ANGSTSTOORNISSEN

FEBRUARI 2015

farmaka

Vzw Farmaka asbl – Onafhankelijk centrum voor geneesmiddeleninformatie

Onafhankelijke artsenbezoekers

Lic. Baitar Abdelbari
Apr. D'Hooghe Beatrijs
Dr. Apr. Lobeau Marieke
Dr. Ir. Van den Maagdenberg Karijn
Apr. Wouters Sofie
Apr. De Milt Hanne
Apr. Verellen Eline

Ph. De Ruyck Isabelle
Dr. Devillers Catherine
Dr. Lacroix Sophie
Biol. Leroy Thérèse
Ph. Nonneman Annick
Ph. Pinckaers Nathalie
Ph. Vanvolsem Clarisse

Systematisch literatuuronderzoek
Consensusvergadering RIZIV

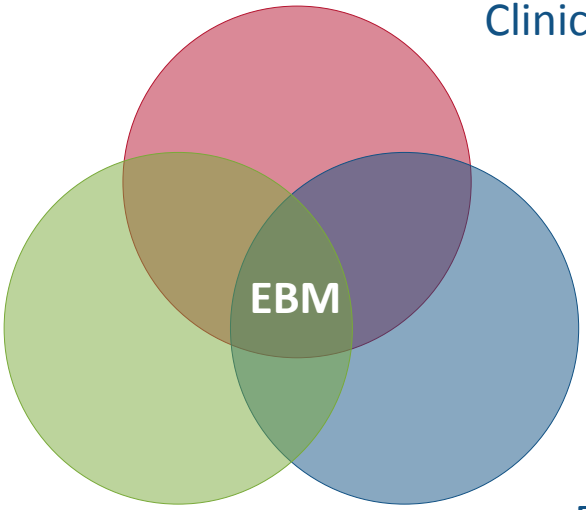
WZC-formularium
Geneesmiddelenbrief

Transparantiefiches BCFI

farmaka

EBM

Evidence Based Medicine



Evidence-based medicine (EBM) requires the integration of the best research evidence with our clinical expertise and our patient's unique values and circumstances

farmaka

Inhoud

- Veralgemeende angststoornis (GAD)
- Fobie
- Paniekstoornis

- Volwassenen

- Behandeling: niet-medicamenteus
  medicamenteus

- Studies
- Richtlijnen
- Geneesmiddelenbewaking

GAD

FOBIE

PANIEK STOORNIS

farmaka

Methodologie

- RCT
  - ‘Evidence-based’ bronnen (Clinical Evidence, Cochrane Library, …)
  - Tijdschriften aangesloten bij de International Society of Drug Bulletins (Geneesmiddelenbrief, La Revue Prescrire, Geneesmiddelenbulletin, …)
  - Big six (BMJ, Lancet, JAMA, N Eng J M, Arch Intern Med, Ann Intern Med) en tijdschriften die kritisch commentaar geven op de resultaten van gerandomiseerd onderzoek (Folia Pharmacotherapeutica, Minerva, Evidence Based Medicine, ACP Journal Club, Journal Watch): laatste 5 jaar
  - Richtlijnen (NHG,…)
- Achtergrond, richtlijnen, veiligheid
  - NHG, NICE , EBMPracticeNet
  - Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (veiligheid)
  - Geneesmiddelenbulletin (veiligheid)
- Interne en externe expertise

Inhoudstabel

- Diagnostiek
- Behandeling
  - Algemene principes
  - Cognitieve Gedragstherapie
  - Medicatie
    - Antidepressiva
    - Benzodiazepines
    - Andere
  - Beperkingen bij de interpretatie van de studies
- Veiligheid
- Samenvatting

Bijlagen

farmaka

Diagnostiek

Angstklachten ≠ Angststoornis

Angststoornis: buitenproportionele of aanhoudende angst

- die aanleiding geeft tot aanhoudend subjectief lijden en/of
- belemmering in het dagelijks leven.

GAD

FOBIE

PANIEK STOORNIS

- Klinisch proces dat vaak meerdere consultaties vereist
- Signalen van angstproblematiek
  - Frequent spreekuurbezoek voor wisselende lichamelijke klachten,
  - Aanhoudende klachten zonder lichamelijke oorzaak, …
- > 65 jaar: hogere kans van lichamelijke aandoening (ritmestoornissen, infecties,...)
- Mengvormen, onvolledig ontwikkeld beeld en/of psychische comorbiditeit
- Oordeel van de arts ≠ DSM classificatie

SIGNALEN

DSM

farmaka

Terluin 2004, NHG 2012

Behandeling – Algemene principes

Voorlichting is de eerste stap

- **Patiëntenvoorlichting**:
  - Angstcirkel → onderhouden van de angst
  - Beschikbare behandelingen (voor- en nadelen)

VICIEUZE CIRKEL

- **Keuze behandeling** afhankelijk van:
  - Type en ernst angststoornis
  - Voorkeur / profiel van de patiënt

NHG

NICE

- **Begeleiden**
  - Evolutie van de patiënt opvolgen

farmaka

NHG 2012, NICE 2011

Cognitieve gedragstherapie (CGT)

Werkzaam – Voorstellen bij elke angstproblematiek

- **Meest bestudeerd**

  Doel : foutieve denk- en gedragspatronen van de patiënt die de angststoornis in stand houden, vervangen door aangepaste gedachten en gedrag, om de negatieve emoties - in het bijzonder angst - te verminderen.

- **In vergelijking met medicatie**
  - Op het einde van de behandeling
    - Tenminste even werkzaam
  - Op lange termijn (weinig gegevens)
    - Duurzamer effect dan medicatie na het beëindigen van de therapie

- **Beperkingen**: wachtlijst, kostprijs

GAD

SPECIFIEKE FOBIE

SOCIALE FOBIE

PANIEK STOORNIS

EFFECT CGT OP VICIEUZE CIRKEL

CGT VS MEDICATIE

+ MEDICATIE ?

TERUGBETALING

farmaka

NHG 2012, AEMTC 2015, Gould 1997, Mitte 2005, Power 1990, Davidson 2004, Blanco 2010, Blomhoff 2001, Heimberg 1998, Nadiga 2003

Antidepressiva

= eerste keuze medicamenteus

- **Werkzaamheid aangetoond**
  - voor een groot aantal AD
  - voornamelijk studies op korte termijn
  - preventie van herval (bij verder zetten behandeling na respons)
- **Onvoldoende gegevens om een keuze te maken op basis van werkzaamheid**
- NHG – NICE : **voorkeur voor SSRI**
- **Slechte tolerantie**

GAD

SOCIALE FOBIE

PANIEK STOORNIS

NHG KEUZE SSRI

NHG

NICE

VEILIGHEID

STOPPEN

REGISTRATIE

Kapczinski 2003 (Davidson 1999, Pollack 2001), Gale 2011 (Allgulander 2004, Brawman-Mintzer 2006) , NICE 2011, Tonks 2003, Stocchi 2003, Allgulander 2006, Davidson 2008, Rickels 2010, GeBu 2014 (GAD), Gale 2004, Allgulander 2001, Gelenberg 2000, Lenox-Smith 2003, Hansen 2008, Stein 2000, Stein 2004, Stein 2006, Gebu 2014 (angststoorn.), Allgulander 2004, Lader 2004, Liebowitz 2005, Blanco 2013, Mitte 2005, Mavissakalan 1999, Otto 2001, Rapaport 2001, Bakker 2002, Terluin 2004, Kumar 2009, Prescrire 1998, Lecrubier 1997, Prescrire 2004, CBO 2003

farmaka

Benzodiazepines

Het gebruik beperken

- **Werkzaamheid aangetoond**
  - Voor enkele benzodiazepines met halflange of lange werkingsduur
  - Op korte termijn
- **Aanbevelingen**
  - Beperk het gebruik (dosis, duur)
  - Eventueel in crisisperiode
    - Bij start behandeling SSRI (beperkte gegevens)
    - In afwachting van een niet-medicamenteuze behandeling
    - Ideaal gezien niet samen met de niet-medicamenteuze behandeling
- **Risico van afhankelijkheid**

GAD

SOCIALE FOBIE

PANIEKSTOORNIS

NHG

NICE

VEILIGHEID

STOPPEN

REGISTRATIE

farmaka

Mahe 2000, ANAES 2001, CBR 2000, Gould 1997, Rickels 2000, CBO 2003, Blanco 2003, Blanco 2013, Gould 1995,Feijo De Mello 2006, Burrows 1993, Tonks 2003, GGR 2014, Prescrire 2015

Andere medicatie

- **β-blokkers**
  - Werkzaamheid enkel aangetoond bij podiumvrees
- **Pregabaline**
  - Hoofdzakelijk onderzocht bij veralgemeende angst
  - NICE: alternatief als SSRI of SNRI niet goed verdragen
  - Risico van misbruik
- **Antipsychotica**
  - Zeer weinig studies
  - Belangrijke ongewenste effecten
  - NICE: 2e lijn

Boschen 2001, Feltner 2008, Gebu 2014 (GAD), Prescrire 2007, Depping 2010, Tonks 2003, Blanco 2003, Roy-Byrne 1999, Stein 2008,NHG 2012, NICE 2013, NICE 2011

Studies – Opmerkingen

Beperkingen bij de interpretatie van de studies

- Meestal zuivere beelden volgens DSM criteria
- Patiënten met co-morbiditeit (bv. depressie) vaak geëxcludeerd
- Klinische relevantie van het effect twijfelachtig (symptoomscore)
- Belangrijke placeborespons
- Mogelijke overschatting van het effect (methodologie)
- Onvolledige rapportering van ongewenste effecten en studie-uitval
- Meerderheid van de studies zijn van korte duur (6-8 weken) → wat met werkzaamheid op lange termijn?

DSM

EVALUATIE SCHALEN

Veiligheid

	Antidepressiva SSRI SNRI	Benzodiazepines
Algemeenheden	Duizeligheid en sedatie → ! Farmacodynamische interacties, rijvaardigheid, ouderen! Dervingsverschijnselen ! korte halfwaardetijd (paroxetine, venlafaxine,…)	

Ongewenste effecten	• Serotoninerge middelen
	• Anticholinergica (paroxetine)
	• Seksuele stoornissen
	• ↗ angst in begin van de behandeling (SSRI)
	• ↗ suïciderisico (jongvolwassenen)
	• Gastro-intestinaal o.a. bloedingen (SSRI)
	• Hyponatriëmie (vnl. SSRI)
	• ↗ QT ((es)citalopram, venlafaxine) (andere SSRI ?)
	• ↘ convulsiedrempel
		• Tolerantie – Afhankelijkheid – Misbruik
		• Paradoxale reacties
		  • ↗ slapeloosheid
		  • ↗ angst
		• Op lange termijn : ↗ Mortaliteit, blijvende cognitieve stoornissen na stopzetten BZD

Contra-indicaties	• Teratogeen effect kan niet uitgesloten worden (! paroxetine)	• Zwangerschap en borstvoeding • Ernstige respiratoire en leverinsufficiëntie, slaapapnoe,…
Interacties	! Enzyminhibitoren !	
	• (es)citalopram of sertraline : laag risico van farmacokinetische interacties • Serotoninerge middelen (dextromethorfan, tramadol, triptanen, bupropion, dapoxetine, st-janskruid,…) • Anticholinergica • NSAID's, acetylsalicylzuur, antitrombotica (SSRI) • Diuretica (SSRI)	• Alprazolam, clonazepam, diazepam, triazolam,… = substraat P450 -> ! Inhibitoren • Alprazolam : substraat van CYP3A4 • Diazepam : substraat van CYP2C19 Niet-exhaustieve lijst

SEROTONINERG
ANTICHOLINERG
SUICIDE RISICO
MORTALITEIT
QT↗
SEROTONERGE MIDDELEN
QT↗ RISICOFACTOREN

farmaka

VEILIGHEID AD | STOPPEN AD | VEILIGHEID BZD | STOPPEN BZD | VEILIGHEID PREGABALINE | STOPPEN PREGABALINE

BCFI 2015, Australian Prescriber 2013, Prescrire 2015, BCFI 2008, NICE 2009, Weich 2014, SSMG 2009, Prescrire 2015, BCFI 2015, RCP Lyrica®

Samenvatting

- **Patiëntenvoorlichting** = 1ste stap

- **Cognitieve Gedragstherapie**
  - Minstens even werkzaam als medicatie
  - Duurzamer effect na het beëindigen van de behandeling (vs medicatie)

- **Medicatie**
  - Vooral bewijs van werkzaamheid op korte termijn
  - Antidepressiva
    - Voorkeur voor SSRI
    - Slechte tolerantie
  - Benzodiazepines
    - Vermijd chronisch gebruik (geen effect aangetoond – afhankelijkheid)
  - Weinig vergelijkend onderzoek

Bijlagen

farmaka

Bijlagen: Inhoudstafel

ALGEMEEN

- Signalen
- Vicieuze cirkel
- Vicieuze cirkel & CGT
- DSM
- GAD
- Fobie
- Paniekstoornis
- Evaluatie-schalen
- Registraties
- Posologie
- Referenties

GAD

- Samenvatting (2)
- Niet-medicamenteus
- CGT Korte termijn
- CGT Lange termijn
- CGT Ouderen
- Werkzame medicatie
- BZD
- AD
- AD (2) Korte termijn
- AD Lange termijn
- AD (2) Hervalpreventie
- Pregabaline
- CGT vs medicatie
- CGT vs BZD
- Associaties
- CGT+BZD vs mono
- Online therapie

FOBIE

- Spec. fobie Samenvatting
- Sociale fobie Samenvatting
- Niet-medicamenteus
- Werkzame medicatie
- BZD
- AD
- Venlafaxine & mirtazapine
- SSRI & moclobemide
- Hervalpreventie
- β-blokkers
- Exposure vs SSRI
- CGT vs SSRI
- Exposure + SSRI vs monother.
- CGT vs MAO Stop behandel
- CGT vs MAO Herval
- CGT + MAO vs MAO
- CGT + SSRI vs monotherapie
- Online therapie Sociale fobie
- Online therapie Specifieke fobie

PANIEKSTOORNIS

- Samenvatting (2)
- Niet-medicamenteus
- CGT
- Werkzame medicatie
- BZD
- AD
- SSRI
- Sertraline Hervalpreventie
- Imipramine Hervalpreventie
- BZD Lange termijn
- CBT vs medic. korte termijn
- CBT vs medic. lange termijn
- CGT + BZD vs monotherapie
- CGT + TCA vs TCA
- CGT + TCA vs CGT
- Online therapie

VEILIGHEID

- AD (2) Veiligheid
- AD Interacties
- Serotonine syndroom
- Serotoninerge werking
- Anticholinerge effect
- QT interval
- QT Risicofact
- Suïcide risico
- AD t1/2
- AD Stoppen
- BZD Veiligheid
- BZD Stoppen
- BZD Mortal. Hazard ratio
- Pregabaline Veiligh. (2)
- Pregabaline Stoppen
- Anti-epil suïcide

SAMENVATTING

- AD + BZD
- CGT vs medicatie
- AD + neurolepticum
- CGT + medicatie vs mono

AANBEVELING

- NHG
- NICE
- Keuze SSRI

farmaka

Inhoudstafel: Studies

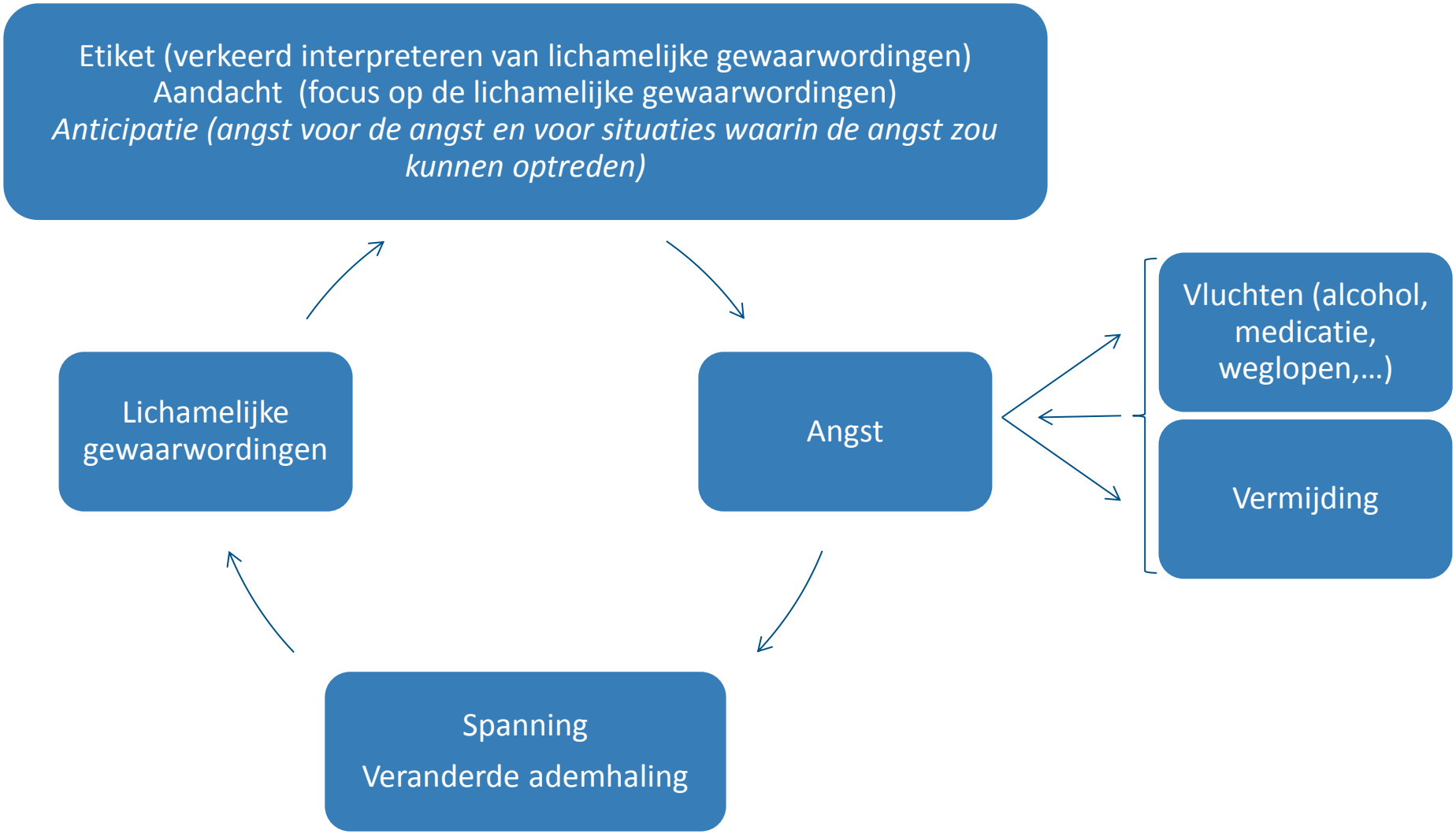
	GAD samenvatting		FOBIE samenvatting		PANIEKSTOORNIS samenvatting	
CGT	Niet-medicamenteus	CGT Korte termijn	Niet-medicamenteus	Specifieke fobie Samenvatting	Niet-medicamenteus	
	CGT Ouderen	CGT Lange termijn		Sociale fobie Samenvatting (2)	CGT	
AD	AD	AD (2) Korte termijn	SSRI Werkzaamheid	SSRI & moclobemide	AD (2) Werkzaamheid	SSRI Korte termijn
	AD (2) Hervalprev,	AD Lange termijn	AD Herval	Venlafaxine & mirtazapine	Sertraline Hervalprev.	Imipramine Hervalprev.
BZD	BZD		BZD Werkzaamheid		BZD Korte termijn	BZD Lange termijn
AND-ERE	Werkzame medicatie		Werkzame medicatie		Werkzame medicatie	
	Pregabaline		β-blokker Werkzaamheid			
ASSO-CIATIE	Associaties	CGT vs medicamenteus	Exposure vs SSRI	CGT vs MAO	CBT vs medic. korte termijn	CGT + BZD vs TCA
	CGT vs BZD	CGT + BZD vs monotherapie	CGT vs SSRI	CGT vs MAO Hervalprev,	CBT vs medic. lange termijn	CGT + TCA vs TCA
			Exposure + SSRI vs monother.	CGT + SSRI vs monotherapie		CGT + AD vs CGT
			CGT + MAO vs MAO			

farmaka

Signalen van een angstproblematiek

- Frequent spreekuurbezoek voor wisselende en onderling niet samenhangende, vaak somatische, klachten
- Aanhoudende aspecifieke klachten of problemen, zoals gespannenheid, prikkelbaarheid, labiel humeur, concentratieproblemen, lusteloosheid of slaapproblemen
- Hyperventilatie-klachten, zoals benauwdheid, transpireren, droge mond, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, tintelingen in armen en benen
- Aanhoudende lichamelijke klachten, zonder duidelijke lichamelijke oorzaak en waarbij de patiënt nauwelijks of slechts kortdurend gerustgesteld kan worden; vooral onbegrepen duizeligheid en hartkloppingen
- Verzoek om slaapmiddelen of kalmerende middelen
- Alcohol- of drugsproblemen
- Depressieve klachten of aangetoonde depressie
- Angststoornis in de voorgeschiedenis of bij familieleden

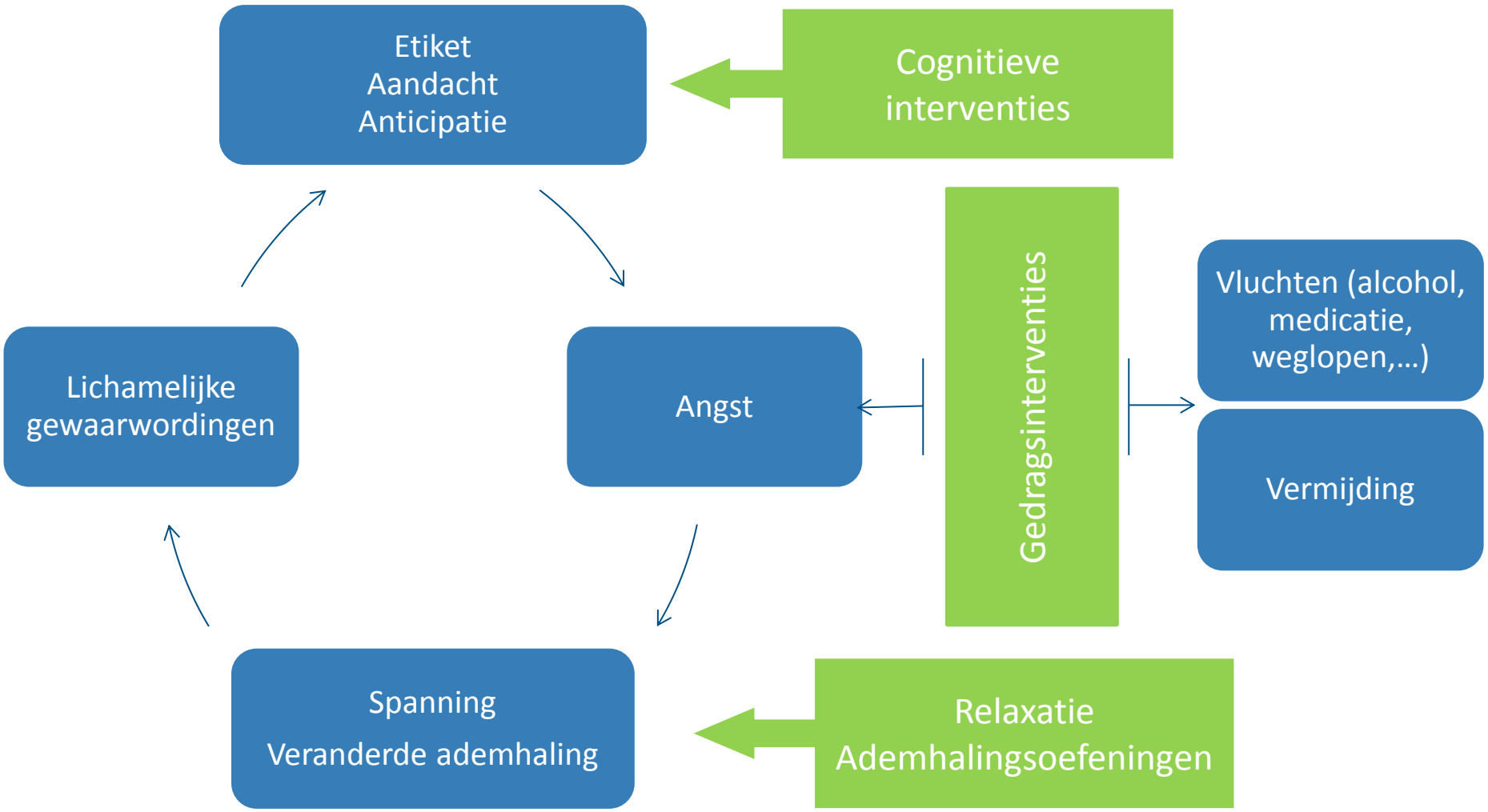
Vicieuze cirkel → onderhouden van de angst



farmaka

Clark 1986, NHG 2012, Rogiers 2002

Vicieuze cirkel en CGT



farmaka

Clark 1986, NHG 2012, Rogiers 2002

DSM - Classificatie

DSM-IV	**DSM-5** (2013)
Angststoornissen	Angststoornissen
1. Paniekstoornis zonder agorafobie 2. Paniekstoornis met agorafobie 3. **Agorafobie zonder paniekaanvallen** 4. Specifieke fobie 5**. Sociale fobie (of sociale angststoornis)** • **Veralgemeend** • **Specifiek** 6. Gegeneraliseerde angststoornis 7. Angststoornis door een somatische aandoening 8. Angststoornis door een middel 9. Angststoornis niet anderszins omschreven	1. Paniekstoornis 2. **Agorafobie** 3. Specifieke fobie 4. **Sociale angststoornis** **Mogelijkheid te specificeren 'alleen plankenkoorts'** 5. Gegeneraliseerde angststoornis 6. Separatieangststoornis 7. Selectief mutisme 8. Angststoornis door middel of medicatie 9. Angststoornis door een andere medische aandoening 10. Andere gespecificeerde angststoornis 11. Ongespecificeerde angststoornis
	Obsessieve-compulsieve en gerelateerde stoornissen (OCGS)
10. Obsessieve-compulsieve stoornis	9 omschreven stoornissen
	Trauma- en stressorgerelateerde stoornissen
11. Posttraumatische stressstoornis 12. Acute stressstoornis	7 omschreven stoornissen
	Met of zonder paniekaanval (uitgezonderd Paniekstoornis)

Veralgemeende angststoornis – Kenmerken

- **Nervositeit, bezorgdheid, piekeren** over kleine, dagelijkse gebeurtenissen en problemen
- **Vaker aan- dan afwezig**, gedurende een periode van minstens **6 maanden**
- **Toegenomen motorische spanning**: vermoeidheid, beven, agitatie, spierspanning
- **Autonome hyperactiviteit**: kortademigheid, hartkloppingen, monddroogte, koude extremiteiten, duizeligheid
- **Overmatige waakzaamheid**: nervositeit en slaapstoornissen

Hassink-Franke 2012, Gale 2004, Folia 2001, Therapeutics Letter 1997

Fobie – Kenmerken

Specifieke fobie

- Buitenproportionele en aanhoudende angst voor bepaalde objecten of situaties (fobische stimuli), wat leidt tot vermijdingsgedrag (dieren, natuurlijke omgeving, bloed en letsels, situatie, andere)

Sociale angststoornis

- Buitenproportionele en aanhoudende angst voor de meeste sociale situaties waarin de betrokkene zich blootgesteld voelt aan de kritische blik van anderen, en bang is zich belachelijk te maken. Deze situaties worden vermeden of doorstaan met hevige angst
- Kan beperkt zijn tot optreden in het openbaar (plankenkoorts)

Agorafobie

- 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)

Prescrire 1991, Therapeutics Letter 1997, CBO 2003, Terluin 2004

Paniekstoornis – Kenmerken

- **Recidiverende** paniekaanvallen
- Patiënt is tussen de aanvallen door **bang een nieuwe paniekaanval te krijgen**

- **Paniekaanval** (oude term: hyperventilatiesyndroom)
  - Intens gevoel van onbehagen in een duidelijk begrensde periode
  - Spontaan of naar aanleiding van een specifieke situatie
  - Duur: enkele minuten tot een half uur
  - Somatische symptomen: 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 symptomen: gevoelens van derealisatie of depersonalisatie, angst voor controleverlies, angst om krankzinnig te worden of te sterven

Terluin 2004, DTB 1997

Relevante eindpunten en evaluatieschalen

- **Algemeen**
  - Clinical Global Impression Scale (CGI):
    - te scoren door de clinicus
    - score 1-7, hoe hoger de score hoe ernstiger
  - CGI-Improvement (CGI-I):
    - score 1-7 (1= zeer sterk verbeterd; 2= sterk verbeterd)
- **Veralgemeende angststoornis**
  - Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS, HAM-A)
    - In te vullen door de clinicus
    - 14 items, score 0-56, hoe hoger de score hoe ernstiger
    - Psychische en somatische angstscore
- **Sociale Fobie**
  - Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS):
    - In te vullen door de clinicus of de patiënt
    - 24 items, score 0-144, hoe hoger de score hoe ernstiger
- **Paniekstoornis**
  - Panic disorder Severity Scale (PDSS):
    - In te vullen door de clinicus of de patiënt
    - 7 items, score 0-28, hoe hoger de score hoe ernstiger

Veralgemeende angst – Samenvatting

- **Werkzame behandelingen**
  - Cognitieve gedragstherapie (CGT)
  - Medicatie
    - Benzodiazepines
    - Antidepressiva : sommige TCA's, SSRI*, SNRI*
    - Pregabaline*
    - Geen enkel medicament lijkt werkzamer of beter verdragen dan een ander
  - CGT vs medicatie:
    - Korte termijn (vnl vs BZD): CGT tenminste even werkzaam
    - 6 maanden na het einde van de behandeling (1 RCT vs diazepam): CGT werkzamer
- **Associatie CGT + benzodiazepine**
  - CGT + diazepam vs CGT vs diazepam
    - De associatie is minstens even werkzaam als diazepam in monotherapie
    - Geen verschil tussen associatie en CGT in monotherapie

CGT
WERKZAME MEDICATIE
CGT VS MEDICATIE
CGT VS BZD
CGT + BZD VS MONO
EVALUATIE SCHALEN

Gale 2011, Hunot 2007, Gould 1997, Mahe 2000, Kapczinski 2003, Gale 2011, Stocchi 2003, Allgulander 2006, Davidson 2008, Rickels 2010, Boschen 2011, Feltner 2008, Furukawa 2011, Gould 1997, Mitte 2005, Power 1990, Depping 2010, CRD 2002, GEBU 2014 (GAD), Allgulander 2001, Gelenberg 2000, Lenox-Smith 2003, ANAES 2001, CBR 2000, Rickels 2000, Prescrire 2007

Veralgemeende angst – Samenvatting (vervolg)

- β-blokkers : geen gegevens
- Fytotherapie : onvoldoende gegevens
- Antipsychotica : werkzaam op korte termijn, problemen i.v.m. veiligheid
- Associatie antidepressiva + benzodiazepines: geen studies

Gale 2004, ANAES 2001, Tonks 2003, Miyasaka 2007, Miyasaka 2006, Terluin 2004, Roy-Byrne 2009, Depping 2010, Carbon 2011, CRD 2012, Azermai 2012, Maher 2011, Gale 2003, Tonks 2003, Gould 1997

Veralgemeende angst– werkzame niet-medicamenteuze behandelingen

- **Cognitieve gedragstherapie**
  - **cognitieve therapie**
  - **gedragstherapie**
  - **relaxatie**
  - **exposure**
  - **angstmanagement**
  - in associatie of als monotherapie

OUDEREN

  - Werkzaam op korte termijn
    - Aanzienlijke vermindering van de angstsymptomen

CGT KORTE TERMIJN

  - Werkzaam op lange termijn
    - Blijvend effect gedurende zes maanden na het beëindigen van de behandeling
    - De symptomen kunnen nog verder afnemen in de zes maanden na het beëindigen van de behandeling

CGT LANGE TERMIJN

farmaka

Hunot 2011, Gale 2011, Gould 1997

GAD – CGT vs controle - korte termijn

Effect op korte termijn

- Een belangrijk effect op de angstsymptomen

Hunot 2007						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	18-75 years Outpatients GAD, inclusion comorbidity secondary to GAD	8/334	4w to 6m (median 12w)	CBT vs waiting list or treatment as usual*	Clinical response**	**46% vs 14%; RR for no response =0,64 (95%CI 0,55 to 0,74)**
		12/330			Anxiety symptoms	**SMD=-1,00 (95%CI -1,24 to -0,77)**
		11/317			Depression symptoms	**SMD=-0,96 (95%CI -1,20 to -0,72)**
		3/112			Quality of life	**SMD=0,44 (95%CI 0,06 to 0,82)**
		13/483			Attrition	RR=1,00 (95%CI 0,65 to 1,54)

- CBT = cognitive behavioral therapy (including exposure, relaxation, and cognitive restructuring)
- * In each study, the description of a 'treatment as usual' (TAU) condition was scrutinized to ensure that it did not comprise an active supportive therapy treatment. Within the TAU condition, participants could receive any appropriate medical care during the course of the study on a naturalistic basis, including pharmacotherapy and/or psychological therapy, as deemed necessary by the clinician. Additional treatment(s) received by participants in both the control and active comparisons for each included study were carefully documented
- **Clinical response was based on a clinician-rated composite measure of anxiety severity or clinical diagnostic interviews

GAD – CGT – Behoud van het effect

Effect op lange termijn

- Het effect blijft zes maanden na het einde van de behandeling aanhouden
- De symptomen kunnen verder afnemen in de zes maanden die volgen op het einde van de behandeling

Gould 1997

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result**
MA	GAD	4/266 *	Follow up ≥ 6 months after end of treatment		Anxiety (change from post treatment to end of follow-up)	
		1/55		CBT		ES= 0,10
				Applied relaxation		ES= 0,25
		1/57		CBT		ES= 0,12
				BT		ES=0,11
		1/45		Anxiety management		ES=0,00
		1/109		CT		ES=0,34
				BT		ES=0,35
				CBT		ES=0,28
				Subconscious training		ES=0,01

- * Only studies with follow-up >80%
- ** Positive ES means less anxiety at follow-up than at the end of treatment, no p-value reported
- Cognitive-behavioral: cognitive restructuring, exposure, systematic desensitization, relaxation training (both with and without biofeedback), and/or anxiety management training
- BT: behavioral therapy; CT: cognitive therapy

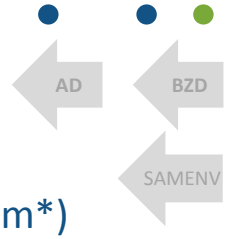
GAD – CGT vs controle – Ouderen

Werkzaam

- Een matig effect op de angstsymptomen

Gale, 2011 (Clinical Evidence)						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR Hendrickx 2008	GAD > 60 years 1 study mixed anxiety dis.	4/146	Not reported	CBT vs waiting list control	Change in anxiety scale	**SMD=-0,44 (95%CI -0,84 to -0,04) p=0,03** Completer based Follow-up 78%
SR Hendrickx 2008	GAD > 60 years 1 study mixed anxiety dis.	5/243	Not reported	CBT vs active ctrl (phone calls, consult on demand, support. psychoth, discussion group)	Change in anxiety scale	**SMD=-0,51 (95%CI -0,81 to -0,21) p=0,0009** Completer based Follow-up 75%

Veralgemeende angst – Werkzame medicatie



Benzodiazepines (alprazolam*, bromazepam*, clobazam*, clorazepaat*, diazepam*, lorazepam*)

- Anxiolytisch effect vs placebo na 1-2 weken
- Klinische relevantie onduidelijk (↘ HAM-A vs placebo)
- Belangrijke placeborespons (↘ HAM-A vs baseline)
- Werkzaamheid lijkt niet aan te houden op middellange termijn

BZD

Antidepressiva (imipramine, escitalopram*, paroxetine*, sertraline, duloxetine*, venlafaxine*)

- Anxiolytisch effect vs placebo na 6-10 weken
- Klinische relevantie onduidelijk (↘ HAM-A vs placebo)
- Belangrijke placeborespons (↘ HAM-A vs baseline)
- Zeer weinig dosisvergelijkingen: geen aanwijzingen voor een dosis-respons effect
- Slechte therapietrouw, meestal omwille van ongewenste effecten
- Herval bij vervanging door placebo: ca. 1 patiënt op 2
- Preventie van herval: escitalopram*, paroxetine*, duloxetine*, venlafaxine*

AD

AD
PREVENTIE
HERVAL

Pregabaline*

- Klinische relevantie onduidelijk (↘ HAM-A vs placebo)
- Belangrijke verbetering met placebo (↘ HAM-A vs baseline)
- Preventie van herval

PREGABALINE

farmaka

GeBu 2014 (GAD), Gale 2004, Allgulander 2001, Gelenberg 2000, Lenox-Smith 2003, ANAES 2001, CBR 2000, Gould 1997, Rickels 2000, Mahe 2000, Kapczinski 2003 (Davidson 1999, Pollack 2001), Gale 2011 (Allgulander 2004, Brawman-Mintzer 2006) , NICE 2011, Tonks 2003, Stocchi 2003, Allgulander 2006, Davidson 2008, Rickels 2010, Boschen 2011, Feltner 2008 ,Furukawa 2011

GAD – Benzodiazepines vs placebo

Korte termijn

Gould 1997 (from Clinical Evidence)						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	GAD, adults	17/2044	2 to 9w	BZD vs placebo	Anxiety symptoms	**ES=0,70** CI not reported
Rickels 2000 (from Clinical Evidence)						
RCT	GAD, ~HAM-A 25	1/310	6w	Diazepam 21mg vs placebo	Response*	**64% vs 49%** (Dropout 25%)
					Change in HAM-A	**-15 vs -11**, p<0,001

BZD = benzodiazepines: alprazolam, bromazepam, diazepam, estazolam, etizolam; * HAM-A score ≥50% ↘

Lange termijn

- 6 RCT's met een duur > 4 weken (vnl. om veiligheid of ontwenningsverschijnselen te onderzoeken)
- 2 RCT's hebben ook de werkzaamheid nagegaan

Mahe 2000						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR	GAD - Adults	5/486	2,5 to 5,5 m	Benzodiazepines	Dropout	18 to 59%
	GAD - Adults	1/200	4 m	Alprazolam 3,3mg/d vs lorazepam 5,4mg/d vs placebo	Change HAM-A	**SS** (dropout! 43% vs 59% vs 93%*)
	GAD - Adults Mean HAM-A ~18	1/101	2,5 m	Diazepam 15mg/d vs placebo	Change HAM-A	2,5m: -8,2 vs -4,9 NS (Dropout 18%)

- Benzodiazepines: alprazolam, lorazepam, diazepam, clorazepate
- The Systematic Review also included studies with buspirone and alpidem; only the results for the benzodiazepine studies are reported
- * results presented in LOCF analysis do not adequately take account that only 3 patients in the placebo group remained in the study

farmaka

ANAES 2001, CRD 2000

GAD – Antidepressiva vs placebo

Kapczinski 2003 (Cochrane)

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	GAD Adults Exclusion: any significant psychiatric disorder other than GAD	8/2058				
		4/1217	8 to 28 w 3 RCT 8w Imipramine Paroxetine Venlafaxine 1 RCT 28w Venlafaxine	Antidepressants vs placebo Imipramine mean 143mg/d Paroxetine mean 27mg/d Venlafaxine 75 to 150 mg/d	No treatment response*	**RR=0,70 (95%CI 0,60 to 0,82)**
		6/1951			Dropped out	NS
		1/174			Drowsiness	**RR=4,89 (95%CI 2,41 to 9,90)**
		5/1623			Dizziness	**RR=1,84 (95%CI 1,26 to 2,69)**
		1/174			Confusion	**RR=12,02 (95%CI 1,67 to 86.30)**
		5/1623			Dry mouth	**RR=2,96 (95%CI 2,19 to 4,01)**
		4/1290			Constipation	**RR=3,48 (95%CI 2,10 to 5,78)**
		5/1773			Nausea	**RR=2,83 (95%CI 2,16 to 3,72)**
		1/350			Insomnia	**RR=1,94 (95%CI 1,15 to 3,28)**
		3/922			Somnolence	**RR=2,59 (95%CI 1,85 to 3,64)**
		3/981			Asthenia	**RR=1,89 (95%CI 1,33 to 2,70)**
		2/601			Anorexia	**RR=9,04 (95%CI 2,57 to 31,77)**
		1/922			Sexual dysfunction	**RR=5,66 (95%CI 2,98 to 10,73)**
		2/792			Sweating	**RR=2,92 (95%CI 1,46 to 5,86)**

- *Response : no symptoms, or CGI-I 1 or 2 (much or very much improved)
- Tremor, Nervousness, flatulence, infection, paraesthesia : not statistically significant

GAD – Antidepressiva vs placebo – Korte termijn

Davidson 1999 (in Kapczinski 2003)						
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD Outpatients Mean age 38y HAM-A ~19	405	8 w	Venlafaxine 75 or 150 mg/d vs placebo	Response	**48% vs 37%** **RR no response= 0.82 (95%CI 0.67 to 0.99)**
					Change HAM-A	-5,9 vs -5,4 vs -4,3 NS
Pollack 2001 (in Kapczinski 2003)						
RCT	GAD Outpatients Mean age 40y (range 19-80) HAM-A ~24	331	8 w	Paroxetine vs placebo	Response	**62% vs 47%** **RR no response= 0.72 (95%CI 0.56 to 0.92)**
					Change HAM-A	**-12 vs -10 (p<0,01)**

- Treatment response was defined as a score of 1 or 2 (improved) on the Clinical Global Impression scale
- No patients with significant other psychiatric disorders included in these studies

Gale 2011						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA*	GAD HAM-A ~23	3/856	8w	Escitalopram vs placebo	Response	**52% vs 37% (p<0,001)**
					Change HAM-A	**-10,1 vs -7,6 (p< 0,001)**
Gale 2011						
MA	GAD	3/?	9-10w	Duloxetine vs placebo	Normalised SDS	**47% vs 28% (p<0,001)**

- * pooled analysis from 3 RTC's in non-systematic review
- Response on the Clinical Global Impression scale
- SDS= Sheehan Disability Scale score

GAD – Antidepressiva vs placebo – Korte termijn

Allgulander 2004 (in Gale 2011)						
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD HAM-A ~26,5	373	12w	Sertraline (50-150mg) vs placebo	Change CGI	**-1,56 vs -0,90 (p<0,001)**
					Response HAM-A*	**55% vs 32% (p=0,001)**
					Change HAM-A	**-11,7 vs -8,0 (p< 0,001)**
Brawman-Mintzer 2006 (in Gale 2011)						
RCT	GAD HAM-A ~24	326	10w	Sertraline (50-200mg) vs placebo	Change HAM-A	**-12,7 vs -11,5 (p=0,032)**

- *Response: at least 50% reduction in Hamilton Anxiety Rating Scale

GAD – Antidepressiva vs placebo – lange termijn

Venlafaxine*

Werkzaamheid op lange termijn aangetoond maar klinische relevantie twijfelachtig

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
Allgulander 2001						
RCT	GAD – Outpatients Exclusion : major depression; other psychiatric disorder Mean age 45y Mean total HAM-A ~26	541	24 w	Venlafaxine 37,5 mg/d vs venlafaxine 75 mg/ vs venlafaxine 150 mg/d vs placebo	Change HAM-A	-12,0 vs **-13,8** **75 and 150mg SS** **vs -14,5** **vs -10,1**
					Dropout	38% vs 33% vs 31% vs 45% NS
Gelenberg 2000						
RCT	GAD – Outpatients Exclusion : major depression; other psychiatric disorder Mean age 38 to 41y Mean total HAM-A 25	251	28 w	Venlafaxine 75-150 mg/d vs placebo	Response*	**62% vs 31%** **RR no response = 0.55 (95%CI 0.43 to 0.71)**
					Dropout	47% vs 35%
Lenox-Smith 2003 in Clinical Evidence 2004						
RCT	GAD +/- depression General practice	244	24 w	Venlafaxine 75-150 mg/d vs placebo	Response*	**65% vs 46% SS**
					Response**	53% vs 48% NS
					Remission***	28% vs 19% NS

* defined as a score of 1 or 2 (improved) on the Clinical Global Impression scale
**defined as HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale) ≥ 50% reduction
***Remission: ≤7 on HAM-A

SS: statistically significant
NS: not statistically significant

GAD – Antidepressiva vs placebo – Hervalprev.

Paroxetine* - Escitalopram*

Indien respons optreedt na 2-3 maanden behandeling, vermindert het voortzetten van de behandeling gedurende 6 maanden het risico van herval.

Stocchi 2003						
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD - Responders to open-label paroxetine 20-50 mg/d for 8 weeks (=start treatment n=652)	566 (87%)	24 w	Paroxetine 20-50 mg/d vs placebo	Risk of relapse	**HR=0,21 (95%CI 0,1 to 0,3) ~5 times higher for placebo**
					Patients who relapsed (I)	**11 % vs 40% p<0,001**
					Withdrawal due to AE	7% vs 8%
Relapse: ≥ 2 point increase of CGI-S to a score ≥ 4, or withdrawal resulting from a lack of efficacy						

Allgulander 2006						
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD - Responders to open-label escitalopram 20mg/d for 12 weeks (=start treatment n=491)	375 (77%)	24-76 w	Escitalopram 20 mg/d vs placebo	Risk of relapse	**4 times higher for placebo p<0,001**
					Patients who relapsed	**19% vs 56% p<0,001**
					Withdrawal due to AE	7% vs 8%
Relapse= either an increase in HAM-A total score ≥ 15, or lack of efficacy, as judged by the investigator						

GAD – Antidepressiva vs placebo – Hervalprev.

Duloxetine* – Venlafaxine* vertr. vrijstelling

Indien respons optreedt na 6 maanden behandeling, vermindert het voortzetten van de behandeling gedurende 6 maanden het risico van herval.

Davidson 2008

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD - Responders to open-label duloxetine 60-120 mg/d for 26 weeks (=start treatment n=887) Excl: other psychiatric disorder	429 (79%)	26 w	Duloxetine 60-120 mg/d vs placebo	Time to relapse (I)	**Longer with duloxetine p<0,001**
					Patients who relapsed	**14% vs 42% p<0,001**
Relapse: ≥ 2 point increase in illness severity ratings or by discontinuation due to lack of efficacy						

Rickels 2010

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD - Responders to open-label venlafaxine XR 75-225 mg/d for 6 months (=start treatment n=168) Excl: depression	136	6 m	Venlafaxine XR 75-225 mg/d vs placebo	Patient who relapsed	**9,8% vs 53,7% p<0,001**
RCT	Responders to 6m double-blind treatment with venlafaxine	49	6 m	Venlafaxine XR 75-225 mg/d vs placebo	Patient who relapsed	**32,4% vs 53,7% HR=2,34 p<0,03**
Relapse : Meeting GAD DSM-IV criteria and HAM-A ≥ 16 and CGI-S ≥ 4 and CGI-I ≥ 6, present for 2 successive visits						

GAD – Pregabaline* vs placebo – Korte termijn en Hervalpreventie

Korte termijn

Boschen, 2011 (search date : December 2010)						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	GAD Adults	7/1352	4 to 8 w	Pregabalin 150 to 600 mg vs placebo	HARS Total Score (I)	-11,8 to -14,5 vs -8,4 to -11,7 **ES=0,36 (95%CI 0,26 to 0,47)**
		4/913			HARS Psychic anxiety subscale	**ES=0,35 (95%CI 0,26 to 0,47)**
		4/913			HARS somatic anxiety subscale	**ES=0,24 (95%CI 0,11 to 0,37)**
In studies using a range of different doses, only the largest dose of pregabalin was included in the analysis to reduce the potentially confounding effect of suboptimal dosing → possible overestimation of effect						

Preventie van herval

Feltner 2008						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD ≥ 1 y Responders to open-label pregabalin 450 mg/d for 8 weeks (=start treatment n=624)	338	24 w	Pregabalin 450 mg/d vs placebo	Patient relapse	**42% vs 65% p<0,001**
					Total attrition	**21,4% vs 15,3%** no p-value given
					Attrition due to AE	6,0% vs 2,4% no p-value given AE: infection, headache, somnolence

farmaka

GAD – CGT vs medicatie (vnl benzodiazepines)

Op het einde van de behandeling

- Effect op de angst: geen verschil
- Uitval: geen verschil

Gould 1997 (search date January 1996)						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	GAD	3/?	Short term (<4 months)	CBT vs pharmacotherapy	Anxiety	NS
					Dropout rate	11% vs 15% NS

- Cognitive-behavioral: cognitive restructuring, situational exposure, interoceptive exposure, systematic desensitization, relaxation training (both with and without biofeedback), and/or anxiety management training
- Pharmacotherapy : clonazepam, lorazepam, flupenthixol, diazepam, ipsapirone, alprazolam, clobazam, ritanserin, buspirone, alpidem, bromazepam, chlorprothixene, imipramine, trazodone, clorazepate

- Effect op de angst: vergelijkbaar
- Uitval : minder met CGT

Mitte 2005						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	GAD Adults Mean age:37y	6/?	?	(C)BT vs pharmacotherapy	Anxiety (Random effects)	ES=0,33 (95%CI -0,02 to 0,67)
					Anxiety (Fixed effects)	**ES=0,33 (95%CI 0,04 to 0,61)**
					Dropout rate	**9% vs 25% p< 0,01**

- (C)BT = (cognitive) behavioral therapy
- Pharmacotherapy : minimum duration of 14 days, benzodiazepines (N= 4) and pharmacotherapy (N=2)

farmaka

GAD – CGT vs Benzodiazepines

- Einde behandeling
  - Globale verbetering: CGT werkzamer dan diazepam
  - Respons (HAM-A): geen verschil
- 6 maanden na einde behandeling
  - Gebruik van psychofarmaca: geen verschil
  - Verwijzing naar psychiater of psycholoog: minder na CGT dan na diazepam
  - Respons (HAM-A): CGT werkzamer dan diazepam

Power 1990 (from Mitte 2005)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD General practice Mean age 36-43y HAM-A ~ 18	113	10 w	Diazepam (5mg 3x/d) vs CBT (vs diazepam + CBT vs CBT + placebo vs placebo)	Response CGI-I	**45% vs 86%**
					Change HAM-A	-8,2 vs -13,3
					Response HAM-A	68% vs 86%
					Dropout	32% vs 13%
Follow-up		94	6 m		Psychotropic medication use	33% vs 16%
					Psychological or psychiatric referral	**57% vs 35%**
					Response HAM-A	**41% vs 71%**

- Diazepam treatment (6w), followed by gradual withdrawal (2w), placebo (1w), no medication (1w)
- Response CGI-I = score of 1 or 2 (much or very much improved) on CGI-I scale
- Response HAM-A = difference ≥2 standard deviations from pretreatment on Hamilton Anxiety Rating Scale

farmaka

Veralgemeende angst – Associaties

SAMENV

- **Antidepressivum + benzodiazepine?**
  - Geen studies
- **Antidepressivum + antipsychoticum?**
  - Toevoegen van een atypisch antipsychoticum indien non-respons op een antidepressivum: NS
- **Niet-medicamenteus + medicamenteus?**
  - CGT + diazepam vs CGT vs diazepam
    - Respons op het einde van de behandeling (10 weken)
      - De associatie is minstens even werkzaam als diazepam in monotherapie
      - Geen verschil tussen associatie en CGT in monotherapie
    - Respons na zes maanden opvolging zonder behandeling
      - De associatie is werkzamer dan diazepam in monotherapie
      - Geen verschil tussen associatie en CGT in monotherapie

CGT + DIAZEPAM

farmaka

Depping 2010, CRD 2002, Power 1990

GAD – CGT + benzodiazepine vs monotherapie

- Einde behandeling
  - Globale verbetering/angstsympt : CGT+diazepam werkzamer dan diazepam, niet werkzamer dan CGT
  - Respons (HAM-A): geen verschil
- 6 maanden na einde behandeling
  - Gebruik van psychofarmaca: geen verschil
  - Verwijzing naar psychiater of psycholoog: minder na CGT (+diazepam) dan na diazepam
  - Respons (HAM-A): CGT+diazepam werkzamer dan diazepam, niet werkzamer dan CGT

Power 1990 (from Mitte 2005)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD General practice Mean age 36-43y HAM-A ~ 18	113	10 w	CBT+diazepam vs Diazepam (5mg 3x/d) vs CBT (vs CBT + placebo vs placebo)	Response CGI-I	**86% vs 45%** vs 86%
					Change HAM-A	**-14,9 vs -8,2** vs -13,3
					Response HAM-A	90,5% vs 68% vs 86%
					Dropout	5% vs 32% vs 13%
Follow-up		94	6 m		Psychotropic medication	11% vs 33% vs 16%
					Psychol/psychiatric referral	**16% vs 57%** vs 11%
					Response HAM-A	**71% vs 41%** vs 71%

- Diazepam treatment (6w), followed by gradual withdrawal (2w), placebo (1w), no medication (1w)
- Response CGI-I = score of 1 or 2 (much or very much improved) on CGI-I scale
- Response HAM-A = difference ≥2 standard deviations from pretreatment on Hamilton Anxiety Rating Scale

farmaka

Specifieke fobie – Samenvatting

CGT

- **Werkzame behandelingen**
  - Cognitieve gedragstherapie (exposure)

    Geen gegevens op lange termijn
- **Medicatie:**
  - vrijwel geen studies
  - noodmedicatie (bv. benzodiazepine), kan het leerproces verhinderen bij blootstellingstherapie

farmaka

CBO 2003, Otto 2004

Sociale fobie – Samenvatting

- **Werkzame behandelingen**
  - Cognitieve gedragstherapie (CGT)
  - Medicatie
    - Benzodiazepines
      - Uitgezonderd bij podiumvrees
    - Antidepressiva: SSRI*, SNRI*, bepaalde MAO-remmers*
      - Geen duidelijk bewijs voor verschillen in werkzaamheid AD onderling
    - Geen direct vergelijkende studies tussen BZD en AD
  - CGT vs antidepressivum
    - Op het einde van de behandeling: geen verschil in effect (respons of verbetering)
    - 6 maanden na het einde van de behandeling
      - Meer verbetering met CGT
- **Combinatie CGT + antidepressivum vs monotherapie**
  - Korte termijn: geen verschil
  - Meer verbetering met exposure 6 maanden na het beëindigen van de behandeling (1RCT)
    - vs sertraline
    - vs combinatie

CGT
WERKZAME MEDICATIE
CGT vs MAO
CGT vs SSRI
EXPOSURE vs SSRI
CGT + MAO
CGT + SSRI
EXPOSURE + SSRI
EVALUATIE SCHALEN

farmaka

CBO 2003, Terluin 2004, Hansen 2008, Stein 2004, Stein 2006, Allgulander 2004, Lader 2004, Liebowitz 2005, Blanco 2003, Blanco 2013, GEBU 2014 (angststoorn.)

Sociale fobie – Samenvatting (vervolg)

- β-blokkers: niet werkzaam
- Fytotherapie: geen gegevens
- Anti-epileptica (gabapentine, pregabaline): weinig gegevens, lijken werkzaam, klinische relevantie?
- Antipsychotica: weinig gegevens, niet werkzaam
- Combinatie antidepressivum + benzodiazepine : 1 RCT, geen verschil vs antidepressivum alleen
- Combinatie antidepressivum + β-blokker : 1 RCT, geen verschil vs antidepressivum alleen

Blanco 2003, Roy-Byrne 1999, Prescrire 2007, Depping 2010, Stein 2008

Sociale fobie – Werkzame niet-medicamenteuze behandelingen

- **Cognitieve gedragstherapie**

  Allerlei technieken, waaronder exposure in vivo

  In de meeste studies: groepssessies

  - Werkzaam op korte termijn
  - Werkzaam op lange termijn (beperkte gegevens)

CBO 2003, Terluin 2004

Sociale fobie – Werkzame medicatie

Benzodiazepines (alprazolam*, bromazepam*, clonazepam)

- Weinig studies
- Werkzaam op korte termijn
- Geen dubbelblind vergelijkend onderzoek
- Preventie van herval: clonazepam

BZD

BZD PREVENTIE HERVAL

Antidepressiva (moclobemide*, citalopram, escitalopram*, fluvoxamine, paroxetine*, sertraline, venlafaxine*, mirtazapine)

- Werkzaam op korte termijn:
  - ↘ LSAS : gemiddeld verschil 10-16 punten vs placebo
  - Geen duidelijk bewijs van verschillen in werkzaamheid tussen de producten (1 RCT moclobemide < SSRI)
- Mirtazapine : 2 kleine studies, waarvan slechts één statistisch significant
- Herval bij het vervangen van het AD door een placebo: +/- 1 op 2 patiënten
- Preventie van herval: escitalopram*, paroxetine*, sertraline

AD

AD PREVENTIE HERVAL

Geen duidelijk bewijs dat een geneesmiddel werkzamer is dan een ander

farmaka

CBO 2003, Hansen 2008, Stein 2004, Stein 2006, Allgulander 2004, Lader 2004, Liebowitz 2005

Sociale fobie – Benzodiazepines vs placebo

Korte termijn

Blanco 2003, Blanco 2013						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR +/- MA	Generalised social anxiety disorder Age or setting not reported	3/200	6 to 14 w			
		2/130		BZD* vs placebo	Response	**OR= 16,61 (95%CI 10,18 to 27,39)**
		1/75		Clonazepam vs placebo	Response	**78% vs 20%**
					Change in LSAS score	**ES= 0,25 (95%CI 0,12 to 0,39)**
		1/65	12 weeks	Alprazolam** vs placebo	Response	38% vs 23% NS

- * BZD: clonazepam (0,5-3mg), bromazepam (3-27mg)
- Response rates were determined by means of the Clinical Global Impressions Improvement scale (CGI-I) –in which responders are defined as having a change item score of 1="very much" or 2="much" improved
- LSAS: Liebowitz social anxiety scale
- ** the study with alprazolam (2,1-6,3mg) did not include LSAS or CGI as an outcome measure, and is not included in the meta-analysis
- NS: not statistically significant
- No information on dropout rates

Lange termijn

- Clonazepam : 2 observationele studies tonen nog steeds een effect aan
  - bij 85% van de patiënten na 1 jaar
  - bij 56% van de patiënten na 2 jaar

farmaka

CBO 2003, Blanco 2013, Blanco 2003

Sociale fobie– Antidepressiva vs placebo

Hansen 2008						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	Social anxiety disorder (DSM-IV) Mean age between 35 and 45 y (1 study in children and adolescents) Some studies included patients with coexisting psychiatric conditions. Mean baseline LSAS from 74 to 97 Setting ?	18/5172				
		2/?	12 to 28 w	Escitalopram vs placebo	Response*	**RR=1,31 (95%CI 1,17 to 1,46)**
					Anxiety**	**WMD= -10,3 (95%CI -14,6 to -5,9)**
		8/?		Paroxetine vs placebo	Response	**RR=1,85 (95%CI 1,49 to 2,29)**
					Anxiety	**WMD= -16,1 (95%CI -19,1 to -13,1)**
		3/?		Sertraline vs placebo	Response	**RR=1,78 (95%CI 1,45 to 2,16)**
					Anxiety	**WMD= -9,3 (95%CI -14,5 to -14,1)**
		3/?		Fluvoxamine vs placebo	Anxiety	**WMD= -16,1 (95%CI -19,1 to -13,1)**
		1/?		Fluoxetine vs placebo	Anxiety	WMD= 0,77 (95%CI -11,3 to 12,8)
		4/?		Venlafaxine vs placebo	Response	**RR=1,68 (95%CI 1,47 to 1,93)**
					Anxiety	**WMD= -14,8 (95%CI -19,0 to -10,6)**

- *Response: rating of 1 (very much improved) or 2 (much improved) on the CGI-I (Clinical Global Impression- Improvement)
- **Anxiety severity : based on Liebowitz social anxiety score (range 0-144)
- No information on dropout rates

Sociale fobie – Antidepressiva vs placebo

Stein 2000 - Stein 2004						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	Social phobia (DSM-IV) Comorbid disorders allowed Mean age ? Setting ?	36/ 4268	26 trials < 14 w			
		11/2031		SSRI vs placebo	Response	40-70% vs 8-39% **RR no response =0,67 (95%CI 0,59 to 0,76)**
					Symptom severity	**WMD= -14,09 (95%CI -24,1 to -3,9)**
		5/1063		Moclobemide vs placebo	Response	17-82% vs 8-67% **RR no response =0,89 (95%CI 0,80 to 0,98)**
					Symptom severity	WMD= -3,5 (95%CI -8,8 to 1,7)
					Dropout	11-30% vs 27-39% RR=0,76 (95%CI 0,57 to 1,00)

- SSRI = escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline
- Response: Clinical Global Impressions Improvement scale (CGI-I) score of 1="very much" or 2="much" improved
- Symptom severity was assessed using standardised rating scales such as the Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS)
- Strong possibility of publication bias

Sociale fobie – Antidepressiva vs placebo

Blanco 2013						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR	Generalised social anxiety disorder Age and setting NR	5/1812	12-28w (median 12w)	Venlafaxine (75 to 225mg) vs placebo	Response rate*	44 to 69% vs 30 to 36% “five large trials supported the efficacy” no statistical test reported
		2/126	10-12w	Mirtazapine (30-45mg) vs placebo	Response rate*	13 to 26% vs 5 to 13% (**1 study SS**, 1 study NS)

- * not defined in the systematic review
- Symptom severity was assessed using standardised rating scales such as the Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS)
- SS: statistically significant, NS: not statistically significant
- No information on dropout rates

Sociale fobie – Medicatie vs placebo – Preventie van herval

Stein 2004						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	Social phobia (DSM-IV) Responders to open-label paroxetine (N=2), sertraline (N=1), clonazepam (N=1), for 11 to 24w Comorbid disorders allowed Mean age ? Setting ?	4/425	12 to 24w	Medication vs placebo	Relapse	0-14% vs 21-62% **RR= 0,33 (95%CI 0,22 to 0,49)**

- Relapse (if defined in study): CGI-S increase of 2 points to a score 4 or higher, or withdrawal due to lack of efficacy/clinical worsening

Stein EBMH 2006						
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	Generalised social anxiety disorder (DSM-IV) Responders* to open-label escitalopram for 12 weeks (=start treatment= 517)	371 (72%)	24 weeks	Escitalopram (10 or 20mg) vs placebo	Relapse	22% vs 50% **HR (plac vs escit) =2,8 (p<0,001)**

- *Responders: CGI-I 1 or2
- Relapse was defined as either an increase in Liebowitz Social Anxiety Scale ≥ 10 or withdrawal due to lack of efficacy

farmaka

Sociale fobie – β-blokkers vs placebo

Gegeneraliseerde sociale fobie

Blanco 2003						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	Generalised social anxiety disorder Age or setting not reported	2/95	8-12 w	atenolol vs placebo	Response*	graphical presentation NS
					Change in LSAS	ES= 0,10 (95% -0,44 to 0,64) NS

- * determined by the Clinical Global Impressions Improvement scale (CGI-I) –in which responders are defined as having a change item score of 1=“very much” or 2=“much” improved
- LSAS: Liebowitz social anxiety scale
- NS: not statistically significant
- No information on dropout rates

Specifieke sociale fobie – Podiumvrees

- 11 studies vs placebo, waarvan 8 een beter effect van de ß-blokker aantonen

Sociale fobie – Exposure vs SSRI

Op het einde van de behandeling

- Effect (globale respons, angst): geen verschil

6 maanden na het einde van de behandeling

- Effect (fobie): enkel de patiënten die exposure kregen, verbeteren nog verder (geen statist. test)
- Effect (levenskwaliteit): de patiënten die exposure kregen, verbeteren meer dan diegenen die sertraline kregen

Blomhoff 2001 and Haug 2003 (from Walker 2003)						
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	Generalized social phobia (DSM-IV) Mean age 40y No other anxiety disorders (except specific phobia) or major depressive disorder General practice	387	52w	Sertraline 50-150mg (24w) vs exposure (12W)	Response w0-24	40% vs 33% NS
					Dropout w0-24	35% Diff. between groups not reported
Follow-up					SPS w24-w52	Further improvement only after exposure (NT)
					SF-36 w24-w52	**More improvement after exposure vs sertral.**
					Dropout w24-w52	5% No diff. between groups

- Response was defined as ≥50% reduction on the Social Phobia Scale (SPS), CGI-SP (clinical global impression social phobia scale – severity score) 1 or 2 = no to mild mental illness, and CGI-SP overall improvement score much or very much improved
- SF-36: MOS-36 Short Form Health Survey, measuring general functioning
- NT: no statistical test for comparison between treatments

farmaka

Sociale fobie – CGT vs SSRI

Op het einde van de behandeling

- Effect (globale verbetering en vermindering angst): geen verschil

Davidson 2004 (in NICE)						
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	Outpatients with generalized social phobia Outpatients Mean age 37y	295	14 w	Fluoxetine (10-60mg/d) vs CBT vs (CBT + fluoxetine vs CBT + placebo vs Placebo)	Response*	51% vs 52% NS
					Change in BSPS	-17,6 vs -18,6 NS
					Dropout	32% vs 20% NS

- CBT: group cognitive behavioral therapy that combines in vivo exposure, cognitive restructuring and social skills training
- * reponse was defined as much or very much improved according to Clinical Global Impression – Improvement
- BSPS: Brief Social Phobia Scale

farmaka

Sociale fobie – CGT vs MAO

Op het einde van de behandeling

- Effect (respons angst): geen verschil

6 maanden na het einde van de behandeling, bij de patiënten die eerder respons vertoonden op een behandeling met MAO of CGT in groep

- Herval: trend tot meer herval met MAO (p=0,09)

Heimberg 1998, Liebowitz 1999

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result	
Phase 1: RCT	Social phobia Age 19-61y Setting ?	133	12w	Phenelzine (15-90mg) vs GCBT (vs placebo non-medical treatment* vs placebo)	Response (acute treatment)	65% vs 58%	NS
Phase 2: maintenance	Responders to phenelzine or GCBT who entered maintenance	28	6m	Continuation phenelzine or GCBT	Relapse	21% vs 14%	NS
Phase 3: follow-up study			6m	Follow-up after end of treatment with phenelzine or GCBT	Relapse	50% vs 17%	p=0,09

- GCBT: group cognitive behavior therapy
- *supportive group therapy
- Response was defined as a score of 1 or 2 on the 7-point rating from the Social Phobic Disorders Severity and Change Form
- SS = Statistically significant
- NS = Not statistically significant

Sociale fobie – CGT vs MAO

Op het einde van de behandeling

- Effect (respons omtrent globale verbetering): geen verschil
- Studie-uitval: geen verschil

Blanco 2010						
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	Social anxiety disorder (DSM-IV) Outpatients No psychiatric comorbidity Age 18-65y	128	12 weeks	Phenelzine vs GCBT (vs GCBT+phenelzine vs placebo)	Response	54% vs 47% NS
					Discontinuation rates	37% vs 35% NS
					Adverse effects	Phen: constipation and anorgasmia (p<0,01)

- GCBT: group cognitive behavior therapy
- Response was defined as CGI-I score 1 or 2
- LSAS: Liebowitz Social Anxiety Scale
- NS: no statistically significant difference
- phenelzine mean dose 62-66mg

Sociale fobie – Exposure + SSRI vs monotherapie

Op het einde van de behandeling

- Effect (globale respons, angst): geen verschil

6 maanden na het einde van de behandeling

- Effect (fobie): enkel de patiënten die exposure kregen, verbeteren nog verder
- Effect (levenskwaliteit): de patiënten die alleen exposure kregen, verbeteren meer dan diegenen die de associatie kregen

Blomhoff 2001 and Haug 2003						
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	Generalised social phobia Age 18-65y (mean 40y) No comorbidity of other anxiety disorders (except specific phobia) or major depressive disorder General practice	387	52w	Sertraline 50-150mg (24w) + exposure (12w) vs sertraline 50-150mg (24w) vs exposure (12W) (vs placebo)	Response w0-24	46% vs 40% vs 33% NS
Follow-up					Dropout w0-24	35% Diff. between groups not reported
					SPS w24-52	Further improvement only with exposure (NT)
					SF-36 w24-52	**More improvement after exposure vs combin.**
					Dropout w24-52	5% No diff. between groups

- Response was defined as ≥50% reduction on the Social Phobia Scale (SPS), CGI-SP (clinical global impression social phobia scale – severity score) 1 or 2= no to mild mental illness , and CGI-SP overall improvement score much or very much improved; SF-36: MOS-36 Short Form Health Survey, measuring general functioning; NS: not statistically significant; NT: no statistical test for comparison between treatments

farmaka

Sociale fobie – CGT + SSRI vs monotherapie

Op het einde van de behandeling

- Effect (globale verbetering en vermindering angst): geen verschil
- Uitval: geen verschil

Davidson 2004 (in NICE)							
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result	
RCT	Generalized social phobia Outpatients Mean age 37y	295	14 w	Fluoxetine (10-60mg/d) vs CBT vs CBT + fluoxetine vs CBT + placebo (vs placebo)	Response	51% vs 52% vs 54% vs 51%	NS
					Change in BSPS	-17,6 vs -18,6 vs -17,5 vs -17,1	NS
					Dropout	32% vs 20% vs 29% vs 22%	NS

- CCBT: group comprehensive cognitive behavioral therapy that combines in vivo exposure, cognitive restructuring and social skills training
- Reponse was defined as much or very much improved according to Clinical Global Impression – Improvement
- BSPS: Brief Social Phobia Scale

Sociale fobie – CGT + MAO vs MAO

Op het einde van de behandeling

- Effect (respons omtrent globale verbetering): geen verschil
- Studie-uitval: geen verschil

Blanco 2010						
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	Social anxiety disorder (DSM-IV) Outpatients No psychiatric comorbidity Age 18-65y	128	12 weeks	Phenelzine vs GCBT vs GCBT+phenelzine (vs placebo)	Response	54% vs 47% vs 72% NS
					Discontinuation rates	37% vs 35% vs 28% NS
					Adverse effects	Phen + GCBT: insomnia, dry mouth, and weight gain (p<0,01) Phen: constipation and anorgasmia (p<0,01)
GCBT: group cognitive behavior therapy Response was defined as CGI-I score 1 or 2 LSAS: Liebowitz Social Anxiety Scale; NS: no statistically significant difference Phenelzine mean dose 62-66mg						

Paniekstoornis – Samenvatting

- **Werkzame behandelingen**
  - (Cognitieve) gedragstherapie
  - Geneesmiddelen
    - Benzodiazepines
    - Antidepressiva : sommige TCA, SSRI*, SNRI*
    - Geen enkel geneesmiddel lijkt werkzamer dan een ander
  - CGT vs geneesmiddel (vnl. antidepressivum)
    - Op het einde van de behandeling
      - Effect op de angst: geen verschil
      - Vaker stoppen van de behandeling indien geneesmiddelen
    - 6 maanden na het einde van de behandeling
      - Effect (behouden van de eerdere respons) vergelijkbaar of trend tot beter behoud van effect met CGT

CGT
WERKZAME MEDICATIE
CGT vs MEDIC KORTE TERMIJN
CGT vs AD LANGE TERMIJN
EVALUATIE SCHALEN

Precsrire 1993a, DTB 1997, Ter:uin 2004, DTB 1993, Mitte 2005, Yager 2009, Kumar 2009, CBO 2003, Mitte 2005, CBO 2003, Feijo De Mello 2006, Burrows 1993 , Mitte 2005, Mavissakalan 1999, Rapaport 2001, Bakker 2002, Terluin 2004, Kumar 2009, Prescrire 1998, Lecrubier 1997, Prescrire 2004, CBO 2003, Mitte 2005, Nadiga 2003, Gould 1995

Paniekstoornis – Samenvatting (vervolg)

CGT AD BZD

- **Antidepressivum + benzodiazepine vs antidepressivum** (weinig gegevens)
  - Snellere verbetering met de associatie
  - Initiële verergering van de angst kon niet vermeden worden (1 studie)
- **CGT + benzodiazepine vs monotherapie**
  - Vergelijkbare werkzaamheid

CGT + BZD vs MONO

- **CGT + antidepressivum vs monotherapie**
  - Op het einde van de behandeling
    - Associatie is werkzamer dan antidepressivum alleen
    - Associatie is niet werkzamer dan CGT alleen
  - Bij follow-up: geen verschil

CGT + AD vs AD

CGT + AD vs CGT

- β-blokkers: niet werkzaam
- Fytotherapie: geen gegevens
- Gabapentine: 1 studie, niet werkzaam

farmaka

Prescrire 1992, Goddard 2001, Trimbos 2013, Watanabe 2009, Furakawa 2007,CBO 2003, Prescire 2007

Paniekstoornis – Werkzame niet-medicamenteuze behandelingen

- **Cognitieve gedragstherapie**
  Gedragstherapie
  Relaxatie
  Exposure in vivo bij agorafobie
  Zelfhulp, vnl via internet
  Paniekmanagement

  Verbetering treedt op na 3-6 weken
  Laag hervalpercentage (5-16%)

Relaxatie kan paniekaanvallen uitlokken

- **Cognitieve gedragstherapie**
  - Werkzaam op korte termijn
    - Matig tot belangrijk effect op de angstsymptomen
    - Intensief schema: sneller effect

CGT

- **Paniekmanagement**
  - Werkzaam op lange termijn
    - Werkzaamheid (vermindering van de paniekaanvallen) houdt minstens 1 jaar aan

farmaka

Prescrire 1993a, DTB 1997, Ter:uin 2004, DTB 1993, Mitte 2005, Yager 2009, CBO 2003

Paniekstoornis – (C)GT vs controle – Korte termijn

Werkzaam

- Matige tot belangrijke werkzaamheid op de angstsymptomen

Mitte 2005						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	Panic disorder and/or agoraphobia Adults Mean age 36y Different settings (not described)	47/ 7725				
			Average length (C)BT: 16 hours	(C)BT vs no treatment	↘ anxiety	**ES=0,87 (95%CI 0,71 to 1,03)**
					↘ depression	**ES=0,72 (95%CI 0,54 to 0,90)**
					↗ quality of life	**ES=0,85 (95%CI 0,48 to 1,21)**
					Drop-out rate	(C)BT=15,1%
		8/?		Self-help vs no treatment	↘ anxiety	**ES=0,80 (95%CI 0,29 to 1,30)**
					↘ depression	**ES=0,62 (95%CI 0,03 to 1,21)**
					Drop-out rate	Not reported
		13/?		(C)BT vs placebo control	↘ anxiety	**ES=0,51 (95%CI 0,30 to 0,72)**
					↘ depression	ES=0,27 (95%CI -0,02 to 0,56)
					↗ quality of life	ES=0,42 (95%CI -0,11 to 0,94)
					Drop-out rate	Not reported

Paniekstoornis – Werkzame medicatie

Benzodiazepines (alprazolam*, clonazepam, diazepam*, lorazepam*)

- Matig anxiolytisch effect op korte termijn
- Belangrijke placeborespons
- Zeer weinig studies op lange termijn

BZD KORTE TERMIJN

BZD LANGE TERMIJN

Antidepressiva (imipramine, clomipramine, citalopram*, escitalopram*, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine*, sertraline*, venlafaxine*)

- Matige werkzaamheid op de angstsymptomen
- Grote verschillen in werkzaamheid tussen studies
- Belangrijke placeborespons in enkele studies
- Herval bij vervangen door een placebo: +/- 1 patiënt op 3-4
- Hervalpreventie: imipramine, sertraline*

AD

AD PREVENTIE VAN HERVAL

Geen duidelijk bewijs dat een geneesmiddel werkzamer is dan een ander

farmaka

Gould 1995, Mitte 2005, CBO 2003, Feijo De Mello 2006, Burrows 1993, Mitte 2005, Mavissakalan 1999, Otto 2001, Rapaport 2001, Bakker 2002, Terluin 2004, Kumar 2009, Prescrire 1998, Lecrubier 1997, Prescrire 2004, CBO 2003

Paniekstoornis – Benzodiazepines vs placebo

- **Korte termijn**
  - Matige werkzaamheid op de angstsymptomen
  - Patiënten zonder paniekaanval: tussen 46 en 75% (vs tussen 14 en 44% met placebo)

Gould 1995						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	Adults with panic disorder with or without agoraphobia No information on age or setting	11/2433	Median 8w	BZD vs placebo	Overall effect*	**ES= 0,40 p<0,001**
					Dropout rate	13% vs 32% No statistical test

- BZD= benzodiazepines: all studies examined alprazolam, 2 comparative studies also examined diazepam or clonazepam
- * effect averaged over all efficacy outcomes reported

Feijo De Mello 2006 (from Clinical evidence)						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR	Details not reported	8/1669	Not reported	Alprazolam vs placebo	Proportions of people free from panic attacks	**64% vs 41% RR=0,61 (95%CI 0,52 to 0,71)**
		14/2284			Proportion of people withdrawing (reasons not defined)	**15% vs 44% RR=0,22 (95%CI 0,18 to 0,27)**

farmaka

Gould 1995, CBO 2003, Feijo De Mello 2006

Paniekstoornis – Benzodiazepines vs placebo

- **Lange termijn**
  - Zeer weinig RCT's
    - 1 RCT: 85 patiënten die goed gereageerd hadden op 2 maanden behandeling (69 met alprazolam, 16 met placebo) werden opgevolgd gedurende 6 maanden onderhoudsbehandeling (verder zetten van alprazolam of placebo)
    - Effect van de behandeling (alprazolam of placebo) werd behouden
      - Geen tolerantie
  - Niet-gecontroleerde studies
    - Tolerantie: tegengestelde resultaten
  - Herval: geen studies

Burrows 1993

Paniekstoornis – Antidepressiva vs placebo

Korte termijn

- Matige werkzaamheid op de angstsymptomen

Mitte 2005						
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	Panic disorder and/or agoraphobia Adults Mean age 36y Different settings (not described)	53/1811	Mean 8 w	Pharmacotherapy vs placebo	Anxiety	**ES=0,38 (95%CI 0,31 to 0,45)**
					Depression	**ES=0,34 (95%CI 0,21 to 0,47)**
					Clinical significance	**ES=0,51 (95%CI 0,40 to 0,61)**
					Quality of life	**ES=0,35 (95%CI 0,22 to 0,48)**
					Dropout rate	20,4%
		?/?		TCA vs placebo	Anxiety	ES*= 0,41
					Depression	ES*= 0,34
					Dropout rate	23,5%
				SSRI vs placebo	Anxiety	ES*= 0,41
					Depression	ES*=0,50
					Dropout rate	23,1%

- Smaller studies showed larger differences between drug and placebo: indication of publication bias
- * significance and p value not reported

Paniekstoornis – Antidepressiva vs placebo

Korte termijn

- Matige werkzaamheid op de angstsymptomen

Otto 2001						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	Panic disorder with or without agoraphobia Age and setting not reported	12/1741	Not reported	SSRI vs placebo	Overall effect*	ES = 0,55
		9/1372			Panic free	19 to 69% vs 14 to 61% Difference between treatments and placebo 5% - 39%
		8/1299			Panic frequency	ES= 0,38
		12/1741			Dropout rate	20 % vs 22 %

- SSRI = fluvoxamine, paroxetine, citalopram, sertraline
- *effect at post-treatment, computed with all efficacy outcomes reported except measures of depression symptoms
- Larger studies were associated with lower effect sizes: indication of publication bias

Paniekstoornis – Antidepressiva vs placebo – Hervalpreventie

Sertraline*

In geval van respons na 1 jaar behandeling, verlaagt het verder zetten van de behandeling gedurende 6 maanden het risico van herval en/of verergering van de klachten

Rapaport 2001 (from Clinical evidence)						
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	Panic disorder with or without agoraphobia Adults Mean age = 41 years Responders to open label sertraline (max 200mg/d) for 1 year (n=398) HAM–A score ≥ 18 No major depression	183	28 w	Sertraline vs placebo*	Discontinuation	**32% vs 51%**
					Relapse rate	1% vs 6%
					Discontinuation due to relapse or insufficient clinical response	**12% vs 24%**
					Proportion of patients who had exacerbations of symptoms	**13% vs 33%**
					Discontinuation due to adverse events	**3% vs 10%**
					Dizziness	**4% vs 17%**
					Insomnia	**4% vs 16%**

- *immediate discontinuation of sertraline treatment in the placebo group
  → abrupt discontinuation of sertraline was not associated with a marked emergence of withdrawal side effects (according to the comment in the study) but more patients in the placebo group suffered from insomnia and dizziness and more patients withdrew due to adverse events)
- Relapse rate was defined as: 1) CGI Improvement score ≥3 at three consecutive visits at 2 week intervals; 2) meeting criteria for DSM-III-R panic disorder by the third visit; and 3) reporting more full symptom panic attacks during the previous 4 weeks than during the last 4 weeks of open-label treatment.

Paniekstoornis – Antidepressiva vs placebo – Hervalpreventie

Imipramine

In geval van respons na 6 maanden behandeling, verlaagt het verder zetten van de behandeling gedurende 6 maanden het risico van 'herval' (verergering van de klachten)

Mavissakalan 1999 (from Clinical Evidence)						
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	Panic disorder with agoraphobia Responders to open label imipramine (2,25mg/kg/d) for 24 weeks (=start treatment n=110) HAM-D ≥18 No major depression	56	24 w	Imipramine vs placebo*	Drop-out	**31% vs 63%**
					Drop out due to relapse	**3% vs 37%**
*discontinuation of imipramine was achieved by 25% decrements in dose each week, 0 mg imipramine was reached at day 22 after randomisation.						

Paniekstoornis – CGT vs medicatie – Korte termijn

Op het einde van de behandeling

- Effect op de angst: geen verschil
- Vaker stoppen van de behandeling indien geneesmiddel

Mitte 2005						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	Panic disorder and/or agoraphobia Adults Mean age 36y Different settings (not described)	11/ ?	Pharmacotherapy: average 12 w (C)BT: average 14 hours	Pharmacotherapy* vs (C)BT	Anxiety	ES=0,27 (95%CI -0,07 to 0,62)
					Depression	ES=0,21 (95%CI -0,34 to 0,75)
					Drop-out rate	**20% vs 15% SS**
* Drug classes most frequently studied: TCA and SSRI						

farmaka

Paniekstoornis – CGT vs antidepressiva – Lange termijn

6 maanden na het einde van de behandeling

- Effect (behoud van de eerdere respons) vergelijkbaar bij 3 maand durende behandeling
- trend tot behoud duurzamer effect na 9 maand durende CGT (vs na 9 maand durende AD-beh.)

Nadiga 2003 (from CRD 2005)

Design	Population	n	Duration	Interventions	Outcome	Result*
RCT (Sharp 1996)	Panic disorder Adults Primary care	190	Follow-up 6m after the end of 12w acute treatment	Fluvoxamine vs CBT (vs fluvoxamine + CBT vs placebo + CBT vs placebo)	Maintaining treatment response on HAM-A	31% vs 35% (vs 47% vs 50% vs 22%) p=?
RCT (Barlow 2000)	Panic disorder Adults Comorbidity of depression allowed Anxiety research clinic	312	Follow-up 6m after discontinuation of a 6m maintenance treatment (=15 months after treatment was initiated)	Imipramine vs vs CBT (vs Imipramine + CBT vs CBT + placebo vs placebo)	Maintaining treatment response on CGI	20% vs 32% (vs 26% vs 41% vs 13%) p=0,09

*dropouts were treated as treatment failures in the intent-to-treat analysis
Treatment response on CGI: score of 1 or 2 on the Clinical Global Impression (CGI) of Improvement Scale and a CGI Severity score ≤3
Treatment response on HAM-A: clinically significant change in HAM-A according to the investigators

Paniekstoornis – CGT + BZD vs monotherapie

- Op het einde van de behandeling
  - Respons (globale verbetering of angst): vergelijkbaar
- 7 maanden na het einde van de behandeling
  - Respons (globale verbetering of angst): geen verschil

Watanabe 2009 (Cochrane review)						
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR	Panic disorder (DSM-IV) +/- agoraphobia Mean age: ± 40 y	2/166	8 - 16 w	CGT + BZD* vs CGT	Response before tapering	RR = 1,25 (95% 0,78 tot 2,03)
		3/216	12 - 18 w		Drop-outs	RR = 0,91 (95% 0,57 to 1,47)
		2/166	12 - 18 w		Response after tapering	RR = 0,78 (95%CI 0,45 to 1,35)
		2/166	> 7 m follow-up		Response at last time of follow-up	RR = 0,62 (95%CI 0,36 to 1,07)
		1/77	8 w	CGT + alprazolam vs alprazolam	Response during intervention	RR = 1,57 (95%CI 0,83 to 2,98)
		1/77	16 w		Drop-outs	RR = 1,85 (95%CI 0,50 to 6,87)
		1/77	16 w		Response after tapering	**RR = 3,39 (95%CI 1,03 to 11,21)**
		1/77	> 7 m follow-up		Response at last time of follow-up	RR = 2,31 (95%CI 0,79 to 6,74)

- Response = 'very much' or 'much' improved by CGI (Clinical Global Impression) Change Scale, 'no or minimal symptoms 'according to CGI Severity Scale or Panic Disorder Severity Scale (PDSS) score of 7 or below.
- Intervention treatment was completely stopped after tapering
- * Alprazolam (> 4 mg/d), diazepam (> 5mg/d)

Paniekstoornis – CGT + TCA vs TCA

- Op het einde van de behandeling
  - Respons (globale verbetering of angst): associatie is werkzamer
- 6 à 24 maanden na het einde van de behandeling
  - Respons en/of remissie: geen verschil

Furukawa 2007 (Cochrane review)

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	Panic disorder +/- agoraphobia +/- other physical or mental disorders Mean age 34-42y	5/336	Acute phase treatment (2 to 4 m)	CBT+AD vs AD	Response	**RR=1,46 (95%CI 1,05 to 2,02)**
		3/252			Remission	RR= 1,40 (95%CI 0,92 to 2,14)
		4/174			Anxiety	SMD= -0,51 (95%CI -1,20 to 0,18)
		3/103			Depression	**SMD= -0,65 (95%CI -1,10 to -0,20)**
		5/336			Dropouts for any reason	RR= 0,77 (95%CI 0,55 to 1,08)
					Dropouts due to AE	RR= 0,81 (0,25 to 2,68)
		1/148	Continued treatment		Response/remission	**RR= 1,52 (95%CI 1,07 to 2,16)**
		1/148			Dropouts for any reason	RR=0,73 (95% CI 0,22 to 2,39)
		3/240	6-24 m after discontinuation		Response/remission	RR= 1,46 (95%CI 1,00 to 2,11)

- AD = clomipramine or imipramine
- Response was defined as ≥40% ↘ on Panic Disorder Severity Survey/Clinical Global Impression score, or ≥50% ↘ in panic frequency, or score 1 or 2 on Clinical Global Impression of Improvement scale
- Remission: as defined by global judgement of the original investigators (e.g. panic free and no or minimal symptoms according to the Clinical Global Impression Severity Scale

Paniekstoornis – CGT + AD vs CGT

- Op het einde van de behandeling
  - Respons en/of remissie (globale verbetering of angst): geen verschil
- 6 à 24 maanden na het einde van de behandeling
  - Respons en/of remissie: geen verschil

Furukawa 2007 (Cochrane review)

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	Panic disorder +/- agoraphobia +/- other physical or mental disorders. Mean age 34-38y	4/307	Acute phase treatment (2 to 4 m)	CBT + AD vs CBT	Response	RR= 1,09 (95% CI 0,90 to 1,31)
		2/223			Remission	RR= 1,22 (95% CI 0,98 to 1,52)
		2/93			Anxiety	SMD= -0,09 (95% CI -0,32 to 0,49)
		2/74			Depression	SMD= -0,31 (95% CI –1,12 to 0,49)
		3/263			Dropouts for any reason	RR= 1,06 (95% CI 0,65 to 1,72)
		3/263			Dropouts due to AE	**RR= 8,82 (95% CI 1,64 to 47,37)**
		1/142	Continued treatment		Response/remission	RR= 1,37 (95% CI 0,98 to 1,92)
		1/142			Dropouts for any reason	RR= 0,68 (95%CI 0,21 to 2,21)
		3/223	6-24 m after discontinuation		Response/remission	RR= 0,84 (95%CI 0,62 to 1,13)

- AD= antidepressant (imipramine, clomipramine, lofepramine, moclobemide, paroxetine, fluvoxamine)
- AE= adverse events
- Response was defined as ≥40% ↘ on Panic Disorder Severity Survey/Clinical Global Impression score, or ≥50% ↘ in panic frequency, or score 1 or 2 on Clinical Global Impression of Improvement scale

GAD: CGT online

Arnberg, 2014						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR	GAD Adults Mean age 42y	4/ 271	8 to 12 w	Internet CBT with therapist support vs waiting list	Anxiety (PSWQ)	**Internet CBT superior to waiting list** **SMD = 0,84 (95%CI 0,45 to 1,23)**
		1/ 99		Internet CBT with non-clinical support (technician) vs waiting list	Anxiety (PSWQ)	**Internet CBT superior to waiting list** No data

- PSWQ: Penn State Worry Questionnaire

farmaka

Specifieke fobie: CGT online

Arnberg, 2014						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR	Spider phobia Adults Mean age 26y	1/ 30	4w	Internet CBT with therapist support vs group CBT	Anxiety (BAT)	NS

- BAT: Behavioral approach test

farmaka

Sociale fobie: CGT online

Arnberg, 2014						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR	Social Phobia Adults Mean age: 36y	1/ 126	8 to 12 w	Internet CBT with therapist support vs group CBT	Anxiety (LSAS)	ES = 0,4 (95%CI 0,03 to 0,78) Internet CBT at least non-inferior
		8/ 709		Internet CBT with therapist support vs waiting list	Anxiety (SIAS)	**Internet CBT > waiting list** **SMD = 0,85 (95%CI 0,66 to 1,05)**
		1/ 66		Internet CBT without therapist support vs waiting list	Anxiety (SPS, SIAS)	NS

- LSAS: Liebowitz Social Anxiety Scale
- SPS: Social Phobia Scale
- SIAS: Social Interaction Anxiety Scale

farmaka

Panic disorder: CGT online

Arnberg, 2014						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR	Panic disorder Adults Mean age 37-42y	3/ 151	8 to 12 w	Internet CBT with therapist support vs waiting list	Anxiety	**I-CBT > Waiting list** No data
		1/ 49		Internet CBT with therapist support vs individual CBT	Anxiety (BSQ)	NS
		1/ 93		Internet CBT with therapist support vs group CBT	Anxiety (PDSS)	NS

- BSQ: Body Sensation Questionnaire
- PDSS: Panic Disorder Severity Scale - Self -report

farmaka

Antidepressiva + benzodiazepine vs antidepressiva

Zeer weinig gegevens

- **GAD**
  - Geen studies
- **Sociale fobie**
  - Geen verschil (1 RCT n=28)
- **Paniekstoornis**
  - Snellere verbetering met de associatie (3 RCT n=48 n=50 n=60)
  - Initiële verergering van de angst kon niet vermeden worden (1 RCT n=48)

SAMENVATTING GAD
SAMENVATTING FOBIE
SAMENVATTING PANIEK STOORNIS

farmaka

Stein 2008, Prescrire 1992, Goddard 2001, Trimbos 2013

Antidepressivum + antipsychoticum?

- **GAD**

  Toevoegen van een atypisch antipsychoticum bij non-respons op een antidepressivum:

  geen statistisch significant verschil

SAMENVATTING GAD

farmaka

Depping 2010

CGT vs medicatie

CGT minstens even werkzaam als medicatie

- **Veralgemeende angststoornis**
  - CGT minstens even werkzaam als medicatie (vnl BZD onderzocht)

GAD SAMENVATTING

- **Sociale fobie**
  - Geen verschil tussen CGT en antidepressivum
  - Exposure is werkzamer dan een antidepressivum (SSRI) (na het stoppen van de behandeling)

SOCIALE FOBIE SAMENVATTING

- **Paniekstoornis**
  - CGT minstens even werkzaam als medicatie (vnl AD onderzocht)

PANIEKSTOORNIS SAMENVATTING

farmaka

Gould 1997, Mitte 2005, Power 1990, Blomhoff 2001 and Haug 2003, Davidson 2004, Heimberg 1998, Liebowitz 1999, Blanco 2010, Mitte 2005, Nadiga 2003

Associatie CGT + medicatie vs monotherapie

Indien medicatie, heeft het toevoegen van CGT al dan niet een meerwaarde

Indien CGT, heeft het toevoegen van een geneesmiddel geen meerwaarde, en kan het zelfs nadeliger zijn bij sociale fobie in het kader van exposure

GAD SAMENVATTING

- **Veralgemeende angststoornis**
  - Indien BZD, kan het toevoegen van CGT een meerwaarde hebben op het einde van de behandeling, en zeker na de behandeling
  - Indien CGT, heeft het toevoegen van een BZD geen meerwaarde
- **Sociale fobie**
  - Indien AD, heeft het toevoegen van CGT geen meerwaarde
  - Indien CGT, heeft het toevoegen van een antidepressivum geen meerwaarde;

    Het toevoegen van een antidepressivum kan zelfs nadeliger zijn in het kader van exposure (na de behandeling)

SOCIALE FOBIE SAMENVATTING

- **Paniekstoornis**
  - Indien AD, heeft het toevoegen van CGT een meerwaarde (op het einde van de behandeling maar niet meer na de behandeling)
  - Indien CGT, heeft het toevoegen van een antidepressivum geen meerwaarde

PANIEKSTOORNIS SAMENVATTING

farmaka

Power 1990, Blomhoff 2001 and Haug 2003, Davidson 2004, Blanco 2010, Watanabe 2009, Furukawa 2007

Antidepressiva – Ongewenste effecten

Alle antidepressiva		• Frequent seksuele stoornissen (ejaculatie- en erectiestoornissen, problemen met libido en orgasme) (vooral SSRI, duloxetine, venlafaxine) • Verlaging van de convulsiedrempel (vooral TCA, vooral bij hoge dosis, vooral indien voorgeschiedenis epilepsie) • Beven en overmatig zweten • Hepatotoxiciteit • Hyponatriëmie (vooral SSRI, bij ouderen: risico agitatie en verwardheid) • Verhoogd risico van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag (vooral SSRI) • Dervingsverschijnselen na plots stoppen (opgelet bij korte halfwaardetijd: paroxetine, venlafaxine) • Mogelijk uitlokken van een manische fase bij patiënten met bipolaire stoornis (vooral TCA en venlafaxine) • Teratogeen effect kan niet uitgesloten worden. Paroxetine: verdacht op risico ernstige cardiale malformaties bij de foetus
Selectieve heropname remmers	**SSRI**	• Frequent gastro-intestinale ongewenste effecten (nausea, diarree...) • Frequente centrale ongewenste effecten (hoofdpijn, duizeligheid, agitatie, slapeloosheid, sedatie...). • Serotoninesyndroom • Extrapiramidale verschijnselen (bv. beven) • Bloedingen, bv. ter hoogte van maag-darmstelsel, huid of mucosa • Paroxetine: anticholinerge effecten • (Es)citalopram: verlenging QT-interval, met risico van torsades de pointes

SUICIDE RISICO

DERVINGS VERSCHIJNSELEN

SEROTONINE SYNDROOM

ANTICHOLINERGE EFFECTEN

VERLENGING QT INTERVAL

INTERACTIES

farmaka

Antidepressiva – Ongewenste effecten

Niet selectieve heropname remmers	**TCA en aanverwanten**	• Gewichtstoename • Orthostatische hypotensie en cardiale geleidingsstoornissen, vooral bij ouderen, bij vooraf bestaande cardiovasculaire pathologie en bij hoge doses • Anticholinerge effecten (vooral amitriptyline en imipramine) • Sedatie (vooral amitriptyline, doxepine, maprotiline). Andere stoffen: weinig of niet sedatief, of zelfs licht activerend (nortriptyline); ze veroorzaken soms angst, agitatie en slapeloosheid
	Duloxetine en venlafaxine (noradrenaline en serotonine)	• Duloxetine: vooral nausea, monddroogte, slaperigheid, hoofdpijn, serotoninesyndroom • ↗ bloeddruk, hartritme • Verlenging QT-interval, ritmestoornissen (venlafaxine) • Depersonalisatie (venlafaxine)
Antidepressiva werkend op neuroreceptoren		• Anticholinerge effecten • Mianserine, mirtazapine, trazodone: sedatie • Mirtazapine en trazodone: anticholinerge effecten • Trazodon: priapisme • Mianserine en mirtazapine: gewichtstoename (vaak), risico van agranulocytose

SEROTONINE SYNDROOM

ANTICHOLINERGE EFFECTEN

INTERACTIES

farmaka

BCFI 2015, Australian Prescriber 2013, Prescrire 2015

Antidepressiva – Interacties

Selectieve heropname remmers	**SSRI**	• P450, als substraat of inhibitor NB (es)citalopram en sertraline inhiberen CYP-iso-enzymen niet noemenswaardig • Serotoninesyndroom bij associatie van een SSRI met andere stoffen met serotoninerge werking • Verhoogd risico van bloeding met antitrombotische middelen (vooral fluoxetine en fluvoxamine (inhibitie 2C9). Waarschijnlijk ook met andere SSRI's) • Verergering van de extrapiramidale ongewenste effecten van antipsychotica • Verhoogd risico van gastro-intestinale bloedingen met NSAID's en acetylsalicylzuur • Verhoogd risico van hyponatriëmie met diuretica
Niet selectieve heropname remmers	**TCA en aanverwanten**	• P450, vooral als substraat • Andere anticholinergica • ↘ effect van antihypertensiva met centrale werking • Versterkt effect van sympathicomimetica, bv. gebruikt als decongestiva • Serotoninesyndroom met andere stoffen met serotoninerge werking
	Duloxetine en venlafaxine	• P450 (inhibitie 2D6) • Serotoninesyndroom bij associatie met andere stoffen met serotoninerge werking
Werkend op neuro-receptoren	**Trazodon**	• Substraat van CYP3A4 • Serotoninesyndroom bij associatie met andere stoffen met serotoninerge werking

SEROTONINE SYNDROOM

Serotoninesyndroom

- Geen consensusdefinitie
  Een reeks symptomen, verschillend van patiënt tot patiënt
- Vooral SSRI of MAO-I in combinatie met minstens 1 andere serotoninerg middel

Beeld	Symptomen
• Soms plots • Gelijktijdige of opeenvolgende symptomen • Kan leiden tot hospitalisatie tot overlijden	• Psychisch: agitatie, verwardheid, hypomanie, coma • Vegetatief: hypotensie, hypertensie, tachycardie, rillen, hyperthermie, zweten • Motorisch: myoclonie, beven, hyperreflexie, rigiditeit, hyperactiviteit • Gastro-intestinaal: diarree

MIDDELEN SEROTONERGE WERKING

Middelen met serotonerge werking

Antitussiva	Dextromethorfan
Narcotische analgetica	Fentanyl, hydromorfon, oxycodon, pethidine, tramadol
Bepaalde antipsychotica	
Antidepressiva	SSRI's
	MAO-inhibitoren
	TCA's : amitriptyline, clomipramine, imipramine
	Duloxetine, trazodon, venlafaxine
	Lithium
	Mianserine, mirtazapine, Sint-janskruid
Triptanen en ergotderivaten	
Linezolid	
Bupropion	
Atomoxetine	
Anti-emetica	$5HT_3$-antagonisten
Dapoxetine	

SEROTONINE SYNDROOM

farmaka

Prescrire 2015, BCFI 2008

Anticholinerge effecten

Centrale effecten	• Verwardheid, desoriëntatie, geheugenstoornissen, visuele hallucinaties • Delier, agitatie, irritabiliteit, agressie
Perifere effecten	• Mydriasis, troebel zicht(accommodatie), soms gesloten hoek glaucoom • Droge mond, misselijkheid, constipatie, gastro-oesofageale reflux • Bemoeilijkte mictie • ↘ transpiratie • Voorbijgaande bradycardie gevolgd door tachycardie
Risicopatiënten	• Ouderen: gevoeliger aan centrale effecten • Voorbeschikt tot urineretentie (prostaathypertrofie, …) • Problemen met intestinale transit • Nauwe iridocorneale hoek • Gastro-oesofageale reflux • Cardiale geleidingsstoornissen

Opgelet met het combineren van verschillende anticholinerge middelen

Verlenging van QT interval - Aritmie

- TCA
  - QT-verlenging en andere invloed op ritme
- SSRI
  - Citalopram, escitalopram
  - Klasse-effect?
- Venlafaxine
- Ritmestoornis meestal indien combinatie risicofactoren
  - Medicamenteuze + niet-medicamenteuze risicofactoren
  - Combinatie geneesmiddelen die QT verlengen
  - QT-verlengend geneesmiddel + enzyminhibitor, bradycardie-inducerend middel (ivabradine, cholinesterase-inhibitoren, sotalol) of elektrolytstoornissen

RISICOFACTOREN

Wenzel-Seifert 2011, BCFI 2015, Prescrire 2015

Verlenging van QT interval - Aritmie

Risicofactoren	
>65 jaar, vrouw, hartaandoening (hartfalen, ischemie, bradycardie, 2e of 3e graad AV block), elektrolytstoornissen (hypokaliemie, hypomagnesiëmie), congenitale QT-verlenging	
Anti-aritmica	Vooral disopyramide, kinidine, sotalol, en minder vaak flecaïnide
Anti-emetica	Domperidon (opgelet bij > 30 mg/j), ondansetron (vooral hoge doses IV)
Antipsychotica	Vooral dehydrobenzperidol, pimozide, sertindol en haloperidol in hoge doses
Antidepressiva	Tricyclische antidepressiva (vooral indien overdosis), (es)citalopram, venlafaxine
Anti-infectieuze middelen	Erythromycine (vooral IV), azithromycine, clarithromycine, telithromycine, moxifloxacine (in mindere mate ook met levofloxacine en ofloxacine), chloroquine, hydroxychloroquine, artemether + lumefantrine, artenimol + piperaquine, pentamidine, protease-inhibitoren (atazanavir, lopinavir, saquinavir)
Antitumoraal	
Methadon	

QT↗

farmaka

BCFI 2015, Prescrire 2015

Antidepressiva – Toxiciteit en suïcide risico

- **Evaluatiecriteria** in studies **variëren** (suïcidale gedachten, suïcidaal gedrag, suïcide,…)
- **Ongewenste effecten** van antidepressiva
  - ↗ angst
- **Beschikbare gegevens**
  - MA dubbelblinde RCT's (372/99.231) antidepressiva vs placebo – volwassenen – alle indicaties
  - **Leeftijdsafhankelijk risico in geval van psychische aandoening**
    - < 25j : risico van suïcidaal gedrag OR 2,30 (95%CI 1,04 tot 5,09)
    - 25-65j : neutraal effect op suïcidaal gedrag en mogelijk beschermend effect op suïcidale ideaties
    - ≥ 65j : ↘ risico van suïcidale gedachten en gedrag

    → **opgelet bij jongvolwassenen**

Stone 2009

Antidepressiva - Stoppen van de behandeling

Dervingsverschijnselen

Over het algemeen licht en zelflimiterend na een week

- Grippale symptomen
- Gastro-intestinale klachten
- Evenwichtsstoornissen
- Extrapiramidale symptomen
- Neuropsychische klachten: slapeloosheid

! Paroxetine – Venlafaxine !

Aanbeveling

- Geleidelijk afbouwen over vier weken is aanbevolen, langere periode bij venlafaxine of paroxetine
- Als dervingsverschijnselen optreden
  - Lichte klachten: opvolgen en geruststellen
  - Ernstigere klachten : overwegen om het antidepressivum opnieuw op te starten aan de eerdere werkzame dosis (of een andere antidepressivum van dezelfde klasse met een langere halfwaardetijd), en dan progressief terug af te bouwen op geleide van de klachten

HALFWAARDE TIJD

farmaka

NICE 2009, BCFI 2015

Antidepressiva – Halfwaardetijd

- **Korte halfwaardetijd**
  - Paroxetine: +/- 24u
  - Fluvoxamine: 17-22u
  - Venlafaxine: 5±2u (actieve metaboliet 11±2u)
  - Grotere kans (ernstige) dervingsverschijnselen
  - Belang trage afbouw bij stopzetten

- **Zeer lange halfwaardetijd**
  - Fluoxetine → 4-6 d (actieve metaboliet 4-16 d)
  - Vermijd bij ouderen

RCP Seroxat®, RCP Floxyfral®, RCP Efexor®, RCP Prozac®, Heyrman 2008

Benzodiazepines – Veiligheid

Ongewenste effecten	• Slaperigheid, ↘ vermogen tot besturen voertuig, geheugen- en concentratiestoornissen • Verwardheid, ataxie en vallen, vooral bij ouderen • Duizeligheid, dysarthria, tremor, depressie • Respiratoire depressie • Spierzwakte • Slikstoornissen • Paradoxale reacties met toegenomen slapeloosheid, angst, agitatie, agressiviteit, automatische handelingen en amnesie • Op lange termijn: ↗ mortaliteit, cognitieve stoornissen die blijven tot lang na het stoppen van het benzodiazepine • Residueel effect overdag (hangover) bij gebruik als slaapmiddel • **Tolerantie** voor de therapeutische en ongewenste effecten na 1 tot 2weken inname • Psychische en fysische **afhankelijkheid** na 1 tot 2 weken inname • **Dervingsverschijnselen** bij het stoppen: angst, slapeloosheid, perceptiestoornissen gaande tot fobieën, manische reacties en andere psychotische verschijnselen, zelden convulsies
Bijzondere voorzorgen	• Besturen van voertuigen of bepaalde gevaarlijke situaties (bv. tijdens het werk) • Overdreven en langdurige sedatie kan optreden, vooral met hoge doses, bij ouderen, in geval van leveraandoeningen • Slaapapnoe
CI	• Zwangerschap en borstvoeding • Myasthenia gravis, ernstige respiratoire insufficiëntie, slaapapnoe, ernstige leverinsufficiëntie
Interacties	• Alprazolam, midazolam en triazolam : substraten van CYP3A4 • Diazepam : substraat van CYP2C19 • Overdreven sedatie bij gelijktijdige toediening van andere sederende medicatie of alcohol

farmaka

Niet-exhaustieve lijst

BCFI 2015, Prescrire 2015, Weich 2014

Benzodiazepines – Mortaliteit

Weich 2014						
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
Retrospective cohort	Age > 16y UK Primary care	104.145	Average 7,6y	Anxiolytic or hypnotic drug prescription* vs control	All cause mortality	**HR = 3,32 (95%CI 3,19 to 3,45)**
				Benzodiazepines		**HR = 3,68 (95%CI 3,52 to 3,85)**
				Benzodiazepines (different DDD)		**Dose-response relation**

- *64% benzodiazepines, 23% Z-drugs and 23% others (melatonin, hydrozine, barbiturates excluded)
- Dose-response pattern for all the three classes of study drug
- After excluding deaths in the first year, there were about four excess deaths linked to drug use per 100 people followed for an average of 7,6 years

farmaka

Benzodiazepine – Stoppen van de behandeling

Dervingsverschijnselen

- **Angst**, slapeloosheid
- Perceptiestoornissen gaande tot fobie
- Manische reacties en andere psychotische verschijnselen
- Zelden convulsies

Aanbeveling

- Gradueel afbouwen is te verkiezen boven plots stoppen
- Progressief afbouwen over 10 weken wordt aanbevolen
- Het is niet aangewezen het type benzodiazepine (korte vs. lange halfwaardetijd) te veranderen alvorens de doses progressief te verlagen
- Toevoegen van een geneesmiddel (propranolol, progesteron of hydroxyzine) is niet aanbevolen
- Carbamazepine: mogelijk veelbelovend bij patiënten die hoge dagelijkse doses innemen, maar de gebruiksvoorwaarden moeten nog gepreciseerd worden

BCFI 2015, SSMG 2009

Pregabaline – Veiligheid

Ongewenste effecten

- **Neuropsychisch**
  - **Zeer vaak (>1/10): slaperigheid, duizeligheid**
  - Frequent (>1/100 à <1/10) : ataxie, coördinatiestoornissen, tremor, dysarthrie, geheugen- en aandachtsstoornissen, paresthesie, sedatie, evenwichtsstoornissen, lethargie, hoofdpijn, euforie, verwarring, prikkelbaarheid, ↘libido, desoriëntatie, slapeloosheid
  - Weinig frequent (>1/1000 à <1/100): syncope, sufheid, myoclonie, psychomotorische hyperactiviteit, smaakverlies, dyskinesie, positionele duizeligheid, intentietremor, nystagmus, cognitieve stoornissen, spraakstoornis, hyporeflexie, hypoesthesie, amnesie, hyperesthesie, brandend gevoel; hallucinaties, paniekaanval, zenuwachtigheid, agitatie, depressie, terneergeslagenheid, stemmingsschommelingen, depersonalisatie, moeilijk op woorden kunnen komen, abnormale dromen, ↗ libido, anorgasmie, apathie
  - Zelden (>1/10 000 à <1/1 000): hypokinesie, parosmie, dysgrafie; disinhibitie, geestelijke opwinding
  - Frequentie niet bekend: bewustzijnsverlies, geestelijke achteruitgang, convulsies; agressie
- **Andere**
  - Frequent : gezichtsstoornissen, diplopie; braken, droge mond, obstipatie, flatulentie; erectiestoornissen; ↗ gewicht; gangstoornissen, dronken gevoel, vermoeidheid, perifeer oedeem, oedeem
  - Weinig frequent : anorexie, hypoglykemie, gezichtsstoornissen waaronder gezichtsvelddefecten en ↘ scherpte, tachycardie, 1e graads AV block; flushing, warmteopwellingen, hypotensie, hypertensie; dyspneu; rash, hyperhydrosis; bot- en spierklachten, urinaire incontinentie, dysurie; seksuele disfunctie; vallen; ↗ CPK, ↗ GOT, ↗ GPT, ↘ bloedplaatjes
  - Zelden: neutropenie; verlies perifeer zicht, oscillopsie, afwijkende visuele dieptеperceptie, fotopsie; sinusale tachy-brady- arythmie; ascites, pancreatitis; rhabdomyolyse; nierinsufficiëntie; veralgemeend oedeem, hyperthermie; ↗ glykemie, ↘K+, ↘GB, ↗ creat
  - Frequentie niet bekend : Overgevoeligheid, Quincke; gezichtsverlies; hartfalen, ↗QT, longoedeem; Stevens-Johnson; urinaire retentie

VERLENGING QT INTERVAL

Prescrire 2015, BCFI 2015, RCP Lyrica®

Pregabaline – Veiligheid

Voorzorgen	• Diabetici (gewichtstoename) • Ouderen (vallen tgv. slaperigheid en duizeligheid) • Cardiovasculair lijden • Nierinsufficiëntie: ↘ posologie • Effecten op het vermogen van besturen van voertuigen en gebruiken van machines • Opvolgen om eventuele signalen van suïcidale gedachten of gedragingen op te sporen • Toxicomanie (risico van misbruik)
Contra-indicaties	• Overgevoeligheid voor het middel • Zwangerschap (behalve strikte noodzaak) en borstvoeding
Interacties	• Niet gemetaboliseerd door, noch inductor, noch inhibitor van cytochroom P450 → waarschijnlijk geen farmacokinetische interacties • Renale klaring in onveranderde vorm → ! Geneesmiddelen die nierinsufficiëntie kunnen veroorzaken (bc. diuretica of NSAID's) • Toename van de neuropsychische effecten bij gebruik samen met veel andere middelen • Middelen die obstipatie kunnen veroorzaken zoals de narcotische analgetica

Prescrire 2015, BCFI 2015, RCP Lyrica®

Anti-epileptica – suïcide risico

Verhoogd risico van zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag

- **x2** (0.43%) vergeleken met placebo (0.22%)
- N=199; n=27.863 actieve stof; n=16.029 controle
- Betrokken indicaties: epilepsie, **psychiatrische stoornissen**, en andere waaronder migraine en neuropathische pijn
- Betrokken behandelingen: carbamazepine, felbamaat, **gabapentine**, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, **pregabaline**, tiagabine, topiramaat, valproaat, en zonisamide
- Een week na aanvang en gedurende de gehele behandeling

FDA 2008

Pregabaline – Stoppen van de behandeling

Dervingsverschijnselen

- Grippaal syndroom, hoofdpijn, pijn
- Insomnia, **angst**, nervositeit, depressie
- Nausea, diarree
- Convulsies
- Hyperhydrosis
- Duizeligheid

Aanbeveling

- Geleidelijk verminderen over een periode van minimaal één week

Angststoornis – Aanbeveling

	Stap 1	Stap 2	Stap 3
	Altijd rekening houden met voorkeur van patiënt		
Veralgemeende angststoornis Sociale fobie Paniekstoornis +/- agorafobie	Voorlichting	CGT (zelfhulp)	CGT (door therapeut) of antidepressivum (SSRI)
Specifieke fobie	Voorlichting	CGT (zelfhulp)	CGT (door therapeut)

Gering lijden en weinig sociaal disfunctioneren

Voorlichting + zelfhulp (op basis van CGT-technieken) met begeleiding door de huisarts of op afstand (bv. internet)

Ernstig lijden en/of belangrijk sociaal disfunctioneren, of psychische comorbiditeit

CGT of antidepressivum (lichte voorkeur SSRI) (duur R/ 6-12 maanden na remissie)

Behandeling met uitsluitend BZD is ongewenst

Ernstige majeure depressie

Antidepressivum +/- toevoegen CGT als de depressie voldoende verbeterd is

Als monotherapie onvoldoende is

CGT + antidepressivum

Podiumvrees

Propranolol* 10 à 40 mg, 1/2u à 2u voor het optreden

Angststoornissen – SSRI – Keuze

AD

- GAD: Geen duidelijk bewijs dat het ene geneesmiddel werkzamer is of beter verdragen wordt dan het ander
- Sociale fobie en paniekstoornis: direct vergelijkende studies kunnen geen verschil in werkzaamheid aantonen
- Rekening houden met
  - Arts: ervaring met de ene of de andere molecule
  - Patiënt
    - Te verwachten ongewenste effecten
    - Comorbiditeit(en)
    - Eerdere ervaringen
    - Positieve respons bij een familielid van de eerste graad
    - Mogelijke interacties (lager risico met (es)citalopram en sertraline)
  - Registratie

SAMENVATTING GAD

SAMENVATTING FOBIE

SAMENVATTING PANIEK STOORNIS

	Veralgemeende angststoornis	Paniekstoornis	fobie
Citalopram (Cipramil®)	-	paniekstoornis +/- agorafobie	-
Escitalopram (Sipralexa®)	veralgemeende angststoornis	paniekstoornis +/- agorafobie	sociale fobie
Paroxetine (Seroxat®)	veralgemeende angststoornis	paniekstoornis +/- agorafobie	sociale fobie
Sertraline (Serlain®)	-	paniekstoornis +/- agorafobie	sociale fobie

farmaka

NHG 2012, BCFI 2014

GAD – Paniekstoornis – Aanbeveling

CGT AD BZD

Vermoeden of diagnose van angststoornis → stap 1 :

Voorlichting, opvolging evolutie van klachten en functioneren

Aangetoonde angststoornis die niet verbetert na stap 1 → stap 2 :

Lage-intensiteit psychologische interventies (waaronder online CGT, zelfhulp met of zonder begeleiding, psycho-educatie in groep en relaxatietraining)

SAMENVATTING GAD

SAMENVATTING PANIEK STOORNIS

Angststoornis + ernstig sociaal disfunctioneren, of, geen verbetering na stap 2 → stap 3 :

- Individuele hoge-intensiteit psychologische interventies : CGT of toegepaste relaxatie, of
- Medicamenteuze behandeling
  - SSRI
  - Benzodiazepine: niet, behalve kortdurend tijdens crisis
  - Antipsychotica: niet in de eerste lijn

In functie van de voorkeur van de patiënt, op basis van informatie (werkzaamheid en risico's van de behandelingsopties, in het bijzonder de ongewenste effecten en ontwenningsverschijnselen van medicatie)

Doorverwijzen indien

- Risico van automutilatie of suïcide
- Middelenmisbruik, persoonlijkheidsstoornis, complexe lichamelijke problematiek
- Zelfverwaarlozing
- Inadequate respons op stap 3

farmaka

NICE 2011

Posologie – Antidepressiva

	Posologie voor geregistreerde producten (mg/d), volgens de specialiteit		
	Veralgemeende angststoornis	Paniekstoornis +/- agorafobie	Sociale fobie
Citalopram (Cipramil®)	-	1e week 10 Vervolgens 20 Optimaal 20 tot 30 Max 40	-
Escitalopram (Sipralexa®)	Aanvangsdosis 10 In functie van respons : ↗ Max 20	1e week 5 Vervolgens 10 Max 20	Gewoonlijk 10 Na 2-4 wk: ↘ tot 5 of ↗ Max 20
Paroxetine (Seroxat®)	Aanbevolen 20 In functie van respons : ↗ per 10 Max 50	Aanvangsdosis 10 In functie van respons : ↗ per 10 aanbevolen 40 Max 60	Aanbevolen 20 In functie van respons : ↗ per 10 Max 50
Sertraline (Serlain®)	-	1e week 25 Vervolgens 50 In functie van respons : ↗ per 50/min 1 week Max 200	
Moclobemide (Aurorix®)	-	-	3 1e dagen 300 D_4 600 (in 2x)
Duloxetine (Cymbalta®)	Aanvangsdosis 30 Onderhoudsdosis 60 Max 120	-	-
Venlafaxine (Efexor®)	Aanvangsdosis 75 Geleidelijk opbouwen, min per 2 weken Max 225	1e week 37,5 Vervolgens 75 Geleidelijk opbouwen, min per 2 weken Max 225	Aanbevolen 75 Geleidelijk opbouwen, min per 2 weken Max 225

Geregistreerde geneesmiddelen

	Veralgemeende angststoornis	Paniekstoornis	Fobie
Alprazolam (Xanax®)	angst	paniekstoornis +/- agorafobie	-
Bromazepam (Lexotan®)	angsttoestanden	-	-
Clobazam (Frisium®)	angsttoestanden	-	-
Chlorazepaat (Tranxene®)	angsttoestanden	-	-
Clotiazepam (Clozan®)	angsttoestanden	-	-
Cloxazolam (Akton®)	angsttoestanden	-	-
Diazepam (Valium®)	angsttoestanden	-	-
Ethylloflazepaat (Victan®)	gegeneraliseerde angst	-	-
Lorazepam (Temesta®)	angststoornissen	-	-
Nordazepam (Calmday®)	angststoornissen	-	-
Oxazepam (Oxazepam EG®)	angsttoestanden	-	-
Prazepam (Lysanxia®)	angst	-	-
Citalopram (Cipramil®)	-	paniekstoornis +/- agorafobie	-
Escitalopram (Sipralexa®)	gegeneraliseerde angst	paniekstoornis +/- agorafobie	sociale fobie
Paroxetine (Seroxat®)	veralgemeende angststoornis	paniekstoornis +/- agorafobie	sociale fobie
Sertraline (Serlain®)	-	paniekstoornis +/- agorafobie	sociale fobie
Moclobemide (Aurorix®)	-	-	sociale fobie
Duloxetine (Cymbalta®)	gegeneraliseerde angststoornis	-	-
Venlafaxine (Efexor®)	gegeneraliseerde angststoornis	paniekstoornis +/- agorafobie	sociale fobie
Sulpiride (Dogmatil®)	kortdurende symptomatische behandeling van angst	-	-
Pregabaline (Lyrica®)	gegeneraliseerde angststoornis	-	-
Hydroxyzine (Atarax®)	symptomatische behandeling van angst	-	-
Propranolol (Inderal®)	behandeling van palpitaties bij angst		-

SAMENVATTING GAD
SAMENVATTING FOBIE
SAMENVATTING PANIEK STOORNIS

farmaka

Referenties

farmaka

- (AEMTC 2015) http://www.aemtc.ulg.ac.be/accueil/therapies-cognitivo-comportementales/definition-des-tcc.html
- (Allgulander 2001) Allgulander et al. Venlafaxine extended release in the treatment of generalised anxiety disorder. Twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Psychiatry 2001*;179:15-22.
- (Amberg 2014) Amberg FK, Linton SJ, Hultcrantz M, et al. Internet-delivered psychological treatments for mood and anxiety disorders: a systematic review of their efficacy, safety, and cost-effectiveness. PLoS One. 2014 May 20;9(5):e98118. doi: 10.1371/journal.pone.0098118. eCollection 2014.
- (Amir 2009) Amir N, Beard C, Cobb M, Bomyea J. Attention modification program in individuals with generalized anxiety disorder. *J Abnorm Psychol* 2009;118:28-33.
- (ANAES 2001) ANAES. Diagnostic et prise en charge en ambulatoire du trouble anxieux généralisé de l'adulte. Mars 2001.
- (Australian Prescriber 2013) Duloxetine and serotonin syndrome. *Australian Prescriber* 2013;36 December.
- (Azermai 2012) Azermai M, Bourgeois J. (Azermai 2012) Azermai M, Bourgeois J. Werkzaamheid en doeltreffendheid van atypische antipsychotica bij volwassenen voor niet-geregistreerde indicaties. *Minerva* 2012;10:75-76. Bespreking van: 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.

- (Bagby 2006) Bagby RM and Quilty LC. Review: Cognitive-behavioural therapy is more effective than control and similarly effective to pharmacotherapy for generalised anxiety disorder. *Evidence-Based Mental Health* 2006;9:43. Commentary on: Mitte K. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for generalized anxiety disorder: a comparison with pharmacotherapy. *Psychol Bull* 2005;131:785-95.
- (Bakker 2002) 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.
- (Baldwin 2011) 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.
- (Barlow 2000) 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.
- (Bartholomeeusen 2001) Bartholomeeusen S, Buntinx F, De Cock L, Heyrman J. Het voorkomen van ziekten in de huisartspraktijk. Intego, Leuven 2001.
- (BCFI 2015) BCFI 2015. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie 2004. www.bcfi.be Geraadpleegd in 01/2015
- (Bernstein 1998) Bernstein GA et al. Cognitive behavioural therapy improved symptoms in children with anxiety disorders. *Evidence-Based Mental Health* 1998;1:43. Comment on: 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.
- (Bijl 2004) Bijl D. SSRI's en kinderen met depressie: verhoogd risico van suïcidaliteit. *Geneesmiddelenbulletin* 2004;38:81-4.

farmaka

- (Blanco 2003) Blanco C, Schneier FR, Schmidt A, et al. Pharmacological treatment of social anxiety disorder: a meta-analysis. *Depression and Anxiety* 2003;18:29-40.
- (Blanco 2010) 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.
- (Blanco 2013) Blanco et al. The evidence-base pharmacotherapy of social anxiety disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2013;16:235-49.
- (Blomhoff 2001) Blomhoff et al. Randomised controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia. *Br J Psychiatry* 2001;179:23-30.
- (BMJ 2007) BMJ updates. Second generation antidepressants should remain an option for children and adolescents with depression or anxiety. *BMJ* 2007;335:607. 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.
- (Boettcher 2014) 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.
- (Bögels 2007) Bögels SM. Bibliotherapy is more effective than waiting list for reducing childhood anxiety disorder, but not as effective as group cognitive behavioural therapy. *Evidence-based Mental Health* 2007;10:22. 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.

- (Brett 2003) Brett AS. Paroxetine for generalized anxiety. *Journal Watch*, april 29, 2003. Commentary on: Rickels K et al. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003;160:749-56.
- (Bruffaerts 2004) Bruffaerts R, Bonnewyn A, Van Oyen H, Demarest S, Demyttenaere K. Zorggebruik voor mentale stoornissen in België. *Tijdschr voor Geneeskunde* 2004;60:790-9.
- (Burrows 1993) Burrows GD, Judd FK, Norman TR. Long-term drug treatment of panic disorder. *J Psychiatr Res* 1993;27(suppl 1):111-25.
- (Carbon 2011) 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.
- (CBO 2003) CBO. Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen 2003. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, CBO en het Trimbos-instituut.
- (Clark 1986) Clark DM. A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther* 1986;24:461-70.
- (Coyle 2001) Coyle JT. Drug treatment of anxiety disorders in children. *N Engl J Med* 2001;344:1326-7.
- (CRD 1998a) Centre for Reviews and Dissemination. Pharmacologic treatments effective in both generalized anxiety disorder and major depressive disorder: clinical and theoretical implications (structured abstract). CRD database number: DARE-981749. 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 1998b) Centre for Reviews and Dissemination. The treatment of social phobia a critical assessment. 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.
- (CRD 2000) 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.
- (CRD 2002) 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. DARE-20026727.
- (CRD 2005) Centre for Reviews and Disseminiation. Review of the long-term effectiveness of cognitive behavioral therapy compared to medications in panic disorder (structured abstract). CRD database number: DARE 31/07/2005.
- (CRD 2006) CRD Summary 31/07/2006. Comment on: Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *Journal of Affective Disorders* 2005;88(1):27-45. DOI 10.1016/j.jad.2005.05.003
- (CRD 2012). LaLonde CD, Van Lieshout RJ. Treating generalized anxiety disorder with second generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. DARE 22/01/2012.
- (Davidson 1999) Davidson JR et al. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:528-35.
- (Davidson 2004) Davidson JR et al. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1005-13.

- (De Meyere 2001a) De Meyere M. Cognitieve gedragstherapie of imipramine bij paniekstoornissen. *Huisarts Nu* (Minerva) 2001;30:464-7.
- (De Meyere 2001b) De Meyere M. Venlafaxine bij gegeneraliseerde angst. *Huisarts Nu* (Minerva) 2001;30:468-71.
- (Depping 2010) 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.
- (Devi 2012) Devi S. Antidepressant-suicide link in children questioned. *Lancet* 2012;379:791.
- (Dodd 2011) 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.
- (Donovan 2010) Donovan MR, Glue P, Kolluri S, Emir B. Comparative efficacy of antidepressants in preventing relapse in anxiety disorders – A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 2010;123:9-16.
- (DSM-5) American Psychiatric Association. Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen (DSM-5). Nederlandse vertaling van Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Uitgeverij Boom, Amsterdam 2014. 1211 pagina's, isbn 978-90-895-3222-0.
- (DTB 1993). Psychological treatment for anxiety – an alternative to drugs? *Drug and Therapeutics Bulletin* 1993;31:73-5.
- (DTB 1997). Stopping panic attacks. *Drug and Therapeutics Bulletin* 1997;35:58-62.

- (Dugas 2010) Dugas MJ, Brillon P, Savard P, et al. A randomized clinical trial of cognitive-behavioral therapy and applied relaxation for adults with generalized anxiety disorder. *Behav Ther* 2010;41:46-58.
- (Farmacotherapeutisch Kompas 2012) Farmacotherapeutisch Kompas. Centraal zenuwstelsel (psychische aandoeningen). www.fk.cvz.nl. Geraadpleegd op 20.03.2012
- (FDA 2008) http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100192.htm
- (Foa 2002) 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.
- (Folia 2001). BCFI. Medicamenteuze behandeling van gegeneraliseerde angststoornis. *Folia Pharmacotherapeutica* 2001;28:88-90. www.bcfi.be
- (Folia 2002a) BCFI. Kava-kava en hepatotoxiciteit. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002a;29:27. www.bcfi.be
- (Folia 2002b). BCFI. Verantwoord gebruik van benzodiazepines. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002b;29:82-90. www.bcfi.be
- (Folia 2004a). BCFI. Gebruik van antidepressiva bij kinderen en adolescenten met depressie: stand van zaken. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004a;31:100-3. www.bcfi.be
- (Folia 2004b) BCFI. Waarschuwing in verband met antidepressiva bij kinderen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004b;31:7. www.bcfi.be
- (Folia 2015) BCFI. Het serotoninesyndroom en het maligne neurolepticasyndroom. *Folia Pharmacotherapeutica* 02/2008. www.bcfi.be

- (Frazier 2011) 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.
- (Fricchione 2004) Fricchione G. Generalized anxiety disorder. *N Eng J Med* 2004; 351:675-82.
- (Furakawa 2007) 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.
- (Furukawa 2007) 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.
- (Furukawa 2011) 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.
- (Gale 2003) Gale C. Commentary: Putting research into practice. *BMJ* 2003;326:702.
- (Gale 2004) Gale C, Oakly-Browne M. Generalised anxiety disorder. *Clin Evid* 2004;12:1435-57.
- (Gale 2006) Gale C, Oakley-Browne M. Generalised anxiety disorder. *Clin Evid* 2006;15:1407-23.
- (Gale 2007) Gale C, Millichamp J. Generalised anxiety disorder. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 [cited Dec 20]. www.clinicalevidence.com
- (Gale 2007) Gale C. Escitalopram 10 mg daily is more effective than paroxetine and placebo for generalised anxiety disorder. *Evid Based Ment Health* 2007;10:45. 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.

- (Gaudiano 2006) 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. *Evidence-based Mental Health* 2006;9;80. 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.
- (Gebu 2014) Gebu 2014 over 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.
- (Gebu 2014) Gebu 2014 over Hansen RA, Gaynes BN, Gartlehner G, Moore CG, Tiwari R, Lohr KN. Efficacy and tolerability of second-generation antidepressants in social anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:170-9.
- (Gebu 2014) Gebu 2014 over Hedges DW, Brown BL, Shwalb DA, Godfrey K, Larcher AM. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in adult social anxiety disorder: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *J Psychopharmacol* 2007; 21: 102-11.
- (Gebu 2014) Gebu 2014 over Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *J Affect Disord* 2005;88:27-45.
- (Gebu 2014) Gebu 2014 over 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.

- (Gebu 2014) Gebu 2014 over Stein DJ, Ipser JC, van Balkom AJ. Pharmacotherapy for social phobia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD001206.pub2. DOI:10.1002/14651858.CD001206.pub2.
- (Gebu 2014) Gebu 2014. De behandeling van angststoornissen bij volwassenen. *Geneesmiddelenbulletin* 2014;48:110-6.
- (Gebu 2014) Gebu 2014. De behandeling van gegeneraliseerde angststoornis bij volwassenen. *Geneesmiddelenbulletin* 2014;48:83-90.
- (Gebu 2014) Gebu 2014. De behandeling van gegeneraliseerde angststoornis bij volwassenen. *Geneesmiddelenbulletin* 2014;48:83-90 over Boschen MJ. A meta-analysis of the efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. *Can J Psychiatry* 2011;56:558-66.
- (Gebu 2014) Gebu 2014. De behandeling van gegeneraliseerde angststoornis bij volwassenen. *Geneesmiddelenbulletin* 2014;48:83-90 over Rickels K, Shiovitz TM, Ramey TS, Weaver JJ, Knapp LE, Miceli JJ. Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:142-50.
- (Geddes 2004) Geddes JR, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors. *BMJ* 2004;329:809-10.
- (Geddes 2009) Geddes JR. Risk of suicidal behaviour in adults taking antidepressants. *BMJ* 2009;339:411-12.
- (Geller 2014) 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.

- (Gibbons 2012) 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
- (Ginsburg 2014) 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.
- (Gould 1995) Gould RA, Otto MW, Pollack MH. A meta-analysis of treatment outcome for panic disorder. *Clinical Psychology Review* 1995;15:819-44.
- (Gould 1997) 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
- (Guaiana 2010) 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.
- (Hansen 2008) Hansen RA, Gaynes BN, Gartlehner G, Moore CG, Tiwari R, Lohr KN. Efficacy and tolerability of second-generation antidepressants in social anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:170-79.
- (Hassink-Franke 2012) Hassink-Franke Lieke, Terluin Berend, van Heest Florien, Hekman Jan, van Marwijk Harm, van Avendonk Mariëlle. *NHG Standaard* Angst M62 (herziening versie 2004), Nederlands Huisartsen Genootschap 2012. https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-angst

- (Hazell 2001) Hazell P. Fluvoxamine reduced symptoms of social phobia, separation anxiety disorder, and generalised anxiety disorder in children. *Evidence-Based Mental Health* 2001;4:116. 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.
- (Heimberg 2001) Heimberg RG. Current status of psychotherapeutic interventions for social phobia. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl1):36:42.
- (Heyrman 2008) Heyrman J, Declercq T & Rogiers R. Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. *Huisarts Nu* 2008;37,284-317.
- (Hudson 2009) 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.
- (Hunot 2007) 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.
- (KCE 2014) http://kce.fgov.be/news/internet-delivered-psychological-treatments-for-mood-and-anxiety-disorders
- (KCE 2014) https://kce.fgov.be/nl/news/online-psychologische-behandeling-van-angst-en-stemmingsstoornissen#.VONYovmG9V4

- (Ipser 2009) Ipser JC, Stein DJ, Hawkridge 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
- (James 2013) James A, Soler A, Weatherall R. 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.
- (Kapczinski 2003) Kapczinski F, Lima MS, Souza JS, Cunha A, Schmitt R. Antidepressants for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD003592. DOI:10.1002/14651858.CD003592.
- (Katon 2006) Katon WJ. Panic disorder. *N Engl J Med* 2006;354:2360-7.
- (Kennard 2011) 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. *EBMH* 2011;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.
- (Kumar 2004) Kumar S, Oakley-Browne M. Panic disorder. *Clin Evid* 2004;12:1474-81.
- (Kumar 2005) Kumar S. Coordinated care consisting of cognitive behavioural therapy plus medication improves panic disorder. *Evidence-based Mental Health* 2005;8:110. 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.
- (Kumar 2009) Kumar S, Malone D. Panic Disorder. *BMJ Clin Evid* [online] 2009 [cited sept 4]. http://clinicalevidence.bmj.com

- (Lecrubier 1997) 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.
- (Lenox-Smith 2003) AJ, Reynolds A. A double-blind, randomised, placebo-controlled study of venlafaxine XL in patients with generalised anxiety disorder in primary care. *Br J Gen Pract* 2003;53:772–7.
- (Lenze 2009) 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.
- (Liebowitz 2014) 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.
- (Maher 2011) 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.
- (Manassis 2005) Manassis K. Paroxetine improves social anxiety disorder in children and adolescents. *Evidence-Based Mental Health* 2005;8:43. 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.
- (March 2000) March JS. 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. *Evidence-Based Mental Health* 2000;3:107. Comment on: 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.

- (Mavissakalian 1999) Mavissakalian MR, Perel JM. Long term maintenance and discontinuation of imipramine therapy in panic disorder with agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:821-7.
- (Merry 2011) 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.
- (Mitte 2005) Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *J Affect Disord* 2005;88:27-45.
- (Mitte 2005) Mitte K, Noack P, Steil R, Hautzinger M. A meta-analytic review of the efficacy of drug treatment in generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2005;25:141-50.
- (Mitte 2005) Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *Journal of Affective Disorders* 2005;88:27-45.
- (Mitte 2006) Mitte K. Review: psychotherapy plus antidepressant therapy increases response rate in people with panic disorder more than either treatment alone. *Evidence-Based Mental Health* 2006;9:98. Commentary on Furakawa TA et al. Psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *British Journal of Psychiatry* 2006;188:305-12.
- (Miyasaka 2006) 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.
- (Miyasaka 2007) 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.

- (Montgomery 2008) 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.
- (Mortberg 2006) Mortberg E. Mirtazapine reduces social anxiety and improves quality of life in women with social phobia. *Evidence-Based Mental Health* 2006;9:75. 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.
- (Nadiga 2003) Nadiga DP et al. Review of the long-term effectiveness of cognitive behavioral therapy compared to medications in panic disorder. *Depression and Anxiety* 2003;17:58-64.
- (Newall 2012) 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.
- (NICE 2004) NICE. Clinical guidelines for the management of panic disorder and generalized anxiety disorder. Draft for second consultation, January 2004.
- (NICE 2009) Depression in adults: The treatment and management of depression in adults. NICE 10.2009.
- (NICE 2011) NICE. Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults. NICE clinical guideline 113, January 2011.
- (NICE 2013) NICE. Social anxiety disorder. Recognition, assessment and treatment. National Clinical Guideline Number 159. National Institute for Health and Care Excellence 2013, https://www.nice.org.uk/guidance/cg159.

- (Otto 2001) 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.
- (Otto 2003) 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.
- (Otto 2004) 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 availabil- ity during exposure-based treatment: a placebo-controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:448-54.
- (Patton 2014) Patton GC, Coffey C, Romaniuk H, et al. The prognosis of common mental disorders in adolescents: a 14-year prospective cohort study. *Lancet* 2014. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)62116-9.
- (Pieters 2001) Pieters G. Sertraline was effective and well tolerated for generalised social phobia. *EBMH* 2001;4:91. 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.
- (Pollack 2001). Pollack et al. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder : results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 2001;62:350-7.
- (Pollack 2014) 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.

farmaka

- (Power 1990)
  - Power K et al. A controlled comparison of cognitive-behaviour therapy, diazepam, and placebo, alone and in combination, for the treatment of generalised anxiety disorder. *Journal of Anxiety Disorders* 1990;4:267-92.
  - Power K, Simpson R, Swanson V et al.: Controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of generalized anxiety disorder in primary care. *British Journal of General Practice* 1990;40,289-94.
- (Prescrire 1991) Rédaction Prescrire. Les psychothérapies comportementales. *La Revue Prescrire* 1991;11:251-7.
- (Prescrire 1992) Rédaction Prescrire. Trouble panique. *La Revue Prescrire* 1992;12:572.
- (Prescrire 1993a) Rédaction Prescrire. Le trouble panique. *La Revue Prescrire* 1993a;13:37-8.
- (Prescrire 1993b) Rédaction Prescrire. Propranolol et troubles anxieux: un bilan décevant. *La Revue Prescrire* 1993b;13:320.
- (Prescrire 1997) Rédaction Prescrire. Paroxétine. *La Revue Prescrire* 1997;17:153-5.
- (Prescrire 1998) Rédaction Prescrire. Citalopram dans les attaques de panique. *La Revue Prescrire* 1998;18:493-6.
- (Prescrire 2001a) Rédaction Prescrire. Venlafaxine et anxiété généralisée. *La Revue Prescrire* 2001a;21:325-9.
- (Prescrire 2001b) Rédaction Prescrire. L'anxiété généralisée en bref. *La Revue Prescrire* 2001b;21:328-9.
- (Prescrire 2003a) Rédaction Prescrire. La phobie sociale. *La Revue Prescrire* 2003a;23:214-6.

- (Prescrire 2003b) Rédaction Prescrire. Paroxétine. Nouvelle indication dans la phobie sociale: une évaluation à minima. La *Revue Prescrire* 2003b;23:167-170.
- (Prescrire 2003c) Rédaction Prescrire. Paroxétine dans l'anxiété généralisée: une efficacité trop incertaine. *La Revue Prescrire* 2003c;23:328-31.
- (Prescrire 2004) Rédaction Prescrire. Escitalopram. Un isomère du citalopram sans aucun avantage thérapeutique. *La Revue Prescrire* 2004;24:325-8.
- (Prescrire 2006) Rédaction Prescrire. Venlafaxine. Phobie sociale: pas mieux que la paroxétine. *La Revue Prescrire* 2006;26:7.
- (Prescrire 2007) Rédaction Prescrire. Prégabaline. Anxiété généralisée: en rester à une benzodiazépine. *La Revue Prescrire* 2007;27:5.
- (Prescrire 2015) Rédaction Prescrire. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. Le guide 2015, Prescrire.
- (Rapaport 2001) 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.
- (Rickels 2000) Rickels K et al. A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000;20:12-8.
- (Rogiers 2002) Rogiers R. De niet-medicamenteuze aanpak van angst- en stemmingsstoornissen door de huisarts. *Academia Press* 2002.
- (Roy-Byrne 1999) 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.

- (Roy-Byrne 2009a) 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.
- (Roy-Byrne 2009b) 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.
- (Roy-Byrne 2014) 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.
- (Rynn 2001) 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.
- (Schneier 2003) Schneier FR. Social anxiety disorder. *BMJ* 2003;327:515-6.
- (Schneier 2006) Schneier FR. Social anxiety disorder. *N Engl J Med* 2006;355:1029-36.
- (Schuurmans 2010) 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.
- (Semmekrot 1999) Semmekrot BA, Schlooz WAJM. Farmacotherapie bij psychiatrische aandoeningen op de kinderleeftijd. *Geneesmiddelenbulletin* 1999;33:115-22.

- (Sharp 1996) Sharp DM, Power KG, Simpson RJ et al. Fluvoxamine, placebo, and cognitive behavior therapy in combination in the treatment of panic disorder and agoraphobia. *Journal of anxiety disorders* 1996;10:219-42.
- (Shear 2009) 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.
- (Spence 2011) 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.
- (SSMG 2009) Chevalier P, Debauche M, Dereau P, Duray D, Gailly J, Paulus D, Vanhalewy M. Assuétudes aux médicaments. SSMG 2009.
- (Stallard 2013) 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.
- (Stanley 2009) 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.
- (Stein 2000) Stein DJ, Ipser JC, van Balkom AJ. Pharmacotherapy for social phobia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD001206.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD001206.pub2.
- (Stein 2006) Stein DJ. Continued escitalopram reduces risk of relapse in people with generalised social anxiety disorder. Evidence-Based Mental Health 2006;9:52. 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.

- (Stein 2007) Stein DJ. Pregabalin and venlafaxine improve symptoms of generalised anxiety disorder. *Evidence-Based Mental Health* 2007;10:23. 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.
- (Stein 2008) Stein MB, Stein DJ. Social anxiety disorder. *Lancet* 2008;371:1115-25.
- (Stein 2014) 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.
- (Stocchi 2003) Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH, Lepola UM, Hewett K, Bryson H, Iyengar MK; Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:250-8.
- (Stone 2009) 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.
- (Stotland 2001) 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
- (Sutherland 1996) Sutherland SL, Tupler LA, Colket JT, Davidson JRT. A 2-year follow-up of social phobia. Status after a brief medication trial. *J Nerv Ment Dis* 1996;184:731-8.

- (Taylor 2004) Taylor S. What is the efficacy of cognitive therapy or fluoxetine in people with generalised social phobia? *Evidence-Based Mental Health* 2004;7:75. 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.
- (Terluin 2004) 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.
- (Therapeutics Letter 1997*)*. Management of anxiety disorders in primary care. *Therapeutics Letter*, 18, March/April 1997.
- (Thyer 1999) Thyer BA. Cognitive behavioural group therapy and phenelzine were both effective in social phobia. *Evidence- Based Mental Health* 1999;2:80. Comment on: 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.
- (Tonks 2003)Tonks A. Treating generalised anxiety disorder. *BMJ* 2003;326:700-2.
- (Trimbos 2013) Trimbos 2013 over Feltner D, Wittchen HU, Kavoussi R, Brock J, Baldinetti F, Pande AC. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 2008; 23:18-28.
- (Trimbos 2013) Trimbos 2013 over Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, Doyle AL, Peters P, Toshkov F, Otto MW. Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder. *Journal Of Psychopharmacology* (Oxford, England) 2003;17(3):276-82.
- (Tyrer 2006) Tyrer P, Baldwin D. Generalised anxiety disorder. *Lancet* 2006;368:2156-66.

- (van Apeldoorn 2010) 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.
- (van Balkom 2013) Balkom ALJM van, Vliet IM van, Emmelkamp PMG, Bockting CLH, Spijker J, Hermens MLM, Meeuwissen JAC namens de Werkgroep Multidisciplinaire richtlijnontwikkeling Angststoornissen/Depressie (2013). Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen (Derde revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een angststoornis. Utrecht: Trimbos-instituut.
- (van Balkom 2014) van Balkom AJLM, Gabriëls L, Van Den Heuvel OA. Angst, obsessieve-compulsieve stoornis en trauma in de DSM-5. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2014;3:177-81.
- (Walker 2000) 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.
- (Walker 2003) Walker JR. The benefits of exposure therapy alone may last longer than sertraline alone or sertraline plus exposure therapy in social phobia. *Evidence-Based Mental Health* 2003;6:90. 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.
- (Walkup 2001) Walkup JT, Labellarte MJ, Riddle MA, et al. 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.

- (Walkup 2008) Walkup JT, Albano AM, Piacentini J. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med* 2008;359:2753-66.
- (Watanabe 2009) 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
- (Weich 2014) 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.
- (Weich 2014) 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.
- (Wenzel-Seifert 2011) Wenzel-Seifert K et al. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of torsade de pointes. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(41):687-93.
- (Westen 2001) 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.
- (Wetherell 2013) 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.
- (Wilson 2000) Wilson SA. Paroxetine was effective for reducing symptoms in social phobia. *Evidence Based Medicine* 2000:5:86. 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.

- (Yager 2009a) 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.
- (Yager 2009b) 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)
- (Yager 2013) 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;170:782-91,2.
- (Yager 2014a) Yager J. Intranasal Pherines for social anxiety disorder? *NEJM Journal Watch* 2014, Apr 18.
- (Yager 2014b) 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.