwam aan de tekortkomingen van een eerder uitgevoerde studie, stelde vast dat de combinatie van sertraline (streefdosis 100 mg per dag) met clonazepam (3 x 1,5 mg per dag) in de eerste vier weken van behandeling, resulteerde in een sneller antwoord op de therapie ($\geq 50\%$ vermindering in score op de Panic Disorder Severity Scale, zie "Relevante Eindpunten") dan een behandeling met sertraline en placebo. Na 1 week reageerde 41% van de patiënten op de behandeling met clonazepam versus 4% met placebo (intention-to-treat analyse). Na drie weken waren de succespercentages resp. 63% en 32%. Vanaf 4 weken behandeling was er geen verschil in effect tussen beide groepen. De frequentie van paniekaanvallen was significant lager in de eerste weken van behandeling volgens de beoordeling van de behandelende arts, maar niet volgens de patiënt zelf²⁰.

Combinatie van medicatie met niet-medicamenteuze therapie

Een meta-analyse naar het effect van combinatietherapie met antidepressiva en psychotherapie bij paniekstoornis (met of zonder agorafobie) besluit dat er geen overtuigend bewijs is voor een meerwaarde van combinatietherapie op lange termijn ten opzichte van enkel psychotherapie^a. Een combinatie van cognitieve gedragstherapie met medicatie kan op termijn zelfs een nadelige invloed hebben op het effect van de cognitieve gedragstherapie^b. Een mogelijke verklaring is dat de angstgerelateerde somatische symptomen (zoals tachycardie en duizeligheid) door de medicatie onderdrukt worden, terwijl cognitieve gedragstherapie net deze symptomen wil uitlokken om de foutieve verwachtingen van de patiënt over de gevolgen ervan te corrigeren. Het succes van

de behandeling wordt dan door de patiënt toegeschreven aan de medicatie en zijn foutieve opvattingen blijven bestaan⁷³.

Anderzijds geeft het combineren van antidepressiva met psychotherapie een beter resultaat op langere termijn dan enkel antidepressiva^a. Het is niet geweten wat het effect is van beide behandelingen wanneer ze elkaar opvolgen of welke strategie best past bij welk type patiënt⁹⁷.

Over het effect van de combinatie buspiron plus cognitieve gedragstherapie zijn de resultaten van het beschikbare onderzoek tegenstrijdig^c.

Een gecoördineerde aanpak waarbij medicatie gecombineerd wordt met cognitieve gedragstherapie is haalbaar en werkzaam gebleken in de eerste lijn^d.

a. -Combinatie psychotherapie + antidepressiva vs. antidepressiva. Het relatief risico voor de uitkomst "substantiële verbetering" (bv. sterk of zeer sterk verbeterd volgens het algemeen oordeel van de behandelaar, >40% vermindering in de "Panic Disorder Severity Score", >50% vermindering in de paniekfrequentie of de score op de "Fear Questionnaire-Agoraphobia" subschaal) bij combinatietherapie versus antidepressiva bedraagt 1,24 (95% BI 1,02 tot 1,52, 11 RCT's, n=669) aan het einde van de acute behandeling, 1,63 (95% BI 1,21 tot 2,19, aantal RCT's niet vermeld) voor de voortgezette behandeling, en 1,61 (95% BI 1,23 tot 2,11, 5 RCT's, n=376) voor de opvolging na het stopzetten van de behandeling^{97,98}.

-Combinatie psychotherapie + antidepressiva vs. psychotherapie. Het relatief risico voor de uitkomst "substantiële verbetering" bij combinatietherapie versus psychotherapie bedraagt 1,16 (95% BI 1,03 tot 1,30, 11 RCT's, n=1257) aan het einde van de acute behandeling, 1,23 (95% BI 1,00 tot 1,51) voor de voortgezette behandeling, en 0,96 (95% BI 0,79 tot 1,16, 9 RCT's, n=658) voor de opvolging na het stopzetten van de behandeling. Uitval wegens ongewenste effecten trad vaker op bij de combinatietherapie dan bij psychotherapie in de acute fase (RR=3,01, 95% BI 1,61 tot 5,63).

b. In een systematisch overzicht⁷ werden drie gerandomiseerde gecontroleerde studies opgenomen. De analyse was gebaseerd op de patiënten die de behandeling voltooiden, en gaf bijgevolg veel hogere slaagpercentages weer dan de intention-to-treat analyse.

In de eerste studie⁵⁹ werd aan het einde van de drie maanden durende behandelingsfase het aantal responders onderzocht volgens een schaal voor paniekstoornissen en volgens het algemeen oordeel van de arts. De combinatietherapie van cognitieve gedragstherapie met imipramine (64% responders volgens het algemeen oordeel van de arts) gaf geen significant beter resultaat dan imipramine (48% responders) of cognitieve gedragstherapie (54% responders) afzonderlijk. Na 6 maanden onderhoudstherapie scoorden de patiënten die de combinatietherapie kregen, beter op beide schalen (56% responders volgens het algemeen oordeel van de arts) dan patiënten die enkel imipramine (38% responders) of cognitieve gedragstherapie (42% responders) kregen, maar niet beter dan patiënten die cognitieve gedragstherapie in combinatie met placebo-mediatie kregen (50% responders). Zes maanden na het stopzetten van de onderhoudsbehandeling werd geen significant verschil aangetoond tussen de groepen volgens een intention-to-treat-analyse bij 295 patiënten. Het percentage responders volgens een globale beoordelingsschaal bedroeg op dat ogenblik nog 41% voor cognitieve gedragstherapie in combinatie met placebo, 32% voor cognitieve gedragstherapie, 20% voor imipramine, 13% voor placebo en 26% voor cognitieve gedragstherapie in combinatie met imipramine^{30,59}.

In een tweede studie bij 154 patiënten werden de volgende therapieën onderzocht: blootstellingstherapie + alprazolam, relaxatie + alprazolam, blootstellingstherapie + placebo, relaxatie + placebo. Alle behandelingen duurden 8 weken en de medicatie werd in de daaropvolgende 8 weken afgebouwd. Follow-up vond plaats onmiddellijk na de behandeling (n=129) en 5 maanden nadien (n=76). Het percentage responders (CGI score 1 of 2, zie "Relevante eindpunten" p. 8) na de behandeling was als volgt: 71% voor blootstellingstherapie + alprazolam, 71% voor blootstellingstherapie + placebo, 51% voor relaxatie + alprazolam, 25% voor relaxatie + placebo. Volgens een significantietest scoorden de groepen die blootstellingstherapie kregen op dit moment beter dan de anderen. In de periode van follow-up bedroegen de percentages resp. 36%, 62%, 29%, en 18%, met een superieur resultaat voor de combinatie blootstellingstherapie + placebo in vergelijking met de andere groepen.

Een derde studie bij 77 patiënten vond geen beter resultaat met de combinatie van buspiron en cognitieve gedragstherapie gedurende 16 weken dan met uitsluitend cognitieve gedragstherapie. Het percentage responders (minstens 50% reductie in het agorafobisch vermijdingsgedrag) bedroeg na de behandeling 67% bij de combinatie cognitieve gedragstherapie + buspiron versus 74% bij cognitieve gedragstherapie + placebo (niet significant); in de periode van follow-up was dit resp. 44% en 68% (niet significant).

c. In één RCT (48 patiënten) resulteerde een combinatie van buspiron (tot 60 mg per dag) met cognitieve gedragstherapie over 16 weken in een verbetering van de paniek en agorafobiescore na 1 jaar ten opzichte van uitsluitend cognitieve gedragstherapie. In een andere RCT (41 patiënten) gaf het combineren van cognitieve gedragstherapie met buspiron 30 mg per dag gedurende 16 weken geen toename van het aantal responders in vergelijking met uitsluitend cognitieve gedragstherapie. Het percentage patiënten met na 68 weken een reductie van tenminste 50% in de symptomen van agorafobie bedroeg 44% met de combinatietherapie versus 68% met enkel cognitieve gedragstherapie².

In een systematisch overzicht⁷ werd nog een andere studie vermeld bij 77 patiënten. Het combineren van cognitieve gedragstherapie met buspiron gaf geen toename in het aantal responders in vergelijking met uitsluitend cognitieve gedragstherapie (zie bij b).

d. De open label RCT bij 232 patiënten met paniekstoornis vond plaats in een eerstelijnskliniek en had een opvolgingsduur van 2 jaar. De gecoördineerde zorg bestond uit cognitieve gedragstherapie (gegeven door een gedragstherapeut) in combinatie met medicatie (gegeven door de huisarts na advies van een psychiater, niet nader omschreven). De controlegroep ontving de gangbare zorgverstrekking (medicatie gegeven door de huisarts en eventueel verwijzing naar de geestelijke gezondheidszorg). Er waren meer patiënten met klinische respons in de interventiegroep dan bij gangbare zorgverstrekking (29% versus 16%)⁹⁹.

5. Angststoornissen bij kinderen en adolescenten

In diverse onderzoeken in de algemene populatie is vastgesteld dat angststoornissen bij ongeveer 10% van de kinderen voorkomen. Zeer jonge kinderen tonen vooral separatie-angst, oudere kinderen daarnaast ook overbezorgdheid en specifieke fobieën. Adolescenten vertonen vaker paniekstoornissen en fobieën zoals agorafobie en sociale fobie. Vóór de puberteit komen paniekstoornissen weinig voor⁴⁶.

Niet-medicamenteuze therapie is werkzaam bij kinderen met angststoornissen en is vanwege de beperkte risico's te verkiezen als initiële behandeling. Het effect van benzodiazepines is niet duidelijk aangetoond. De combinatie van psychotherapie met een selectieve serotonineheropnameremmer resulteerde volgens enkele onderzoeken in een gunstig effect op de angstsymptomen en de algemene toestand.

5.1. Werkzaamheid van niet-medicamenteuze therapie bij kinderen met angststoornissen

Het effect van cognitieve gedragstherapie is onderzocht bij kinderen (vanaf zes jaar) met angststoornissen met een gunstig resultaat^a. Er kan geen verschil aangetoond worden tussen de verschillende vormen van cognitieve gedragstherapie (individueel, in groep, of familie)¹⁰⁰. Gezien de beperkte risico's is niet-medicamenteuze therapie te verkiezen als initiële behandeling van angststoornissen bij kinderen.

Een gerandomiseerd onderzoek naar het effect van bibliotherapie voor ouders van kinderen met een angststoornis stelt vast dat bibliotherapie werkzamer is dan een wachtlijst, maar minder werkzaam dan cognitieve gedragstherapie. Voorlopig kan deze vorm van zelfhulp niet beschouwd worden als een evenwaardig alternatief voor cognitieve gedragstherapie¹⁰¹.

a. De meta-analyse onderzocht het effect van cognitieve gedragstherapie (CGT) bij kinderen en adolescenten tussen 6 en 18 jaar met milde tot matig ernstige angststoornissen. Cognitieve gedragstherapie werd vergeleken met een placebobehandeling (enkel aandacht zonder elementen van CGT) of wachtlijst. De geïncludeerde angststoornissen waren: veralgemeende angststoornis, overmatige angst, scheidingsangst, sociale fobie of paniekstoornis. De CGT bestond uit tenminste 8 sessies met een getrainde therapeut. In de meta-analyse voor de uitkomst "remissie" werden 12 studies met een totaal van 765 patiënten geïncludeerd. Volgens de intention-to-treat analyse was er een remissie bij 56% van de kinderen na CGT versus 28,2% in de controlegroep, met een NNT van 3 (95% BI 2,5 tot 4,5). De uitval bij follow-up bedroeg 12,4% in de CGT groep versus 13,5% in de controlegroep¹⁰⁰.

5.2. Werkzaamheid van geneesmiddelen bij kinderen met angststoornissen

Drie groepen van geneesmiddelen zijn onderzocht bij kinderen en adolescenten met angststoornissen: benzodiazepines, tricyclische antidepressiva en SSRI's.

De werkzaamheid van **benzodiazepines** is niet duidelijk aangetoond^a. Dit gebrek aan bewezen effect en het risico van ongewenste effecten, misbruik en afhankelijkheid, maken het gebruik van benzodiazepines bij kinderen en adolescenten controversieel⁴⁶.

Over het effect van **tricyclische antidepressiva** werd placebo-gecontroleerd onderzoek gevonden bij kinderen met angstgerelateerd schoolverzuim. Verschillen in dosering, farmacokinetiek, therapieduur, leeftijd en comorbiditeit, en de invloed van co-interventies, kunnen een verklaring zijn voor de tegenstrijdige studieresultaten. Het risico van ernstige ongewenste effecten is reden tot grote terughoudendheid bij het gebruik van tricyclische antidepressiva bij kinderen⁴⁶.

Van de **selectieve serotonineheropnameremmers** (SSRI's) bij kinderen met angststoornissen werden fluvoxamine (zie "Combinatietherapie versus monotherapie" p. 25), sertraline en paroxetine onderzocht en werkzaam bevonden^b.

SSRI's worden in de klinische praktijk meest voorgeschreven wanneer gekozen wordt voor een medicamenteuze behandeling bij kinderen met angststoornissen, niettegenstaande het eerder beperkt bewijs van werkzaamheid. Daarnaast is bij kinderen met depressie een verhoogd risico van zelfmoordgedachten en zelfpijniging gesignaleerd na het gebruik van SSRI's (m.u.v. fluoxetine). Dit is ook het geval voor venlafaxine^{47,75}. De Amerikaanse FDA stelt dat een hoger risico van zelfmoordgedachten bij kinderen en adolescenten voor geen enkel antidepressivum uit te sluiten is¹⁰². Als gevolg hiervan geldt op dit ogenblik de aanbeveling antidepressiva bij kinderen enkel te gebruiken onder continue begeleiding en evaluatie, en in combinatie met cognitieve gedragstherapie²⁷.

- a. Het effect van de benzodiazepines alprazolam en clonazepam werd in telkens één dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie nagegaan. Deze onderzoeken hebben echter methodologische tekortkomingen (kleine aantallen, geen aselechte toewijzing, onvoldoende correctie voor verschillen in psychiatrische co-morbiditeit,...) en er is een hoge placebo-respons (ca. 50%), die vrijwel overeenkomt met het antwoord op het onderzochte geneesmiddel⁴⁶.
- b. In een RCT bij 22 kinderen (5-17j) met veralgemeende angststoornis werd sertraline (aanvangsdosis 25 mg, verhoogd tot 50 mg) vergeleken met placebo over een periode van 9 weken. Zowel volgens de score op de "Hamilton Anxiety Rating Scale" als volgens het globaal klinisch oordeel van de arts werd significant meer verbetering vastgesteld met sertraline dan met placebo. Tien van de 11 kinderen die sertraline kregen, waren globaal verbeterd in vergelijking met 1 van de 11 kinderen die placebo kregen. Anderzijds was bij slechts twee kinderen uit de sertraline-groep sprake van een sterke verbetering⁷⁴.

Een andere placebo-gecontroleerde RCT onderzocht paroxetine bij 322 kinderen en adolescenten tussen 8 en 17 jaar met sociale fobie over een periode van 16 weken. De dagelijkse dosis bedroeg 10 mg in de eerste week en werd nadien wekelijks verhoogd met 10 mg, tot maximaal 50 mg/d. 78% van de kinderen was sterk of zeer sterk verbeterd volgens het globaal oordeel van de behandelaar, versus 38% met placebo. Paroxetine gaf vaker slapeloosheid dan placebo (14% vs. 6%) en 5 kinderen vertoonden zelfmoordgedachten of 'self harm' ($p=0.06$)¹⁰³.

5.3. Vergelijkende studies tussen niet-medicamenteuze therapie en geneesmiddelen bij kinderen met angststoornissen

Cognitieve gedragstherapie is, gezien de beperkte risico's en bij gebrek aan vergelijkend onderzoek met medicamenteuze therapie, te verkiezen als initiële behandeling van angststoornissen bij kinderen^{25,76}.

5.4. Vergelijkende studies tussen combinatietherapie en monotherapie bij kinderen met angststoornissen

Het combineren van cognitieve gedragstherapie met het TCA imipramine kan een snellere verbetering van de depressie teweegbrengen bij schoolweigerers met co-morbiditeit van angst en majeure depressie, maar heeft geen effect op de angst^a. Over het nut van de combinatie van cognitieve gedragstherapie met een SSRI is geen onderzoek gevonden.

Beperkt onderzoek suggereert dat het combineren van ondersteunende psychotherapie met fluvoxamine een gunstig effect kan hebben op de angstsymptomen en de algemene toestand volgens het oordeel van de arts^b. In de beschikbare studie werden echter enkel kinderen geïnccludeerd bij wie psychotherapie niet doeltreffend was. Er kan dus geen uitspraak gedaan worden over het effect van fluvoxamine wanneer het gecombineerd wordt met een werkzame niet-medicamenteuze therapie.

- a. Een gerandomiseerde gecontroleerde studie bij 63 adolescenten tussen 12 en 18 jaar vergeleek de combinatie van imipramine (dosisverhoging tot 3 mg/kg/dag na 2 weken) en cognitieve gedragstherapie (8 wekelijkse sessies) met uitsluitend cognitieve gedragstherapie gedurende 8 weken. Naast een positief effect op de depressie werd met de combinatietherapie ook een gunstigere evolutie van het schoolverzuim gevonden dan met de monotherapie¹⁴.
- b. Een gerandomiseerde gecontroleerde studie⁷⁷ vond plaats bij 128 kinderen en adolescenten (tussen 6 en 17 jaar) met een diagnose van sociale fobie, separatie-angst of gegeneraliseerde angst. Fluvoxamine (250 mg per dag bij kinderen en 300 mg per dag bij adolescenten) werd vergeleken met placebo, beide in combinatie met ondersteunende psychotherapie gedurende 8 weken. De kinderen die fluvoxamine kregen, vertoonden op een pediatrische angstschaal met een scorebereik tussen 0 en 25, significant meer verbetering in hun angstsymptomen (gem. daling van 9,7 punten) dan kinderen die placebo namen (gemiddelde daling 3,1 punten). De gemiddelde angstscore na behandeling met fluvoxamine bleef wel in de range van milde, maar klinisch relevante symptomen¹⁵. Volgens de "Clinical Global Impression" schaal (zie "Relevante eindpunten" p. 8) vertoonde 76% een therapie-antwoord (verbeterd of symptoomvrij) met fluvoxamine in vergelijking met 29% in de placebogroep. De auteurs somden de volgende beperkingen van hun studie op: de kinderen mochten geen andere stoornissen hebben (hoewel die vaak samen bestaan met angststoornissen), de studie

duurde slechts acht weken, en de artsen registreerden zowel de gewenste als de ongewenste effecten van de medicatie, wat de blindering van de uitkomstmeting in het gedrang kan gebracht hebben met eventuele vertekening in het voordeel van fluvoxamine. Er kwamen immers significant meer abdominale klachten voor met fluvoxamine dan met placebo. Andere bedenkingen bij deze studie zijn dat nergens resultaten gerapporteerd worden over de door de kinderen gerapporteerde uitkomsten¹⁵ en dat verschillende types angststoornissen onderzocht werden. Verder reageerden de kinderen die in de studie geïnccludeerd werden niet op drie weken ondersteunende psychotherapie, maar werd deze therapie toch voortgezet. Op basis van deze studie kan niet geconcludeerd worden dat fluvoxamine in monotherapie beter is dan placebo.

Twee geneesmiddelenbewakingsstudies met een case-control design suggereren zoals gegevens uit eerder onderzoek, dat het risico van malformaties bij gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap mogelijk verhoogd is, maar klein in absolute termen¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Van geen enkel antidepressivum is bewezen dat het veilig kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap¹⁰⁷.

6. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties*

	Ongewenste effecten	Contra-indicaties	Interacties
Bupiron	<p>Frequent: duizeligheid, nausea, hoofdpijn, nervositeit, paresthesiën</p> <p>Zelden: extrapyramidale symptomen, psychotische reacties, manie, allergische reacties, angio-oedeem</p>	<p>Ernstige nier- of leverinsufficiëntie, epilepsie</p> <p>Voorzichtig bij zwangerschap en borstvoeding, besturen van voertuigen of machines, glaucoom</p>	<ul style="list-style-type: none"> de sedatieve effecten kunnen versterken bij gelijktijdig gebruik van alcohol of andere middelen die het CZS onderdrukken hypertensie in combinatie met IMAO serotoninesyndroom in combinatie met serotoninerge stoffen (fluvoxamine) middelen met remmende invloed op CYP3A4 (zoals diltiazem, verapamil, itraconazol, erythromycine, pompelmoessap) verhogen de concentratie
Benzodiazepines	<ul style="list-style-type: none"> in het begin van de behandeling: slaperigheid overdag, afvlakking van het gevoel, spierzwakte, duizeligheid, verwarring, moeheid, dubbelzien risico's van misbruik, afhankelijkheid, tolerantie rebound en ontwenningsverschijnselen bij staken behandeling bij hoge dosering, bij kinderen en ouderen: paradoxale reacties soms: anterograde amnesie, manifest worden van een onopgemerkte depressie 	<p>Myastenia gravis, ernstige respiratoire insufficiëntie, slaapapneusyndroom, ernstige leverinsufficiëntie</p> <p>Voorzichtig bij ouderen wegens gevaar voor cumulatie en gevoeligheid voor de sedatieve effecten</p> <p>Zwangerschap:</p> <ul style="list-style-type: none"> bij gebruik tijdens eerste trimester is melding gemaakt van congenitale afwijkingen bij gebruik tijdens laatste trimester: risico van dervingsverschijnselen bij neonaten 	<ul style="list-style-type: none"> effect versterkt door alcohol en andere middelen die het CZS onderdrukken bloedspiegel kan verhogen bij gebruik van stoffen met een remmende invloed op de leverenzymen (CYP3A4-remmers), nl. fluvoxamine, fluoxetine, sertraline, en ook cimetidine, dextropropoxyfeen, orale anticonceptiva, diltiazem, macrolide-antibiotica en pompelmoessap
Antidepressiva eerste en tweede groep	<p>Dervingsverschijnselen bij plots stoppen behandeling</p> <ul style="list-style-type: none"> eerste groep: <ul style="list-style-type: none"> orthostatische hypotensie en cardiale geleidingsstoornissen desipramine en nortriptyline veroorzaken soms angst, agitatie en slapeloosheid eerste groep en sommige stoffen uit de tweede groep: anticholinerge eigenschappen trazodon: seksuele stoornissen – priapisme, sedatie 	<p>Recent myocardinfarct en geleidingsstoornissen</p>	<ul style="list-style-type: none"> de meeste antidepressiva van de 1° en 2° groep gaan de werking van antihypertensiva met centrale werking tegen en versterken het effect van sympathicomimetica associatie met IMAO kan ernstige ongewenste effecten veroorzaken zoals hypertensieve en hyperpyretische crises sommige antidepressiva (bv. clomipramine, desipramine, imipramine, trazodon, venlafaxine) kunnen een serotoninesyndroom uitlokken als ze gecombineerd worden met een SSRI

<p>SSRI's</p>	<p>Dervingsverschijnselen bij plots stoppen behandeling</p> <p>Frequent: gastro-intestinaal (nausea), seksuele stoornissen</p> <p>Zelden maar ernstig:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ serotoninesyndroom bij hoge dosis SSRI ▪ extrapiramidale verschijnselen ▪ bloedingen ▪ hyponatriëmie, vooral bij bejaarden 	<p>Acuut myocardinfarct</p> <p>Bij kinderen met stemmingsstoornissen zijn er suggesties dat bepaalde SSRI's maar ook andere antidepressiva (bv. venlafaxine) het risico van zelfmoordgedachten verhogen</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ optreden serotoninesyndroom bij gelijktijdig gebruik van IMAO of andere stoffen met serotoninerge werking, zoals sommige antidepressiva van de eerste groep, buspiron, bepaalde neuroleptica, Sint-Janskruid ▪ SSRI's verschillen onderling in hun effect op de CYP-iso-enzymen en de klinische relevantie van bepaalde interacties is niet duidelijk (zie Gecommantarieerd Geneesmiddelenrepertorium p. 170) ▪ met geneesmiddelen die de stolling beïnvloeden: mogelijk verhoogd risico van bloeding ▪ bij overschakelen van een SSRI naar een ander antidepressivum, vooral een MAO-remmer, kan de lange halfwaardetijd van de SSRI's problemen stellen; afhankelijk van de halfwaardetijd is daarom best een geneesmiddelenvrij interval van 1 tot 2 weken (voor fluoxetine 5 weken) te voorzien
<p>pregabalin</p>	<p>Zeer vaak (> 10%): slaperigheid, duizeligheid</p> <p>Vaak (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vermoeidheid, verwarving, tremor, concentratiestoornissen, coördinatiestoornissen, geheugenstoornissen, ▪ gastro-intestinale last, monddroogte ▪ gewichtstoename <p>Soms (0,1-1%), maar ernstig:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ depressie, zelfmoordgedachten, agitatie, hallucinaties, paniekaanvallen ▪ gezichtsvelddefecten, nystagmus 	<p>Contra-indicaties</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zwangerschap en borstvoeding <p>Voorzorgen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Het risico bij besturen van voertuigen of gebruik van bepaalde machines kan verhoogd zijn. ▪ Voorzichtigheid is geboden bij ernstig hartfalen, matig verminderde nierfunctie of bij hemodialyse. Bij patiënten met verminderde nierfunctie dient dosisreductie op individuele basis te worden bepaald. ▪ Abrupt stoppen vermijden. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Versterking van het sedatief effect van andere sederende middelen (oxycodon, benzodiazepines, ...).

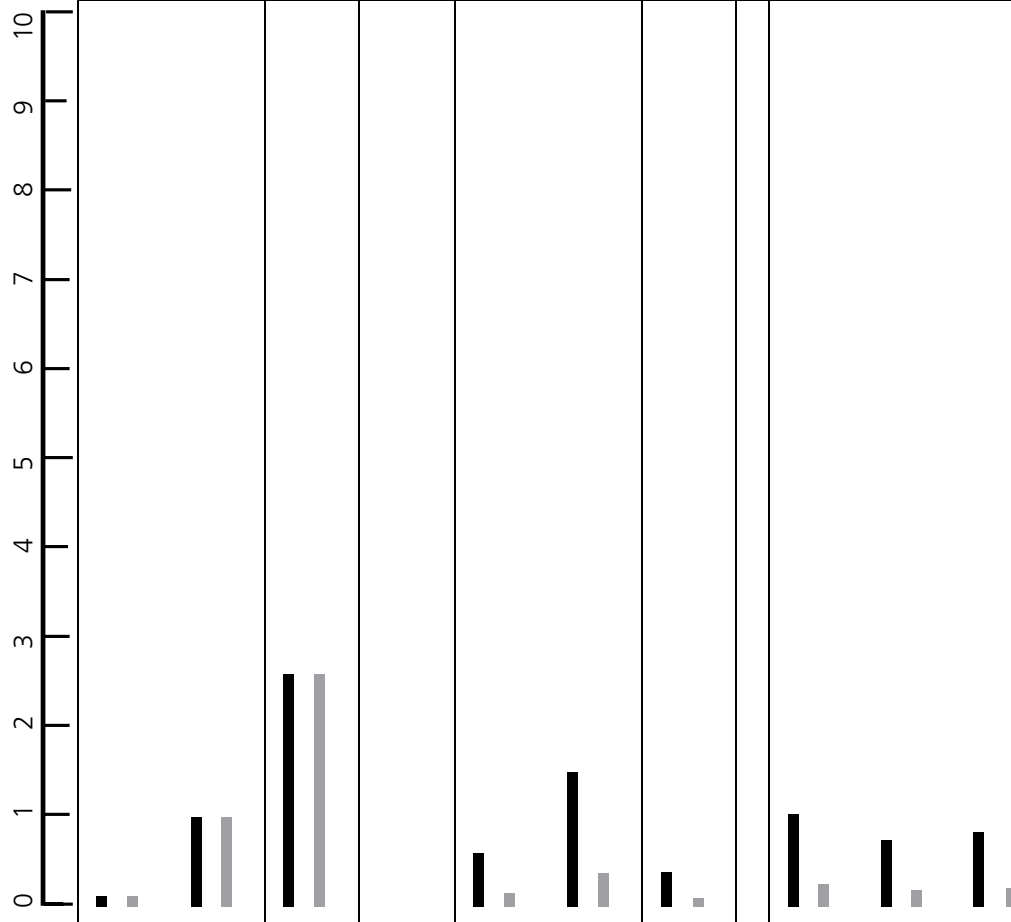
*: Deze tabel beperkt zich tot de frequentie of ernstige ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties. Voor uitgebreide lijsten wordt verwezen naar de wetenschappelijke bijsluiters en gespecialiseerde bronnen.

Bronnen: Martindale, Farmacotherapeutisch Kompas, Gecommantarieerd Geneesmiddelenrepertorium.















7. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen bij angststoornis




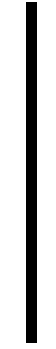

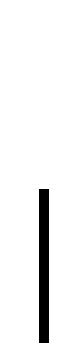



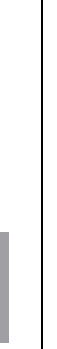




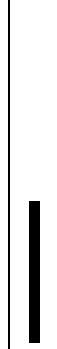
Aangezien voor talrijke producten geen standaarddoses beschikbaar zijn, is het moeilijk een prijsvergelijking te maken. Om toch enigszins de vele opties met elkaar te kunnen vergelijken, werd de maximale dagdosis genomen, vermeld in het Gecommuniseerd Geneesmiddelenrepertorium. Uiteraard zullen bij veel patiënten lagere doses volstaan. Voor de producten met meerdere beschikbare vormen, zijn in de tabel enkel de grootste verpakkingen voor ambulant gebruik vermeld.

Product / maximale dagdosis	Merknaam / verpakking / sterkte ²	Publieksprijs voor 1 dag behandeling ¹ Remgeld voor 1 dag behandeling voor gewone verzekerden ¹
BENZODIAZEPINES		
	prijs goedkoopste vorm ³	
	prijs duurste vorm ³	
BUSPIRON	Buspar 30 mg 20 compr. (deelb.) à 10 mg	
ANTIDEPRESSIVA: tricyclische, aanverwante en SSRI's		
1° groep		
clomipramine 250 mg	Anafranil 150 compr. à 25 mg	
	Anafranil 150 compr. à 10 mg	
imipramine 200 mg	Tofranil 200 compr. à 25 mg	
2° groep		
mirtazapine ⁴ 30 mg	Merck-mirtazapine 50 compr. à 15 mg	
	Merck-Mirtazapine 50 compr. à 30 mg	
	Mirtazapine EG 60 compr. (deelb.) à 15 mg	

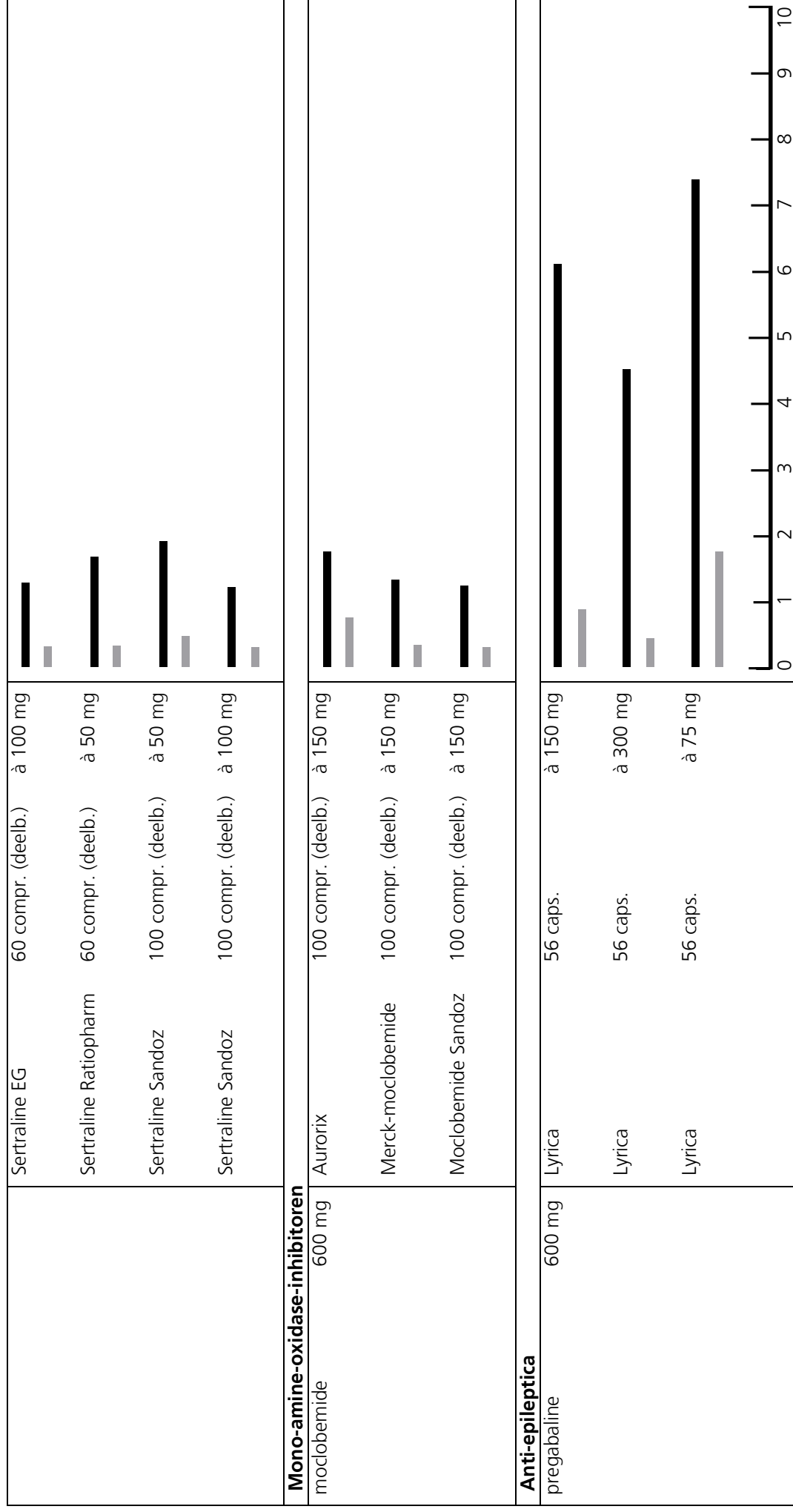


	<p>Mirtazapine EG 60 compr. (deelb.) à 30 mg</p> <p>Mirtazapine EG 60 compr. (deelb.) à 30 mg</p> <p>Mirtazapine Ratiopharm 60 compr. (deelb.) à 30 mg</p> <p>Mirtazapine Sandoz 100 compr. (deelb.) à 15 mg</p> <p>Mirtazapine Sandoz 100 compr (deelb.) à 30 mg</p> <p>Mirtazapine Teva 60 compr. (smelttabl.) à 15 mg</p> <p>Mirtazapine Teva 30 compr. (smelttabl.) à 30 mg</p> <p>Remeragon 30 compr. SolTab (smelttabl.) à 30 mg</p> <p>Remeragon 30 compr. SolTab (smelttabl.) à 15 mg</p> <p>Remeragon 66 oploss. (oraal) à 15 mg</p>	
trazodon	<p>400 mg</p> <p>Doc Trazodone 90 compr. (deelb.) à 100 mg</p> <p>Nestrolan 90 compr. (deelb.) à 100 mg</p> <p>Trazodone Teva 90 compr. (deelb.) à 100 mg</p> <p>Trazolan 90 compr. (deelb.) à 100 mg</p>	
venlafaxine	<p>150 mg</p> <p>Efexor 28 caps. Exel (vertr.vrijst.) à 75 mg</p>	

	Efexor	28 caps. Exel (vertr.vrijst.) à 150 mg	
3° groep SSRI's citalopram	Cipramil	28 compr. (deelb.) à 20 mg	
	Doc-Citalopram	28 compr. (deelb.) à 20 mg	
	Citalopram Teva	56 compr. (deelb.) à 20 mg	
	Citalopram EG	98 compr. (deelb.) à 20 mg	
	Citalopram-Ratiopharm	28 compr. (deelb.) à 20 mg	
	Citalopram Sandoz	28 compr. (deelb.) à 20 mg	
	Merck-Citalopram	30 compr. (deelb.) à 20 mg	
	Citalopram Sandoz	100 compr. (deelb.) à 30 mg	
	Citalopram Sandoz	28 compr. (deelb.) à 60 mg	
	escitalopram	Sipralexa	56 compr. (deelb.) à 10 mg
fluoxetine	Docfluoxetine	60 caps. à 20 mg	
	Fluox	28 caps. à 20 mg	
	Fluoxemed	56 caps. à 20 mg	
	Fluoxetine EG	56 caps. à 20 mg	

	Fluoxetine Sandoz 56 caps.	à 20 mg	
	Fluoxone 100 compr. Divule	à 20 mg	
	Fontex 28 caps.	à 20 mg	
	Fontex 28 compr. Disp. (oplosb.,deelh.)	à 20 mg	
	Merck-Fluoxetine 28 caps.	à 20 mg	
	Prosimed 56 caps.	à 20 mg	
	Prozac 28 caps.	à 20 mg	
	Prozac Aktuapharma 28 caps.	à 20 mg	
	Prozac 28 compr. Disp. (oplosb.,deelh.)	à 20 mg	
fluvoxamine	Floxyfral 30 compr. (deelh.)	à 100 mg	
	Fluvoxamine EG 30 compr. (deelh.)	à 100 mg	
	Fluvoxamine Sandoz 30 compr. (deelh.)	100 mg	
	Fluvoxamine Teva 30 compr. (deelh.)	à 100 mg	
paroxetine	Aropax 56 compr. (deelh.)	à 20 mg	
	Merck-paroxetine 56 compr. (deelh.)	à 20 mg	

	<p>Paroxetine EG 56 compr. (deelb.) à 20 mg</p> <p>Paroxetine Sandoz 100 compr. (deelb.) à 20 mg</p> <p>Paroxetine Topgen 60 compr. (deelb.) à 20 mg</p> <p>Seroxat 28 compr. (deelb.) à 10 mg</p> <p>Seroxat 56 compr. (deelb.) à 20 mg</p> <p>Aropax 30 sir. à 10 mg</p> <p>Seroxat 30 sir. à 10 mg</p>	
<p>sertraline 200 mg</p>	<p>Serlain 60 compr. (deelb.) à 50 mg</p> <p>Serlain 30 compr. (deelb.) à 100 mg</p> <p>Serlain 60 oploss. (oraal) à 20 mg</p> <p>Doc-Sertraline 60 compr. (deelb.) à 50 mg</p> <p>Doc-Sertraline 60 compr. (deelb.) à 100 mg</p> <p>Merck-Sertraline 60 compr. (deelb.) à 50 mg</p> <p>Merck-Sertraline 60 compr. (deelb.) à 100 mg</p> <p>Sertraline EG 60 compr. (deelb.) à 50 mg</p>	



1. Bron prijzen: website BCFI (www.bcfi.be: prijzen juli 2008)

2. Doseringen die niet overeenstemmen met de dagdos is, worden niet opgenomen in de prijstabel.

3. In de klinische studies ziet men geen verschil in effect tussen de benzodiazepines onderling. Men zal de laagst effectieve dosis nastreven van een product met (middel)lange werking, waarbij ook de prijs een rol kan spelen. Ter informatie worden in de tabel enkel de goedkoopste en duurste vormen gevisualiseerd voor de maximale dagdos in de grootste verpakking voor ambulante gebruik.

4. Angststoornissen (veralgemeende angst, paniekstoornis of sociale fobie) worden niet vermeld als indicatie in de Belgische wetenschappelijke bijsluiter.

REFERENTIES

1. Clinical Evidence. Gale C, Oakly-Browne M. Generalised anxiety disorder. *Clin Evid* 2004;12:1435-57.
2. Clinical Evidence. Kumar S, Oakley-Browne M. Panic disorder. *Clin Evid* 2004;12:1474-81.
3. Kapczinski F, Lima MS, Souza JS, Cunha A, Schmitt R. Antidepressants for generalized anxiety disorder. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD003592. DOI:10.1002/14651858.CD003592.
4. Stein DJ, Ipser JC, van Balkom AJ. Pharmacotherapy for social phobia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD001206.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD001206.pub2.
5. Centre for Reviews and Dissemination. Long-term pharmacological treatment of generalized anxiety disorder (structured abstract). Original article: Mahe V, Balogh A. Long-term pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 2000;1599-105. CRD database number: DARE-20003680
6. Centre for Reviews and Dissemination. Pharmacologic treatments effective in both generalized anxiety disorder and major depressive disorder: clinical and theoretical implications (structured abstract). Original article: Casacalenda N, Boulenger JP. Pharmacologic treatments effective in both generalized anxiety disorder and major depressive disorder: clinical and theoretical implications. *Canadian Journal of Psychiatry* 1998;43:722-30. CRD database number: DARE-981749
7. Centre for Reviews and Dissemination. Context in the clinic: how well do cognitive-behavioral therapies and medications work in combination (structured abstract). Original article: Foa EB, Franklin ME, Moser J. Context in the clinic: how well do cognitive-behavioral therapies and medications work in combination. *Biological Psychiatry* 2002;52:987-997. CRD database number: DARE-20026727.
8. Centre for Reviews and Dissemination. The treatment of social phobia: a critical assessment (structured abstract). Original article: Stravynski A, Greenberg D. The treatment of social phobia: a critical assessment. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1998;98171-181. CRD database number: DARE-981694.
9. Sertraline was effective and well tolerated for generalised social phobia. Pieters G. Commentary on: Van Ameringen MA, Lane RM, Walker JR et al. Sertraline treatment of generalised social phobia: a 20-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatr* 2001;158:81. *EBMH* 2001;4:91.
10. The benefits of exposure therapy alone may last longer than sertraline alone or sertraline plus exposure therapy in social phobia. Walker JR. Commentary on: Haug TT, Blomhoff S, Hellstrom K et al. Exposure therapy and sertraline in social phobia: 1-year follow up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;182:312-8. *Evidence-Based Mental Health* 2003;6:90.
11. Cognitive behavioural group therapy and phenelzine were both effective in social phobia. Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA et al. Cognitive behavioural group therapy vs phenelzine therapy for social phobia. 12 week outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1133-41. *Evidence-Based Mental Health* 1999;2:80.
12. What is the efficacy of cognitive therapy or fluoxetine in people with generalised social phobia? Taylor S. Commentary on: Cognitive therapy is more effective than fluoxetine in people with generalised social phobia. Clark DM, Ehlers A, McManus F et al. Cognitive therapy is more effective than fluoxetine in people with generalised social phobia. *Evidence-Based Mental Health* 2004;7:75.
13. Cognitive behavioural therapy improved symptoms in children with anxiety disorders. Kendall PC, Flannery-Schroeder E, Panichelli-Mindel DSM et al. Therapy for youths with anxiety disorders: a second randomized clinical trial. *Consult Clin Psychol* 1997;65:366-80. *Evidence-Based Mental Health* 1998;1:43.
14. Imipramine plus cognitive behavioural therapy (CBT) was more effective than placebo plus CBT in adolescents with comorbid anxiety and depression who refused to attend school. Bernstein GA, Borchardt CM, Perwien AR et al. Imipramine plus cognitive-behavioral therapy in the treatment of school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:276-83. *Evidence-Based Mental Health* 2000;3:107.
15. Fluvoxamine reduced symptoms of social phobia, separation anxiety disorder, and generalised anxiety disorder in children. Hazell P. Commentary on: The Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *N Engl J Med* 2001;344:1279-85. *Evidence-Based Mental Health* 2001;4:116.
16. Brett AS. Paroxetine for generalized anxiety. *Journal Watch*, april 29, 2003. Commentary on: Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003;160:749-56.
17. Roy-Byrne P. Treating social phobia with gabapentin. *Journal Watch Psychiatry* October 1, 1999. Commentary on: Treatment of social phobia with gabapentin. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:341-8.
18. Otto MW. A cost to playing safe! *Journal Watch Psychiatry*, June 24, 2004. Commentary on: Powers MB et al. Disentangling the effects of safety-behavior utilization and safety-behavior availability during exposure-based treatment: a placebo-controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:448-54.
19. Otto MW. Cognitive therapy vs. fluoxetine for social phobia. *Journal Watch Psychiatry* December 23, 2003. Commentary on: Clark DM et al. Cognitive therapy versus fluoxetine in generalized social phobia: a

- randomised placebo-controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:1058-67.
20. Stotland NL. Faster relief for panic disorder. *Journal Watch Psychiatry*, October 2001. Commentary on: Goddard AW et al. Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:681-6.
 21. Roy-Byrne P. Paroxetine plus cognitive therapy for panic disorder. *Journal Watch Psychiatry*, November 1, 1995. Commentary on: Oehrberg S et al. Paroxetine in the treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry* 1995;167:374-9.
 22. Brett AS. Medication plus brief psychotherapy for panic disorder. *Journal Watch*, August 30. Commentary on: Wiborg IM, Dahl AA. Does brief dynamic psychotherapy reduce the relapse rate in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:689-94.
 23. One-time treatment is effective for phobias in children. *Journal Watch Psychiatry*, October 31, 2001. Commentary on: Ost LG et al. One-session treatment of specific phobias in youths: a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:814-24.
 24. Paroxetine was effective for reducing symptoms in social phobia. Wilson SA. Commentary on: Baldwin D, Bobes J, Stein J et al, on behalf of the Paroxetine Study Group. Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder. Randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1999;175:120-6. *Evidence Based Medicine* 2000;5:86.
 25. Folia. Anonymous. Medicamenteuze behandeling van gegeneraliseerde angststoornis. *Folia Pharmacotherapeutica* 2001;28:88-90.
 26. Folia. Anonymous. Verantwoord gebruik van benzodiazepines. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002;29:82-90.
 27. Folia. Anonymous. Kava-kava en hepatotoxiciteit. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002;29:27.
 28. Folia. Anonymous. Waarschuwing in verband met antidepressiva bij kinderen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31:7.
 29. De Meyere M. Cognitieve gedragstherapie of imipramine bij paniekstoornissen. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30:464-7.
 30. De Meyere M. Venlafaxine bij gegeneraliseerde angst. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30:468-71.
 31. La Revue Prescrire. Anonymous. Les psychothérapies comportementales. *La Revue Prescrire* 1991;11:251-7.
 32. La Revue Prescrire. Anonymous. La phobie sociale. *La Revue Prescrire* 2003;23:214-6.
 33. La Revue Prescrire. Anonymous. Le trouble panique. *La Revue Prescrire* 1993;13:37-8.
 34. La Revue Prescrire. Anonymous. Paroxétine dans l'anxiété généralisée: une efficacité trop incertaine. *La Revue Prescrire* 2003;23:328-31.
 35. Anonymous. L'anxiété généralisée en bref. *La Revue Prescrire* 2001;21:328-9.
 36. La Revue Prescrire. Anonymous. Venlafaxine et anxiété généralisée. *La Revue Prescrire* 2001;21:325-9.
 37. La Revue Prescrire. Anonymous. Trouble panique. *La Revue Prescrire* 1992;12:572.
 38. La Revue Prescrire. Anonymous. Escitalopram. Un isomère du citalopram sans aucun avantage thérapeutique. *La Revue Prescrire* 2004;24:325-8.
 39. La Revue Prescrire. Anonymous. Citalopram dans les attaques de panique. *La Revue Prescrire* 1998;18:493-6.
 40. La Revue Prescrire. Anonymous. Paroxétine. *La Revue Prescrire* 1997;17:153-5.
 41. La Revue Prescrire. Anonymous. Propranolol et troubles anxieux: un bilan décevant. *La Revue Prescrire* 1993;13:320.
 42. La Revue Prescrire. Anonymous. Paroxétine. Nouvelle indication dans la phobie sociale: une évaluation à minima. *La Revue Prescrire* 2003;23:167-170.
 43. Therapeutics Letter. Anonymous. Management of anxiety disorders in primary care. *Therapeutics Letter*, 18, March/April 1997.
 44. Anonymous. Stopping panic attacks. *Drug and Therapeutics Bulletin* 1997;35:58-62.
 45. Anonymous. Psychological treatment for anxiety – an alternative to drugs? *Drug and Therapeutics Bulletin* 1993;31:73-5.
 46. Gebu. Semmekrot BA, Schlooz WAJM. Farmacotherapie bij psychiatrische aandoeningen op de kindereleeftijd. *Geneesmiddelenbulletin* 1999;33:115-22.
 47. Gebu. Bijl D. SSRI's en kinderen met depressie: verhoogd risico van suïcidaliteit. *Geneesmiddelenbulletin* 2004;38:81-4.
 48. Terluin B, Van Heest FB, Van der Meer K, Neomagus GIH, Hekman J, Aulbers LPI, Starreveld JS, Grol MH. NHG-Standaard Angststoornissen. *Huisarts Wet* 2004;47:26-37.
 49. CBO. Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen 2003. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en het Trimbos-instituut.
 50. ANAES. Diagnostic et prise en charge en ambulatoire du trouble anxieux généralisé de l'adulte. Mars 2001.
 51. NICE. Clinical guidelines for the management of panic disorder and generalized anxiety disorder. Draft for second consultation, January 2004.

52. Bartholomeeusen S, Buntinx F, De Cock L, Heyrman J. Het voorkomen van ziekten in de huisartspraktijk. Intego, Leuven 2001.
53. Gezondheidsenquête. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, 2001.
54. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie 2004.
55. Schneier FR. Social anxiety disorder. *BMJ* 2003;327:515-6.
56. Bruffaerts R, Bonnewyn A, Van Oyen H, Demarest S, Demyttenaere K. Zorggebruik voor mentale stoornissen in België. *Tijdschr voor Geneeskunde* 2004;60:790-9.
57. Gale C. Commentary: Putting research into practice. *BMJ* 2003;326:702.
58. Tonks A. Treating generalised anxiety disorder. *BMJ* 2003;326:700-2.
59. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:2529-36.
60. Westen D, Morrison K. A multidimensional meta-analysis of treatments for depression, panic and generalized anxiety disorder. An empirical examination of the status of empirically supported therapies. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:875-99.
61. Fricchione G. Generalized anxiety disorder. *N Eng J Med* 2004; 351:675-82.
62. Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH, Lepola UM, Hewett K, Bryson H, Iyengar MK; Paroxetine generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:250-8.
63. Gould RA, Otto MW, Pollack MH, Yap L. Cognitive behavioural and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: a preliminary meta-analysis. *Behaviour Therapy* 1997;28:285-305.
64. Mahe V, Balogh A. Long-term pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *International Clinical Pharmacology* 2000;15:99-105.
65. Walker JR, Van Ameringen MA, Swinson R, Bowen RC, Chokka PR, Goldner E, Johnston DC, Lavallie YJ, Nandy S, Pecknold JC, Hadrava V, Lane RM. Prevention of relapse in generalized social phobia: results of a 24-week study in responders to 20 weeks of sertraline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:636-44.
66. Heimberg RG. Current status of psychotherapeutic interventions for social phobia. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl1):36:42.
67. Burrows GD, Judd FK, Norman TR. Long-term drug treatment of panic disorder. *J Psychiatr Res* 1993;27(suppl 1):111-25.
68. Otto MW, Tuby KS, Gould RA, McLean RYS, Pollack MH. An effect-size analysis of the relative efficacy and tolerability of serotonin selective reuptake inhibitors for panic disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1989-92.
69. Mavissakalian MR, Perel JM. Long term maintenance and discontinuation of imipramine therapy in panic disorder with agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:821-7.
70. Rapaport MH, Wolkow R, Rubin A, Hackett E, Pollack M, Ota KY. Sertraline treatment of panic disorder: results of a long term study. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:289-98.
71. Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R and the Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:145-52.
72. Bakker A, van Balkom AJ, Spinhoven P. SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:163-7.
73. Foa EB, Franklin ME, Moser J. Context in the clinic: how well do cognitive behavioral therapies and medications work in combination? *Biol Psychiatry* 2002;52:987-97.
74. Rynn MA, Siqueland L, Rickels K. Placebo-controlled trials of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:2008-14.
75. Geddes JR, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors. *BMJ* 2004;329:809-10.
76. Coyle JT. Drug treatment of anxiety disorders in children. *N Engl J Med* 2001;344:1326-7.
77. Walkup JT, Labellarte MJ, Riddle MA, Pine DS, Greenhill L, Klein R, Davies M, Sweeney M, Abikoff H, Hack S, Klee B, McCracken J, Bergman L, Piacentini J, March J, Compton S, Robinson J, O'Hara T, Baker S, Vitiello B, Ritz L, Roper M, for the Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *N Eng J Med* 2001;344:1279-85.
78. Gaudiano BA. Review: cognitive behavioural therapy is an effective treatment for depression, panic disorder, and generalised anxiety disorder, but may be less effective in severe cases. Commentary on: Haby MM, Donnelly M, Corry J, Vos T. Cognitive behavioural therapy for depression, panic disorder and generalized anxiety disorder: a meta-regression of factors that may predict outcome. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;40:9-19. *Evidence-based Mental Health* 2006;9;80.
79. Hunot V, Churchill R, Teixeira V, Silva de Lima M. Psychological therapies for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD001848. DOI: 10.1002/14651858.CD001848.pub4.
80. Chessick CA, Allen MH, Thase ME, Batista Miralha da Cunha ABC, Kapczinski FFK, de Lima MSML, dos Santos Souza JJSS. Azapirones for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*

2006, Issue 3. Art. No.: CD006115. DOI: 10.1002/14651858.CD006115.

81. Gale C, Oakley-Browne M. Generalised anxiety disorder. *Clin Evid* 2006;15:1407-1423.
82. Tyrer P, Baldwin D. Generalised anxiety disorder. *Lancet* 2006;368:2156-66.
83. Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BGO. Passiflora for anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004518. DOI: 10.1002/14651858.CD004518.pub2.
84. Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BGO. Valerian for anxiety disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD004515. DOI: 10.1002/14651858.CD004515.pub2.]
85. Stein DJ. Pregabalin and venlafaxine improve symptoms of generalised anxiety disorder. Commentary on: Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2006;67:771-82. *Evidence-Based Mental Health* 2007;10:23.
86. Anonymous. Prégabaline. Anxiété généralisée: en rester à une benzodiazépine. *La Revue Prescrire* 2007;27:5.
87. Gale C. Escitalopram 10 mg daily is more effective than paroxetine and placebo for generalised anxiety disorder. Commentary on: Baldwin DS, Huusom AKT, Maehlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder—randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Br J Psychiatry* 2006;189:264-72. *Evid. Based Ment. Health* 2007;10:45.
88. Anonymous. Prégabaline. Anxiété généralisée: en rester à une benzodiazépine. *La Revue Prescrire* 2007;27:5.
89. Stein DJ. Pregabalin and venlafaxine improve symptoms of generalised anxiety disorder. Commentary on: Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2006;67:771-82. *Evidence-Based Mental Health* 2007;10:23.
90. Bagby RM and Quilty LC. Review: Cognitive-behavioural therapy is more effective than control and similarly effective to pharmacotherapy for generalised anxiety disorder. Commentary on: Mitte K. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for generalized anxiety disorder: a comparison with pharmacotherapy. *Psychol Bull* 2005;131:785-95. *Evidence-Based Mental Health* 2006;9:43.
91. Schneier FR. Social anxiety disorder. *N Engl J Med* 2006;355:1029-36.
92. Mortberg E. Mirtazapine reduces social anxiety and improves quality of life in women with social phobia. Commentary on: Muehlbacher M, Nickel MK, Nickel C, et al. Mirtazapine treatment of social phobia in women – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:580-3. *Evidence-Based Mental Health* 2006;9:75.
93. Anonymous. Venlafaxine. Phobie sociale: pas mieux que la paroxétine. *La Revue Prescrire* 2006;26:7.]
94. Stein DJ. Continued escitalopram reduces risk of relapse in people with generalised social anxiety disorder. Commentary on: Montgomery SA, Nil R, Durr-Pal N, et al. A 24-week randomized, double-blind, placebocontrolled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1270-8. *Evidence-Based Mental Health* 2006;9:52.
95. Kumar S, Oakley-Browne M. Panic disorder. *BMJ Clin Evid* (online) 2007 (cited March 23). www.clinicalevidence.com.
96. Katon WJ. Panic disorder. *N Engl J Med* 2006;354:2360-7.
97. Mitte K. Review: psychotherapy plus antidepressant therapy increases response rate in people with panic disorder more than either treatment alone. Commentary on Furukawa TA et al. Psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *British Journal of Psychiatry* 2006;188:305-12. *Evidence-Based Mental Health* 2006;9:98.
98. Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004364. DOI: 10.1002/14651858.CD004364.pub2.
99. Kumar S. Coordinated care consisting of cognitive behavioural therapy plus medication improves panic disorder. Commentary on: Roy Byrne PP, Craske MG, Stein MB, et al. A randomized effectiveness trial of cognitive-behavioral therapy and medication for primary care panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:290-8. *Evidence-based Mental Health* 2005;8:110.
100. James A, Soler A, Weatherall R. Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD004690. DOI:10.1002/14651858.CD004690.pub2.
101. Bögels SM. Bibliotherapy is more effective than waiting list for reducing childhood anxiety disorder, but not as effective as group cognitive behavioural therapy. Commentary on: Rapee RM, Abott MJ, Lyneham HJ. Bibliotherapy for children with anxiety disorders using written materials for parents: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:436-44. *Evidence-based Mental Health* 2007;10:22.
102. Anonymous. Gebruik van antidepressiva bij kinderen en adolescenten met depressie: stand van zaken. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31:100-3.

103. Manassis K. Paroxetine improves social anxiety disorder in children and adolescents. Commentary on: Wagner KD, Berard R, Stein MB, et al. A multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1153-62. *Evidence-Based Mental Health* 2005;8:43.
104. Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernández-Díaz S, Mitchell AA. First-Trimester Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and the Risk of Birth Defects. *New Engl J Med* 2007;356:2675-83.
105. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007;356:2684-92.
106. Green MF. Teratogenicity of SSRI's – serious concern or much ado about little? *N Engl J Med* 2007;356:2732-3.
107. Verduijn MM en Bijl D. Antidepressiva tijdens zwangerschap en borstvoeding. *Geneesmiddelen Bulletin* 2007;41:59-67.