

S3-Leitlinie

Behandlung von Angststörungen

Version 2

Bandelow, B.; Aden, I.; Alpers, G. W.; Benecke, A.; Benecke, C.; Deckert, J.; Domschke, K.; Eckhardt-Henn, A.; Geiser, F.; Gerlach, A. L.; Harfst, T.; Hau, S.; Hoffmann, S.; Hoyer, J.; Hunger-Schoppe, C.; Kellner, M.; Köllner, V.; Kopp, I. B.; Langs, G.; Liebeck, H.; Matzat, J.; Ohly, M.; Rüddel, H. P.; Rudolf, S.; Scheufele, E.; Simon, R.; Staats, H.; Ströhle, A.; Waldherr, B.; Wedekind, D.; Werner, A. M.; Wiltink, J.; Wolters, J. P.; Zwanzger, P., Beutel, M. E.¹

Textredaktion: B. Bandelow

Steuerungsgruppe: Alpers, G. W., Bandelow, B., Beutel, M.E., Hoffmann, S. Rudolf, S., Zottl, C.

Webseite: www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-028.html

Versionsnummer: 2.0

Erstveröffentlichung: 04/2014

Überarbeitung von: 04/2021

Nächste Überprüfung geplant: 04/2026

Kontakt: info-angstleitlinie@unimedizin-mainz.de

Stand: 6.4.21

Dieses Dokument ist mit Hyperlinks ausgestattet: Klicken auf Querverweise, Seitenzahlen oder Abschnitte im Inhaltsverzeichnis führt zu der gewünschten Stelle

Schnelleinstieg

Ich möchte die wichtigsten Ergebnisse in Kurzform lesen	S. 8
Ich möchte wissen: Was ist neu in der Version 2?	S. 12
Ich möchte die genaue Analyse der Evidenz zur Wirksamkeit der verschiedenen Therapien lesen	S. 85

¹Zitierweise: Bandelow, B.; Aden, I.; Alpers, G. W.; Benecke, A.; Benecke, C.; Beutel, M. E.; Deckert, J.; Domschke, K.; Eckhardt-Henn, A.; Geiser, F.; Gerlach, A. L.; Harfst, T. Hau, S.; Hoffmann, S.; Hoyer, J.; Hunger-Schoppe, C.; Kellner, M.; Köllner, V.; Kopp, I. B.; Langs, G.; Liebeck, H.; Matzat, J.; Ohly, M.; Rüddel, H. P.; Rudolf, S.; Scheufele, E.; Simon, R.; Staats, H.; Ströhle, A.; Waldherr, B.; Wedekind, D.; Werner, A.M.; Wiltink, J.; Wolters, J. P., Beutel M.E. *Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen, Version 2 (2021)*. www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-028.html

Impressum

Verantwortlich für die S3-Leitlinie (Redaktion): Prof. Dr. med. Borwin Bandelow, Dipl.-Psych. – Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, von-Siebold-Str. 5, 37075, Göttingen; Prof. Dr. med. Manfred E. Beutel, Dipl.-Psych.; Prof. Dr. rer. nat. Georg W. A. Alpers; Prof. Dr. med. Borwin Bandelow, Dipl.-Psych.; Dr. med. Stephan Hoffmann; Dr. med. Sebastian Rudolf; Dipl.-Soz.-Päd. Christian Zottli; Dipl.-Psych. Dr. Antonia M. Werner; PD Dr. med. Jörg Wiltink, Dipl.-Psych.; Dr. Ilka Aden; Dr. A. Benecke; Prof. Dr. Cord Benecke; Prof. Dr. med. Jürgen Deckert; Prof. Dr. Dr. med. Katharina Domschke, M.A. (USA); Prof. Dr. med. Annegret Eckhardt-Henn; Prof. Dr. med. Franziska Geiser, Dipl.-Psych.; Prof. Dr. Alexander L. Gerlach; Dipl.-Psych. Timo Harfst; Prof. Dr. phil. Stephan Hau, Dipl.-Psych.; Prof. Dr. Jürgen Hoyer; Dr. Christina Hunger-Schoppe; Prof. Dr. med. Michael Kellner; Prof. Dr. med. Volker Köllner; Prof. Dr. med. Ina B. Kopp; Univ.-Doz. Dr. med. Gernot Langs; Dr. rer. nat. Heinz Liebeck; Dipl.-Psych. Jürgen Matzat; Dr. med. Martin Ohly; Prof. Dr. med. Heinrich Peter Rüddel; Dipl.-Psych. Erdmute Scheufele; Dr. Regine Simon; Prof. Dr. med. Hermann Staats; Prof. Dr. med. Andreas Ströhle; Dipl.-Psych. Benedikt Waldherr; Prof. Dr. Dirk Wedekind; Prof. Dr. med. Peter Michael Zwanzger; Johannes Peter Wolters.

Besondere Hinweise

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, so dass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der aktuellen Revision S3-Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. Bei der Verordnung von nicht für eine Indikation zugelassenen Medikamenten müssen die „Off Label Use“-Kriterien berücksichtigt werden (nachgewiesene Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit von zugelassenen Medikamenten, begründete Aussicht auf Erfolg wegen in klinischen Studien nachgewiesener Wirkung, günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis). Die Patienten sind auf den Umstand des „Off-Label Use“ hinzuweisen; eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist erforderlich. Irrtümer und Druckfehler sind vorbehalten. In keinem Fall haften die Autoren der Leitlinie für Schäden, die durch eine Behandlung entstehen.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Die in dieser Leitlinie verwendete männliche Form bezieht selbstverständlich die weibliche und diverse Form mit ein. Auf die Verwendung der Geschlechtsformen wird lediglich mit Blick auf die bessere Lesbarkeit des Textes verzichtet. Der Text ist geschlechtsneutral und wertfrei zu verstehen.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der Leitlinienredaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der Leitlinienredaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

Inhalt

1	KURZFASSUNG DER LEITLINIE.....	7
1.1	Evidenz- und Empfehlungsgrade.....	16
1.2	Diagnostik.....	17
1.3	Erkennen von Angststörungen.....	18
1.4	Differenzialdiagnostik.....	18
1.5	Verlaufsdiagnostik.....	19
1.6	Allgemeine Therapieprinzipien.....	19
1.6.1	Indikation.....	19
1.6.2	Behandlungsziele.....	19
1.6.3	Patientenorientierte Behandlung.....	19
1.6.4	Wahl eines Medikaments.....	19
1.6.5	Therapie bei komorbiden psychischen Störungen.....	19
1.6.6	Management bei Suizidgefahr.....	20
1.6.7	Einbezug von Angehörigen.....	20
1.6.8	Wirtschaftliche Verordnung.....	20
1.7	Spezielle Behandlung der verschiedenen Angststörungen.....	20
1.7.1	Panikstörung/Agoraphobie.....	20
1.7.2	Generalisierte Angststörung.....	23
1.7.3	Soziale Phobie.....	26
1.7.4	Spezifische Phobien.....	29
2	ERSTELLUNG DER LEITLINIE.....	30
2.1	Geltungsbereich und Zweck.....	30
2.1.1	Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas.....	30
2.1.2	Ziele.....	30
2.1.3	Versorgungsbereich.....	31
2.1.4	Patientenzielgruppen.....	31
2.1.5	Anwenderzielgruppen/Adressaten.....	31
2.2	Zusammensetzung des Leitliniengremiums.....	31
2.2.1	Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen.....	31
2.2.2	Beratung.....	33
2.2.3	Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten.....	33
2.2.4	Koordination.....	33
2.2.5	Textredaktion.....	33
2.2.6	Steuerungsgruppe.....	33
2.2.7	Leitliniensekretariat.....	33
2.2.8	Literaturrecherche.....	33
2.2.9	Ansprechpartner für Aktualisierungen.....	33
2.2.10	Danksagung.....	33
2.3	Methodologische Exaktheit.....	33
2.3.1	Was ist eine S3-Leitlinie?.....	33
2.3.2	Verwendung existierender Leitlinien zum Thema.....	34
2.3.3	Eigene Literaturrecherche.....	37
2.3.4	Auswahl und Bewertung der Evidenz.....	38
2.3.5	Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung.....	45
2.4	Redaktionelle Unabhängigkeit.....	47
2.4.1	Finanzierung der Leitlinie.....	47

2.4.2	Darlegung von und Umgang mit möglichen Interessenkonflikten.....	47
2.5	Verbreitung und Implementierung.....	47
2.5.1	Konzept zur Verbreitung und Implementierung.....	47
2.5.2	Diskussion möglicher organisatorischer und/oder finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen.....	47
2.5.3	Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie.....	47
2.6	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	47
2.6.1	Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Implementierung.....	47
2.6.2	Aktualisierungsverfahren.....	47
3	HINTERGRUND: ANGSTSTÖRUNGEN.....	48
3.1	Grundlagen.....	48
3.1.1	Begriff der Angst.....	48
3.1.2	Störungsbilder.....	48
3.1.3	Prävalenz.....	48
3.1.4	Komorbide psychische Störungen.....	49
3.1.5	Inanspruchnahme medizinischer Leistungen.....	49
3.1.6	Nichterkennung von Angststörungen in der Primärversorgung.....	50
3.1.7	Stigmatisierung von Angstpatienten.....	50
3.2	Ätiopathogenese und Risikofaktoren.....	50
3.2.1	Der natürliche Anteil der Furcht.....	50
3.2.2	Psychosoziale Faktoren.....	51
3.2.3	Geschlecht und Gender.....	51
3.2.4	Erziehungsstile.....	52
3.2.5	Sozioökonomische Faktoren.....	52
3.2.6	Lerntheoretische Erklärungen.....	52
3.2.7	Psychodynamische Erklärungen.....	54
3.2.8	Neurobiologie.....	55
3.2.9	Genetik.....	55
3.2.10	Angst und somatische Erkrankungen.....	55
3.2.11	Medikamente.....	55
3.3	Verlauf und Prognose.....	55
4	DIAGNOSTIK.....	57
4.1	Diagnosestellung.....	57
4.2	Case Finding/Screening.....	57
4.3	Strukturierte Diagnoseverfahren.....	57
4.4	Diagnostische Kriterien.....	57
4.5	Differenzialdiagnostik.....	58
4.6	Fremdanamnese.....	59
4.7	Schweregradbestimmung und Verlaufsdiagnostik.....	59
5	THERAPIE.....	60
5.1	Überblick über die Behandlungsverfahren.....	60
5.1.1	Psychotherapie.....	60
5.1.2	Pharmakotherapie.....	68
5.1.3	Abwägung der Risiken und Nutzen von Pharmako- und Psychotherapie und deren Kombination.....	77
5.1.4	Einfluss komorbider psychischer Störungen.....	78
5.1.5	Einfluss komorbider körperlicher Erkrankungen.....	78
5.1.6	Allgemeine Behandlungsprinzipien.....	79

5.1.7	Behandlungsziele.....	79
5.1.8	Indikation für eine Behandlung	80
5.1.9	Abwendbare gefährliche Verläufe	80
5.1.10	Einbezug von Angehörigen	80
5.2	Versorgung von Menschen mit Angsterkrankungen.....	80
5.2.1	Versorgung auf Hausarztzebene.....	80
5.2.2	Fachspezifische ambulante Versorgung.....	81
5.2.3	Krankenhaus- und tagesklinische Versorgung.....	82
5.2.4	Rehabilitation	83
5.2.5	Arbeitsplatzbezogene Ängste	84
5.2.6	Patientenselbsthilfe.....	84
5.2.7	Ausblick	84
6	EVIDENZ	85
6.1	Panikstörung/Agoraphobie.....	86
6.1.1	Psychotherapie.....	86
6.1.2	Pharmakotherapie	104
6.1.3	Vergleich von Psycho- und Pharmakotherapie und Kombinationen	115
6.1.4	Augmentation der Verhaltenstherapie mit glutamatergen Substanzen.....	120
6.1.5	Augmentation der Verhaltenstherapie mit repetitiver Magnetstimulation	120
6.1.6	Sport (Ausdauertraining)	120
6.1.7	Behandlung von akuten Panikattacken	122
6.1.8	Vorgehen bei Therapieresistenz.....	122
6.1.9	Selbsthilfegruppen.....	122
6.2	Generalisierte Angststörung	122
6.2.1	Psychotherapie.....	122
6.2.2	Pharmakotherapie	129
6.2.3	Vergleich von Psycho- und Pharmakotherapie und Kombinationen	142
6.2.4	Vorgehen bei Nichtansprechen einer Therapie	144
6.2.5	Behandlung von komorbiden Störungen	144
6.2.6	Sport	144
6.2.7	Yoga	145
6.2.8	Repetitive Magnetstimulation.....	145
6.2.9	Selbsthilfegruppen.....	145
6.3	Soziale Phobie	145
6.3.1	Psychotherapie.....	145
6.3.2	Pharmakotherapie	155
6.3.1	Langzeit- und Rückfallverhinderungsstudien	161
6.3.2	Vergleich von Pharmako- und Psychotherapie und Kombinationen	162
6.3.3	Vorgehen bei Nichtansprechen einer Therapie	165
6.3.4	Augmentation der Verhaltenstherapie mit Medikamenten	165
6.3.5	Sport	165
6.3.6	Behandlung von komorbiden Störungen	166
6.3.7	Selbsthilfegruppen.....	166
6.4	Spezifische Phobie.....	166
6.4.1	Psychotherapie.....	166
6.4.2	Pharmakotherapie	169
6.4.3	Kombination von Pharmako- und Psychotherapie.....	170
6.4.4	Selbsthilfegruppen.....	170
7	SCHLUSSBEMERKUNGEN	170
8	ANHANG	171
8.1	Abkürzungen	171
8.2	SIGN-Kriterien.....	172
8.3	Verwendete Referenzleitlinien	175

8.3.1	Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien	175
8.3.2	Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien, die in der 1. Revision neu hinzukamen bzw. in einer neuen Version erschienen waren	178
8.3.3	DELBI-Rating der verwendeten Leitlinien.....	180
8.3.4	DELBI Rating der bei der 1. Revision hinzugekommenen Leitlinien	181
8.4	Eigene Recherchen der Leitliniengruppe.....	182
8.4.1	Datenbankrecherche: Suchalgorithmen	182
8.4.2	Neue Datenbankrecherche für die 1. Revision der Leitlinie	188
8.4.3	Datenbankrecherche zur psychodynamischen Therapie	193
8.5	Beurteilung der Studienqualität nach dem SIGN Statement.....	194
8.5.1	Panikstörung.....	194
8.5.2	Generalisierte Angststörung	229
8.5.3	Soziale Phobie	242
8.6	Metaanalyse (Keefe et al., 2014) zur Wirksamkeit der psychodynamischen Therapie	269
8.7	Virtuelle-Realität-Therapien	270
8.7.1	Panikstörung/Agoraphobie	270
8.7.2	Soziale Phobie	271
8.7.3	Spezifische Phobien.....	273
8.8	Notwendige Dauer einer Verhaltenstherapie: analysierte Studien.....	275
8.8.1	Panikstörung: Notwendige Dauer	275
8.8.2	GAD: Notwendige Dauer	276
8.8.3	SAD: Notwendige Dauer	276
8.8.4	Spezifische Phobie: Notwendige Dauer.....	276
8.9	Recherche zu Absetzsyndromen bei Antidepressiva.....	277
8.9.1	Placebokontrollierte Studien.....	278
8.9.2	Spontanmeldungen an Behörden	279
8.9.3	Dauer	279
8.9.4	Vorgehen beim Verdacht auf Auftreten eines Absetzsyndroms	279
8.10	Recherche zum möglichen Suchtpotenzial von Pregabalin	279
8.10.1	Fachinformation	279
8.10.2	Fallberichte	280
8.10.3	Nebenwirkungsregister	280
8.10.4	Absetzsyndrome in klinischen Studien	280
8.10.5	Umfragen.....	281
8.10.6	Behandlung von Patienten mit Substanzmissbrauch mit Pregabalin	281
8.10.7	Fazit.....	281
8.11	Offenlegung von Interessenkonflikten	282
9	LITERATURVERZEICHNIS.....	285

S3-Leitlinie Angststörungen Version 2

1 Kurzfassung der Leitlinie

Die deutsche S3-Leitlinie zur Behandlung von Angststörungen (Panikstörung/Agoraphobie, generalisierte Angststörung, soziale Phobie, spezifische Phobie) bei Erwachsenen wurde unter Beratung und Moderation durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) von einem Gremium erstellt, das 29 Fachverbände und andere Organisationen aus den Bereichen Psychotherapie, Psychologie, psychosomatische Medizin, Psychiatrie und Allgemeinmedizin sowie Patientenvertreter und Selbsthilfeorganisationen umfasst. Die Empfehlungen dieser Leitlinie basieren auf einer Sichtung der Evidenz der verfügbaren randomisierten klinischen Studien zu Angststörungen nach ICD/DSM und einer Synthese der Empfehlungen anderer Leitlinien.

Die wichtigsten Empfehlungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst (Erläuterung der Empfehlungs- und Evidenzgrade: Tabelle 3 und 4). Bei der Angabe des Evidenzgrades indiziert ein Asterisk (*), dass der Evidenzgrad auch auf einer Leitlinienadaptation beruht (siehe Tabellen 1, 7, 9 und 10).

Die Evidenzgrade beruhen auf eigenen Recherchen der Leitliniengruppe oder auf Adaption der Empfehlungen anderer Leitlinien.

Tabelle 1. Kurzfassung: Die wichtigsten Empfehlungen zur Behandlung von Angststörungen

PANIKSTÖRUNG UND AGORAPHOBIE				
Therapieform	Empfehlung	Evidenzkategorie	Empfehlungsgrad	
Psychotherapie und Pharmakotherapie	Patienten mit einer Panikstörung /Agoraphobie soll angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> - Psychotherapie - Pharmakotherapie <p>Dabei soll die Präferenz des informierten Patienten berücksichtigt werden. Im Informationsgespräch sollen insbesondere folgende Aspekte eine Rolle spielen: Wirkeintritt, Nachhaltigkeit, unerwünschte Wirkungen und Verfügbarkeit.</p>	Ia*	A+	
	In Fällen, in denen eine Psycho- oder Pharmakotherapie nicht ausreichend wirksam war, soll die jeweils andere Therapieform angeboten werden oder kann eine Kombination von Psychotherapie und Pharmakotherapie angeboten werden. Evidenz für eine Kombination wurde identifiziert für KVT sowie für SSRIs und Imipramin.	Expertenkonsens	KKP+	
Psychotherapie und andere Maßnahmen				
Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)	Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie soll eine KVT angeboten werden	Ia*	A+	
Psychodynamische Psychotherapie	Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie sollte eine psychodynamische Psychotherapie angeboten werden, wenn sich eine KVT nicht als wirksam erwiesen hat, nicht verfügbar ist oder wenn eine diesbezügliche Präferenz des informierten Patienten besteht	IIa	B+	
KVT-basierte Internetintervention	Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie kann zur Überbrückung bis zum Therapiebeginn oder als therapiebegleitende Maßnahme eine KVT-basierte Internetintervention im Sinne einer Anleitung zur Selbsthilfe angeboten werden). Die KVT-basierte Internetintervention soll nicht als alleinige Behandlungsmaßnahme angeboten werden.	Expertenkonsens	KKP +/-	
Sport (Ausdauertraining; z.B. dreimal pro Woche 5 km laufen)	Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie kann Sport (Ausdauertraining) als ergänzende Maßnahme zu anderen Standardtherapien empfohlen werden	Expertenkonsens	KKP +	
Patientenselbsthilfe- und Angehörigen-gruppen	Patienten und Angehörige sollen über Selbsthilfe- und Angehörigengruppen informiert und, wenn angebracht, zur Teilnahme motiviert werden.	Expertenkonsens	KKP	
Medikamente				
SSRIs	Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie sollen SSRIs (Citalopram, Escitalopram, Paroxetin oder Sertralin) zur Behandlung angeboten werden.	Ia*	A+	
	Medikament			Tagesdosis
	Citalopram ¹			20–40 mg
	Escitalopram ²			10–20 mg
	Paroxetin			20–50 mg
	Sertralin			50–150 mg
SNRI	Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie soll der SNRI Venlafaxin zur Behandlung angeboten werden.	Ia*	A+	
	Venlafaxin			75–225 mg
TZA	Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie sollte das trizyklische Antidepressivum Clomipramin zur Behandlung angeboten werden, wenn SSRIs oder der SNRI Venlafaxin nicht wirksam waren oder nicht vertragen wurden.	Ia*	B+	
	Clomipramin			75–250 mg

© S3-Leitlinie Angststörungen

¹ Die Regeldosis darf wegen einer möglichen QT_c-Zeit-Verlängerung nicht überschritten werden. Maximaldosis bei verminderter Leberfunktion 30 mg/Tag, bei älteren Patienten 20 mg/Tag

² Die Regeldosis darf wegen einer möglichen QT_c-Zeit-Verlängerung nicht überschritten werden. Maximaldosis bei Patienten über 65 Jahren 10 mg/Tag

GENERALISIERTE ANGSTSTÖRUNG

Therapieform	Empfehlung	Evidenzkategorie	Empfehlungsgrad	
Psychotherapie und Pharmakotherapie	Patienten mit einer generalisierten Angststörung soll angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> - Psychotherapie - Pharmakotherapie Dabei soll die Präferenz des informierten Patienten berücksichtigt werden. Im Informationsgespräch sollen insbesondere folgende Aspekte eine Rolle spielen: Wirkeintritt, Nachhaltigkeit, unerwünschte Wirkungen und Verfügbarkeit.	1a*	A+	
	In Fällen, in denen eine Psycho- oder Pharmakotherapie nicht ausreichend wirksam war, soll die jeweils andere Therapieform angeboten werden oder kann eine Kombination von Psychotherapie und Pharmakotherapie angeboten werden.	Expertenkonsens	KKP+	
Psychotherapie und andere Maßnahmen				
Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)	Patienten mit einer generalisierten Angststörung soll eine KVT angeboten werden.	1a*	A+	
Psychodynamische Psychotherapie	Patienten mit einer generalisierten Angststörung sollte eine psychodynamische Psychotherapie angeboten werden, wenn sich eine KVT nicht als wirksam erwiesen hat, nicht verfügbar ist oder wenn eine diesbezügliche Präferenz des informierten Patienten besteht.	IIa	B+	
KVT-basierte Internetintervention	Patienten mit einer generalisierten Angststörung kann zur Überbrückung bis zum Therapiebeginn oder als therapiebegleitende Maßnahme eine KVT-basierte Internetintervention im Sinne einer Anleitung zur Selbsthilfe angeboten werden. Die KVT-basierte Internetintervention soll nicht als alleinige Behandlungsmaßnahme angeboten werden.	Expertenkonsens	KKP+/-	
Patientenselbsthilfe- und Angehörigengruppen	Patienten und Angehörige sollen über Selbsthilfe- und Angehörigengruppen informiert und, wenn angebracht, zur Teilnahme motiviert werden.	Expertenkonsens	KKP+	
Medikamente				
SSRIs	Patienten mit einer generalisierten Angststörung sollen die SSRIs Escitalopram oder Paroxetin angeboten werden.	1a*	A+	
	Medikament			Tagesdosis
	Escitalopram ¹			10–20 mg
	Paroxetin			20–50 mg
SNRI	Patienten mit einer generalisierten Angststörung sollen die SNRIs Duloxetin oder Venlafaxin angeboten werden.	1a*	A+	
	Duloxetin			60–120 mg
	Venlafaxin			75–225 mg
Kalziummodulator	Patienten mit einer generalisierten Angststörung sollte Pregabalin angeboten werden.	1a*	B+	
	Pregabalin			150–600 mg
Trizyklisches Anxiolytikum	Wenn Therapien mit der Empfehlung A oder B unwirksam waren oder nicht vertragen wurden, kann Patienten mit einer generalisierten Angststörung Opipramol angeboten werden.	1b*	0+	
	Opipramol			50–300 mg
Azapiron	Wenn Therapien mit der Empfehlung A oder B unwirksam waren oder nicht vertragen wurden, kann Patienten mit einer generalisierten Angststörung Buspiron angeboten werden.	1b*	0+	
	Buspiron			15–60 mg

© S3-Leitlinie Angststörungen

¹ Die Regeldosis darf wegen einer möglichen QT_c-Zeit-Verlängerung nicht überschritten werden. Maximaldosis bei Patienten über 65 Jahren 10 mg/Tag

SOZIALE PHOBIE				
Therapieform	Empfehlung	Evidenzkategorie	Empfehlungsgrad	
Psychotherapie und Pharmakotherapie	Patienten mit sozialen Phobie soll angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> - Psychotherapie - Pharmakotherapie Dabei soll die Präferenz des informierten Patienten berücksichtigt werden. Im Informationsgespräch sollen insbesondere folgende Aspekte eine Rolle spielen: Wirkeintritt, Nachhaltigkeit, unerwünschte Wirkungen und Verfügbarkeit.	Ia*	A+	
	In Fällen, in denen eine Psycho- oder Pharmakotherapie nicht ausreichend wirksam war, soll die jeweils andere Therapieform angeboten werden oder kann eine Kombination von Psychotherapie und Pharmakotherapie angeboten werden.	Expertenkonsens	KKP+	
Psychotherapie und andere Maßnahmen				
Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)	Patienten mit einer sozialen Phobie soll eine KVT angeboten werden.	Ia*	A+	
Psychodynamische Psychotherapie	Patienten mit einer sozialen Phobie sollte eine psychodynamische Psychotherapie angeboten werden, wenn sich eine KVT nicht als wirksam erwiesen hat, nicht verfügbar ist oder wenn eine diesbezügliche Präferenz des informierten Patienten besteht.	Ib	B+	
Systemische Therapie	Systemische Therapie kann bei sozialer Phobie angeboten werden, wenn sich eine KVT oder psychodynamische Psychotherapie nicht als wirksam erwiesen hat, nicht verfügbar ist oder wenn eine diesbezügliche Präferenz des informierten Patienten besteht.	Expertenkonsens	0+	
Internetintervention	Patienten mit einer sozialen Phobie kann zur Überbrückung bis zum Therapiebeginn oder als therapiebegleitende Maßnahme Patienten mit einer sozialen Phobie kann zur Überbrückung bis zum Therapiebeginn oder als therapiebegleitende Maßnahme eine Internetintervention im Sinne einer Anleitung zur Selbsthilfe angeboten werden. Die Internetintervention soll nicht als alleinige Behandlungsmaßnahme angeboten werden.	Expertenkonsens	KKP+/-	
Virtuelle-Realität-Expositionstherapie	Patienten mit einer sozialen Phobie kann Virtuelle-Realität-Expositionstherapie angeboten als Begleitung zu einer Standardpsychotherapie werden. Virtuelle-Realität-Expositionstherapie soll nicht als alleinige Behandlungsmaßnahme angewendet werden	Expertenkonsens	KKP+/-	
Patientenselbsthilfe- und Angehörigengruppen	Patienten und Angehörige sollen über Selbsthilfe- und Angehörigengruppen informiert und, wenn angebracht, zur Teilnahme motiviert werden.	Expertenkonsens	KKP+	
Medikamente				
SSRIs	Patienten mit einer sozialen Phobie sollen die SSRIs Escitalopram, Paroxetin oder Sertralin angeboten werden.		Ia*	A+
	Medikament	Tagesdosis		
	Escitalopram ¹	10–20 mg		
	Paroxetin	20–50 mg		
	Sertralin	50–150 mg		
SNRI	Patienten mit einer sozialen Phobie soll der SNRI Venlafaxin angeboten werden.		Ia*	A+
	Venlafaxin	75–225 mg		
RIMA	Wenn Therapien mit der Empfehlung A oder B unwirksam waren oder nicht vertragen wurden, kann Patienten mit einer sozialen Phobie Moclobemid angeboten werden.		Expertenkonsens	KKP+
	Moclobemid	300-600 mg		

SPEZIFISCHE PHOBIE

Psychotherapie und andere Maßnahmen			
Therapieform	Anmerkung	Evidenzkategorie	Empfehlungsgrad
KVT (Exposition)	Patienten mit einer spezifischen Phobie soll eine KVT/Expositionstherapie angeboten werden.	Ia*	A+
Virtuelle-Realität-Exposition	Wenn eine in-vivo-Exposition nicht verfügbar oder möglich ist, soll Patienten mit einer mit Spinnen-, Höhen- oder Flugphobie eine Virtuelle-Realität-Expositionstherapie – wenn verfügbar – angeboten werden	Ib	KKP+

© S3-Leitlinie Angststörungen

¹ Die Regeldosis darf wegen einer möglichen QT_c-Zeit-Verlängerung nicht überschritten werden. Maximaldosis bei Patienten über 65 Jahren 10 mg/Tag

Neue Empfehlungen in der Version 2 der Leitlinie

Empfehlung 6. Panikstörung/Agoraphobie: Virtuelle-Realität-Expositionstherapie; neu 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Panikstörung/ Agoraphobie	Virtuelle-Realität-Expositionstherapie	Es gibt keine ausreichende Evidenz zur Wirksamkeit (Expertenkonsens)	Virtuelle-Realität-Expositionstherapie sollte nicht angeboten werden (B -)

Empfehlung 7. Panikstörung/Agoraphobie: KVT-basierte Internetintervention

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Panikstörung/Agoraphobie	KVT-basierte Internetintervention	Expertenkonsens (basierend auf einzelnen RCTs)	Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie kann zur Überbrückung bis zum Therapiebeginn oder als therapiebegleitende Maßnahme eine KVT-basierte Internetintervention im Sinne einer Anleitung zur Selbsthilfe angeboten werden (KKP+). Eine KVT-basierte Internetintervention soll nicht als alleinige Behandlungsmaßnahme angeboten werden (KKP-).

Empfehlung 21. Generalisierte Angststörung: KVT-basierte Internetintervention

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Generalisierte Angststörung	KVT-basierte Internetintervention	Expertenkonsens (basierend auf einzelnen RCTs)	Patienten mit einer generalisierten Angststörung kann zur Überbrückung bis zum Therapiebeginn oder als therapiebegleitende Maßnahme KVT-basierte Internetintervention im Sinne einer Anleitung zur Selbsthilfe angeboten werden (KKP+). Sie soll nicht als alleinige Behandlungsmaßnahme angeboten werden (KKP-).

Empfehlung 37. Soziale Phobie: Internetintervention

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Soziale Phobie	Internetinterventionen*	Expertenkonsens, basierend auf einzelnen RCTs.	Patienten mit einer sozialen Phobie können zur Überbrückung bis zum Therapiebeginn oder als therapiebegleitende Maßnahme Internetinterventionen* im Sinne einer Anleitung zur Selbsthilfe angeboten werden (KKP+). Internetinterventionen sollen nicht als alleinige Behandlungsmaßnahme angeboten werden (KKP-)

Empfehlung 38. Soziale Phobie: Virtuelle-Realität-Expositionstherapie

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Soziale Phobie	Virtuelle-Realität-Expositionstherapie	Es gibt inkonsistente Evidenz zur Wirksamkeit	(a) Patienten mit einer sozialen Phobie kann Virtuelle-Realität-Expositionstherapie als Begleitung zu einer Standardpsychotherapie angeboten werden (0+)
			(b) Virtuelle-Realität-Expositionstherapie soll nicht als alleinige Maßnahme angewendet werden (KKP-)

Empfehlung 41. Soziale Phobie: Systemische Therapie





Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Soziale Phobie	Systemische Therapie	Expertenkonsens (basierend auf einzelnen RCTs)	Systemische Therapie kann bei sozialer Phobie angeboten werden, wenn sich eine KVT oder psychodynamische Psychotherapie nicht als wirksam erwiesen haben, nicht verfügbar sind oder wenn eine diesbezügliche Präferenz des informierten Patienten besteht (0+).

Empfehlung 48. Spezifische Phobie: Virtuelle-Realität-Exposition

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Spezifische Phobie	Virtuelle-Realität-Exposition	Ib	Wenn eine <i>in-vivo</i> -Exposition nicht verfügbar oder möglich ist, soll Patienten mit einer mit Spinnen-, Höhen- oder Flugphobie eine Virtuelle-Realität-Expositionstherapie – wenn verfügbar – angeboten werden (KKP+).

Tabelle 2. Beteiligte Fachgesellschaften, Berufsverbände und Organisationen

	Fachverband	Abk.	Logo
1.	Arbeitskreis der Chefärztinnen und Chefarzte von Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie an Allgemeinkrankenhäusern	ackpa	
2.	Aktion Psychisch Kranke e.V.	apk	
3.	Bundesarbeitsgemeinschaft für Künstlerische Therapien	BAG KT	
4.	Bundesdirektorenkonferenz	BDK	
5.	Bundespsychotherapeutenkammer	BPTK	
6.	Bundesverband der Selbsthilfe Soziale Phobie (VSSP) e. V.	VSSP	
7.	Bundesverband der Vertragspsychotherapeuten e.V.	BVVP	
8.	Chefarztkonferenz psychosomatisch-psychotherapeutischer Krankenhäuser und Abteilungen e.V.	CPKA	
9.	Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e. V.	DAG SHG	
10.	Deutsche Ärztliche Gesellschaft für Verhaltenstherapie	DÄVT	
11.	Deutsche Angst-Selbsthilfe	DASH	
12.	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin	DEGAM	
13.	Deutsche Fachgesellschaft für tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie/Psychodynamische Psychotherapie	DFT	
14.	Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht)	DG-Sucht	
15.	Deutsche Gesellschaft für Biologische Psychiatrie	DGBP	
16.	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie	DGPM	
17.	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde	DGPPN	
18.	Deutsche Gesellschaft für Klinische Psychotherapie und Psychosomatische Rehabilitation	DGPPR	
19.	Deutsche Gesellschaft für Psychologie	DGPs	
20.	Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie	DGPT	
21.	Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften	DGRW	
22.	Deutsche Gesellschaft für Verhaltensmedizin und Verhaltensmodifikation	DGVM	
23.	Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie	DGVT	
24.	Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin	DKPM	
25.	Deutsche Psychoanalytische Gesellschaft	DPG	
26.	Deutsche Psychoanalytische Vereinigung	DPV	

27.	Deutscher Fachverband für Verhaltenstherapie	DVT	
28.	Gesellschaft für Angstforschung	GAF	
29.	Systemische Gesellschaft	SG	
	Koordination:		
	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	AWMF	

Folgende Fachgesellschaften, die für die Leitlinienerstellung angemeldet waren, zogen ihre Beteiligung zurück: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM); Deutsche Gesellschaft für Systemische Therapie, Beratung und Familientherapie (DGSF), Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG).

1.1 Evidenz- und Empfehlungsgrade

Die Evidenz für die jeweiligen Therapieformen wird in Kapitel 6 (S. 85) dargelegt. Die in diesen Leitlinien verwendeten Evidenzkategorien werden in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3. Evidenzgrade (nach Eccles & Mason, 2001)

Evidenz-grad	Definition
Ia	Evidenz aus einer Metaanalyse von mindestens 3 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs)
Ib	Evidenz aus mindestens 1 randomisierten kontrollierten Studie oder einer Metaanalyse von weniger als 3 RCTs
IIa	Evidenz aus zumindest einer methodisch gut kontrollierten Studie ohne Randomisierung
IIb	Evidenz aus zumindest einer methodisch guten, quasi-experimentellen deskriptiven Studie
III	Evidenz aus methodisch guten, nichtexperimentellen Beobachtungsstudien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fallstudien
IV	Evidenz aus Berichten von Expertenkomitees oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten

Aufgrund der Evidenzkategorien wurden Empfehlungen ausgesprochen (Tabelle 4). Die Kategorien basieren nur auf der Wirksamkeit der Therapieformen, ohne Berücksichtigung ihrer Vor- und Nachteile (z.B. bei Medikamenten in Hinblick auf unerwünschte Wirkungen und Wechselwirkungen). Die Empfehlungsgrade beziehen dagegen auch die zusätzlichen Faktoren der klinischen Beurteilung ein:

- Durchführungs- und Auswertungsqualität der Studien (siehe Abschnitt 2.3.4, S. 38). Bei hier identifizierten methodischen Mängeln wurde der Evidenzgrad herabgestuft (z.B. bei einem RCT mit moderaten Mängeln von Ib auf IIb; bei gravierenden Mängeln auf IV).
- Klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien
- Klinische Relevanz der Effektstärken
- Abwägung von Nutzen und Schaden (erwünschte und unerwünschte Effekte)
- Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe
- Umsetzbarkeit im Alltag
- Ethische und rechtliche Erwägungen
- Ökonomische Erwägungen („Kostenminimierungsprinzip“ – bei sonst in aller Hinsicht gleichwertigen Alternativen sollte die kostengünstigere gewählt werden)

Die Vergabe der Empfehlungsgrade enthält explizit und implizit wertende Elemente und erfolgte im Rahmen eines strukturierten Konsensusverfahrens (nominaler Gruppenprozess) durch die Leitliniengruppe.

Es wird zwischen drei Empfehlungsgraden unterschieden, deren unterschiedliche Stärke durch die Formulierung („soll“, „sollte“, „kann“) und Symbole (A, B, 0) ausgedrückt wird. Empfehlungen gegen eine Intervention werden entsprechend sprachlich ausgedrückt, bei Verwendung der gleichen Symbole. In der Regel bestimmt zunächst die Qualität der Evidenz den Empfehlungsgrad (siehe Tabelle 4), aufgrund der oben genannten Faktoren können sich jedoch Abweichungen ergeben.

Tabelle 4. Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Positive Empfehlung	Empfehlungsgrad	Negative Empfehlung
A +	„Soll“-Empfehlung: Zumindest eine randomisierte kontrollierte Studie von insgesamt guter Qualität und Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde (Evidenzebenen Ia und Ib).	A -	„Soll nicht“: Von der jeweiligen Therapie/Maßnahme wird auf der Basis der Evidenzebenen Ia und Ib abgeraten.
B +	„Sollte“-Empfehlung: Gut durchgeführte klinische Studien, aber keine randomisierten klinischen Studien, mit direktem Bezug zur Empfehlung (Evidenzebenen II oder III) oder Extrapolation von Evidenzebene I, falls der Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt.	B -	„Sollte nicht“: Von der jeweiligen Therapie/Maßnahme wird auf der Basis der Evidenzebenen II und III abgeraten.
0 +	„Kann“-Empfehlung: Berichte von Expertenkreisen oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten (Evidenzkategorie IV) oder Extrapolation von Evidenzebene IIa, IIb oder III. Diese Einstufung zeigt an, dass direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar waren.	0 -	Für die jeweilige Intervention liegen keine ausreichenden Daten für eine Empfehlung vor.
KKP +	Expertenkonsens/Klinischer Konsenspunkt: Die Evidenzlage lässt keine eindeutigen Bewertungen zur Beantwortung relevanter klinischer Fragestellungen zu, die Empfehlungen wird als Expertenkonsens formuliert.	KKP -	Expertenkonsens/Klinischer Konsenspunkt: Negative Empfehlung

1.2 Diagnostik

Angststörungen sollten in der ambulanten und stationären Versorgung in Deutschland nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) (DIMDI, 2013) diagnostiziert werden. Eine Kurzbeschreibung der häufigsten Angststörungen findet sich in Tabelle 5. Der genaue Wortlaut ist der ICD-10 GM zu entnehmen. Die vorliegende Leitlinie gibt nur für die folgenden Angsterkrankungen Empfehlungen ab: Panikstörung/Agoraphobie, generalisierte Angststörung, soziale Phobie und spezifische Phobie. Nur für diese Diagnosen existieren ausreichende Studien zur Behandlung.

Im Diagnostic and Statistical Manual for Psychiatric Disorders (DSM-5) (APA, 2013) wurden zu der Gruppe Angststörungen zwei neue Diagnosen hinzugefügt. Die Trennungsangst-Störung im Erwachsenenalter (diese Störung war zuvor nur für das Kindesalter zu diagnostizieren) und Selektiver Mutismus. Da diese Leitlinie auf der ICD-10 beruht (ICD-11 soll offiziell am 1.1.2022 in Kraft treten) und zudem zu diesen neuen Diagnosen kaum Behandlungsstudien verfügbar sind, werden sie in dieser Leitlinie nicht behandelt.

In der Primärversorgung wird häufig die Diagnose „F41.2 Angst und depressive Störung, gemischt“ gestellt; allerdings soll auf diese Kategorie verzichtet werden, wenn ängstliche und depressive Symptome in so starker Ausprägung auftreten, dass sie einzelne Diagnosen rechtfertigen. Dann sollen stattdessen beide Diagnosen gestellt werden.

In der ICD finden sich noch weitere Klassifizierungen: „F40.8 Sonstige phobische Störungen“, „F41.3 Andere gemischte Angststörungen“, „F41.8 Sonstige spezifische Angststörungen“, und „F41.9 Angststörung, nicht näher bezeichnet.“

Tabelle 5. Kurzbeschreibung der häufigsten Angststörungen nach ICD-10 (WHO, 1991)

Angststörung ICD-10-Klassifikation	Beschreibung
<i>Panikstörung</i> F41.0	Plötzlich auftretende Angstanfälle mit den körperlichen Ausdrucksformen der Angst (Herzrasen, unregelmäßiger Herzschlag, Schwitzen, Zittern, Beben, Mundtrockenheit, Atemnot, Erstickungsgefühl, Enge im Hals, Schmerzen, Druck oder Enge in der Brust, Übelkeit oder Bauchbeschwerden, Schwindel-, Unsicherheit-, Ohnmachts- oder Benommenheitsgefühle, Gefühl, dass Dinge unwirklich sind (wie im Traum) oder dass man selbst „nicht richtig da“ ist, Hitzewallungen oder Kälteschauer, Taubheits- oder Kribbelgefühle) sowie Angst, die Kontrolle zu verlieren, „wahnsinnig“ oder ohnmächtig zu werden und Angst zu sterben. Diese Panikattacken treten plötzlich auf und nehmen während ca. 10 Minuten an Stärke zu. Die Panikattacken können aus heiterem Himmel auftreten – in der Mehrzahl der Fälle ist jedoch die Panikstörung mit einer Agoraphobie verbunden.
<i>Agoraphobie</i> F40.0 <i>ohne Panikstörung</i> F40.00	Bei der Agoraphobie mit Panikstörung tritt zu den beschriebenen Panikattacken die Angst vor Orten hinzu, an denen im Falle des Auftretens einer Panikattacke eine Flucht schwer möglich wäre oder peinliches Aufsehen erregen würde. Am häufigsten treten Angstanfälle in Menschenmengen, öffentlichen

<i>mit Panikstörung F40.01</i>	Verkehrsmitteln oder in engen Räumen (z.B. Fahrstühlen) auf. Angst vor dem Alleinsein ist ebenfalls häufig. Die Anwesenheit von Begleitpersonen reduziert die Angst.
<i>Generalisierte Angststörung F41.1</i>	Die Patienten leiden unter den körperlichen Ausdrucksformen der Angst (Zittern, Herzrasen, Schwindel, Übelkeit, Muskelverspannungen usw.) sowie unter Konzentrationsstörungen, Nervosität, Schlafstörungen und anderen psychischen Symptomen. Im Gegensatz zur Panikstörung treten diese Symptome allerdings nicht gleichzeitig in Form eines Anfalls, sondern in wechselnder Kombination als unterschwelliger Dauerzustand auf. In der Regel können die Patienten nicht angeben, wovor sie eigentlich Angst haben. Die Patienten werden aber auch durch ständigen Sorge gequält, z.B. dass ihnen oder ihren Verwandten Unfälle zustoßen oder sie erkranken könnten. Zudem machen sich die Patienten meistens Sorgen über ihre permanente Besorgtheit („Meta-Sorgen“).
<i>Soziale Phobie F40.1</i>	Die Patienten haben vor Situationen Angst, in denen sie im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit stehen - z.B. haben sie Angst vor dem Sprechen in der Öffentlichkeit, vor Vorgesetzten, Behördengängen, Kontakten mit dem anderen Geschlecht und anderen Situationen. Dabei befürchten sie, sich peinlich oder ungeschickt zu verhalten oder negativ bewertet zu werden.
<i>Spezifische (isolierte) Phobie F40.2</i>	Hierbei beschränkt sich die Phobie auf einzelne, umschriebene Situationen, die sich meistens auf Gegebenheiten der Natur beziehen (z.B. Katzenphobie, Blutphobie oder Höhenangst).
<i>Angst und depressive Störung, gemischt F41.2</i>	Gleichzeitiges Bestehen von Angst und Depression, wobei weder das eine noch das andere vorherrscht. Allerdings darf die Störung nicht stark ausgeprägt sein, dass die Kriterien einer Angststörung oder einer Depression erfüllt werden.

1.3 Erkennen von Angststörungen

Angststörungen werden oft nicht erkannt, wobei eine Rolle spielt, dass Patienten häufiger über Schmerzen, Schlafstörungen oder andere somatische Beschwerden als über Angst als Leitsymptom klagen (Sartorius et al., 1996; Wittchen et al., 2002). Daher erscheint es sinnvoll, Patienten mit Verdacht auf eine Angststörung kurze Fragen zu stellen (Tabelle 6).

Tabelle 6. Beispiele für Fragen bei Verdacht auf Vorliegen einer Angststörung

Angststörung	Fragen
<i>Panikstörung/Agoraphobie</i>	Haben Sie plötzliche Zustände, bei denen Sie in Angst und Schrecken versetzt werden, und bei denen Sie unter Symptomen wie Herzrasen, Zittern, Schwitzen, Luftnot, Todesangst u.a. leiden? Haben Sie in den folgenden Situationen Angst oder Beklemmungsgefühle: Menschenmengen, enge Räume, öffentliche Verkehrsmittel? Vermeiden Sie solche Situationen aus Angst?
<i>Generalisierte Angststörung</i>	Fühlen Sie sich nervös oder angespannt? Machen Sie sich häufig über Dinge mehr Sorgen als andere Menschen? Haben Sie das Gefühl, ständig besorgt zu sein und dies nicht unter Kontrolle zu haben? Befürchten Sie oft, dass ein Unglück passieren könnte?
<i>Soziale Phobie</i>	Haben Sie Angst in Situationen, in denen Sie befürchten, dass andere Leute negativ über Sie urteilen könnten, Ihr Aussehen kritisieren könnten oder Ihr Verhalten als dumm, peinlich oder ungeschickt ansehen könnten?
<i>Spezifische Phobie</i>	Haben Sie starke Angst vor bestimmten Dingen oder Situationen, wie Insekten, Spinnen, Hunden, Katzen, Naturgewalten (Gewitter, tiefes Wasser), Blut, Verletzungen, Spritzen oder Höhen?

1.4 Differenzialdiagnostik

Zu den häufigen somatischen Differenzialdiagnosen der Angsterkrankungen gehören unter anderem:

- Lungenerkrankungen (z.B. Asthma bronchiale, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung)
- Herz-Kreislaufkrankungen (Angina pectoris, Myokardinfarkt, Synkopen, Arrhythmien)
- Neurologische Erkrankungen (komplex-partielle Anfälle, Migräne, Migraine accompagnée, Multiple Sklerose, Tumoren u.a.)
- Endokrine Störungen (Hypoglykämie, Hyperthyreose, Hyperkaliämie, Hypokalziämie, akute intermittierende Porphyrrie, Insulinom, Karzinoid, Phäochromozytom)
- Weitere Krankheitsbilder (periphere Vestibularisstörung, benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel, u.a.)

Zum Ausschluss einer organischen Ursache der Beschwerden sollten wenigstens folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- Ausführliche Anamnese
- Körperliche Untersuchung
- Blutbild, Blutzucker, Elektrolyte (Ca⁺⁺, K⁺), Schilddrüsenstatus (TSH)
- EKG mit Rhythmusstreifen
- Ggf. Lungenfunktion

- Ggf. kraniale Bildgebung (MRT, CT)
- Ggf. EEG

1.5 Verlaufsdagnostik

Die Wirkung einer Behandlung sollte durch eine klinische Untersuchung oder entsprechende Skalen regelmäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 4.7, S. 59)(Expertenkonsens; KKP).

1.6 Allgemeine Therapieprinzipien

Die Behandlung soll nach den folgenden allgemeinen Therapieprinzipien erfolgen (Expertenkonsens; KKP).

1.6.1 Indikation

Als Indikation für eine Behandlung gelten Bestehen einer Angststörung nach ICD-10 und/oder

- Ein mittlerer bis schwerer Leidensdruck des Patienten
- Psychosoziale Einschränkungen
- Mögliche Komplikationen einer Angsterkrankung (wie Suchterkrankungen u.a.)

1.6.2 Behandlungsziele

Ziele der Behandlung sind:

- Angstsymptome und Vermeidungsverhalten zu reduzieren
- Die Rückfallwahrscheinlichkeit zu reduzieren
- Die Einschränkung der Bewegungsfähigkeit zu bessern
- Die soziale Integration zu verbessern
- Die berufliche Leistungsfähigkeit wiederherzustellen
- Die Lebensqualität zu verbessern

1.6.3 Patientenorientierte Behandlung

Bei der Auswahl einer Behandlungsform sind zu berücksichtigen:

- Die Präferenz des Patienten
- Eventuell für den Patienten entstehende Kosten
- Der Zeitaufwand für den Patienten
- Wartezeiten

1.6.4 Wahl eines Medikaments

Bei der Auswahl eines Medikaments soll zusätzlich zum Empfehlungsgrad (Tabelle 1) berücksichtigt werden:

- Alter
- Gegenanzeigen
- Nebenwirkungsprofil einschl. Absetzphänomene
- Wechselwirkungen
- Warnhinweise
- Toxizität bei Überdosierung
- Suizidrisiko
- Notwendige Untersuchungen im Verlauf (EKG, Labor)
- Ggf. frühere Erfahrung des Patienten mit bestimmten Medikamenten (insbesondere Einnahmeverlässlichkeit, Wirksamkeit, unerwünschte Wirkungen und Absetzphänomene und Präferenz)

Die aktuelle Fachinformation eines Medikaments soll verwendet werden.

1.6.5 Therapie bei komorbiden psychischen Störungen

Bei komorbiden Störungen soll die Therapieform so gewählt werden, dass die komorbide Erkrankung mitbehandelt wird. Insbesondere soll bei komorbider Depression eine leitliniengerechte antidepressive Therapie erfolgen. Beim Vorliegen von Suchterkrankungen oder Persönlichkeitsstörungen können diese gegenüber der Angsterkrankung in den Vordergrund treten; sie sollen mitbehandelt werden.

1.6.6 Management bei Suizidgefahr

Bei Patienten mit einer Angststörung kann das Suizidrisiko erhöht sein. Patienten sollten in Hinblick auf Suizidideen exploriert werden. Bei Vorliegen akuter Suizidalität muss eine Vorstellung beim Facharzt bzw. eine Klinikeinweisung erfolgen.

1.6.7 Einbezug von Angehörigen

Mit Einverständnis des Patienten können die Angehörigen in die Behandlung mit einbezogen werden, nach folgenden Prinzipien:

- Verständnis für die Symptome des Patienten schaffen
- Psychoedukation über Angststörungen
- Einbindung in die Therapie (so sollten Angehörige nicht Vermeidungsverhalten durch Trost verstärken, sondern dessen Abbau fördern)
- Unterstützung durch die Angehörigen bei der Durchführung der Therapie (z.B. regelmäßige Einnahme der Medikamente, regelmäßige Durchführung der Psychotherapie)

1.6.8 Wirtschaftliche Verordnung

Ohne die Qualität der Behandlung einzuschränken, sollte eine möglichst wirtschaftliche Verordnung erfolgen.

1.7 Spezielle Behandlung der verschiedenen Angststörungen

In Klammern wird der Evidenz- und Empfehlungsgrad angegeben (siehe Tabelle 3, S. 16.)

1.7.1 Panikstörung/Agoraphobie

- Patienten mit Panikstörung /Agoraphobie soll angeboten werden (Ia/A):
 - Psychotherapie
 - Pharmakotherapie

Dabei soll die Präferenz des informierten Patienten berücksichtigt werden. Im Informationsgespräch sollen insbesondere folgende Aspekte eine Rolle spielen: Wirkeintritt, Nachhaltigkeit, unerwünschte Wirkungen und Verfügbarkeit.

- Bei Komorbidität mit Depression soll eine leitliniengerechte antidepressive Therapie erfolgen (Expertenkonsens/KKP).

1.7.1.1 Psychotherapie

Grundlage jeder psychotherapeutischen Intervention soll die Entwicklung und die Aufrechterhaltung einer tragfähigen therapeutischen Beziehung sein, deren Qualität zum Behandlungserfolg beiträgt.

1.7.1.1.1 Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)

- Eine kognitive Verhaltenstherapie (KVT) soll angeboten werden (Ia/A).
- Die KVT soll sich an empirisch fundierten Behandlungsprotokollen (Manualen) orientieren (Expertenkonsens/KKP).
- Evidenzbasierte Aussagen zur notwendigen Dauer der Therapie können angesichts der gegenwärtigen Studienlage nicht gemacht werden (Expertenkonsens). Bei Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie sollte die Therapiedauer entsprechend der Krankheitsschwere, Komorbidität und der psychosozialen Rahmenbedingungen individuell geplant werden (KKP).
- Bei Patienten mit einer Panikstörung soll die KVT beim Vorliegen von agoraphobischem Vermeidungsverhalten Expositionselemente (Konfrontation mit Angst auslösenden Situationen) beinhalten (Expertenkonsens/KKP).
- Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie sollte Expositionstherapie in Begleitung eines Therapeuten angeboten werden (Expertenkonsens/KKP), d.h. der Therapeut sollte die Exposition nicht nur in der Therapiesitzung theoretisch durchsprechen, sondern bei den Expositionsübungen anwesend sein.
- Es gibt keine ausreichende Evidenz zu der Frage, ob eine Gruppentherapie ebenso wirksam ist wie eine Einzeltherapie (Expertenkonsens).
- Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie kann KVT als Gruppentherapie angeboten werden (KKP).
- Wenn eine KVT-Einzelbehandlung nicht zur Verfügung steht, sollte KVT als Gruppentherapie angeboten werden (KKP).

1.7.1.1.2 KVT-basierte Internetintervention

- Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie kann zur Überbrückung bis zum Therapiebeginn oder als therapiebegleitende Maßnahme eine nichttherapeutengestützte, KVT-basierte Internetintervention im Sinne einer Anleitung zur Selbsthilfe angeboten werden (Expertenkonsens/KKP). Sie soll nicht als alleinige Behandlungsmaßnahme angeboten werden.

1.7.1.1.3 Selbsthilfe mit Büchern oder Audiomaterial

- Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie können zur Überbrückung bis zum Therapiebeginn oder als therapiebegleitende Maßnahme Selbsthilfe mit Büchern oder Audiomaterial im Sinne einer Anleitung zur Selbsthilfe angeboten werden (Expertenkonsens/KKP).

1.7.1.1.4 Psychodynamische Psychotherapie

- Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie sollte eine psychodynamische Psychotherapie angeboten werden, wenn sich eine KVT nicht als wirksam erwiesen hat, nicht verfügbar ist oder wenn eine diesbezügliche Präferenz des informierten Patienten besteht (IIa/B).
- Die psychodynamische Psychotherapie soll sich an empirisch fundierten Manualen orientieren (KKP).
- Bei Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie sollte die Therapiedauer entsprechend der Krankheitsschwere, Komorbidität und psychosozialer Rahmenbedingungen individuell geplant werden (KKP).

1.7.1.2 Pharmakotherapie

Eine Pharmakotherapie soll nach allgemeinen medizinischen Standards durchgeführt werden.

- Patienten mit einer Panikstörung mit und ohne Agoraphobie soll eine pharmakologische Behandlung mit Citalopram, Escitalopram, Paroxetin, Sertralin oder Venlafaxin angeboten werden (Ia/A).
- Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie sollte das trizyklische Antidepressivum Clomipramin zur Behandlung angeboten werden, wenn SSRIs oder der SNRI Venlafaxin nicht wirksam war oder nicht vertragen wurden (Ia/B).
- Benzodiazepine sind bei Angststörungen wirksam (Ia; Leitlinienadaptation). Patienten mit einer Angststörung sollen Benzodiazepine dennoch aufgrund der gravierenden Nebenwirkungen (Abhängigkeitsentwicklung etc.) nicht angeboten werden (KKP). In Ausnahmefällen (z.B. schwere kardiale Erkrankungen, Kontraindikationen für Standardmedikamente, Suizidalität u.a.) können Benzodiazepine unter sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung zeitlich befristet angewendet werden.

Tabelle 7. Medikamente für die Behandlung von Panikstörung und Agoraphobie

Substanzklasse	Empfehlung	Evidenzkategorie	Empfehlungsgrad	
SSRIs	Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie sollen SSRIs (Citalopram, Escitalopram, Paroxetin oder Sertralin) zur Behandlung angeboten werden.	Ia*	A+	
	Medikament			Tagesdosis
	Citalopram ¹			20–40 mg
	Escitalopram ¹			10–20 mg
	Paroxetin			20–50 mg
	Sertralin	50–150 mg		
SNRI	Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie soll der SNRI Venlafaxin zur Behandlung angeboten werden.	Ia*	A+	
	Venlafaxin	75–225 mg	Ia*	A+
TZA	Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie sollte das trizyklische Antidepressivum Clomipramin zur Behandlung angeboten werden, wenn SSRIs oder der SNRI Venlafaxin nicht wirksam war oder nicht vertragen wurden.	Ia*	B+	
	Clomipramin			75–250 mg

1.7.1.2.1 Aufklärung des Patienten

Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, dass die Wirkung von Antidepressiva mit einer Latenz von etwa 2 Wochen (Bereich 1–6 Wochen) einsetzt.

¹ Die Regeldosis darf wegen einer möglichen QT_c-Zeit-Verlängerung nicht überschritten werden.

Der Patient sollte auf unerwünschte Wirkungen hingewiesen werden (insbesondere schwerwiegende bzw. häufige). Näheres ist der aktuellen Fachinformation zu entnehmen. Insbesondere sind zu nennen:

- Bei der Behandlung mit SSRIs oder SNRIs: Unruhe und Schlaflosigkeit in den ersten Tagen der Behandlung; sexuelle Dysfunktionen; Absetzphänomene
- Bei der Behandlung mit TZAs: anticholinerge Wirkungen, Sedierung, Gewichtszunahme, kardiovaskuläre Wirkungen
- Bei der Behandlung mit Benzodiazepinen (wenn sie in begründeten Ausnahmefällen angewendet werden): Abhängigkeitsentwicklung, Toleranz, Verlängerung der Reaktionszeit, Stürze

Mögliche Wechselwirkungen, absolute und relative Kontraindikationen und eventuelle Warnhinweise müssen beachtet werden. Der Patient soll hierüber informiert werden.

1.7.1.2.2 Dosierung

- Dosierungen gehen aus Tabelle 7 hervor. Die SSRIs und SNRIs haben eine flache Dosis-Response-Kurve, d.h. dass schätzungsweise 75% der Patienten bereits auf die initiale (niedrige) Dosis reagieren. In manchen Fällen können Dosierungen am oberen Ende des indizierten Dosisbereichs notwendig sein und sollten bei Bedarf auch angeboten werden. Bei manchen Patienten kann es sinnvoll sein, mit der Hälfte der empfohlenen Dosis zu beginnen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen können Dosierungsanpassungen erforderlich sein. Um Überstimulierung und Schlaflosigkeit zu verhindern, sollte die Dosis morgens oder mittags gegeben werden.
- Trizyklische Antidepressiva sollten in einer niedrigen Dosierung begonnen und alle 3–5 Tage erhöht werden. Die Dosis sollte so lange erhöht werden, bis der höchste empfohlene Bereich erreicht ist, wenn eine anfängliche Behandlung mit einer niedrigen oder mittleren Dosis nicht erfolgreich war. Bei älteren Patienten werden niedrigere Dosen verwendet.
- Benzodiazepin-Dosierungen sollten so niedrig wie möglich, aber auch so hoch wie notwendig unter den oben genannten Einschränkungen verabreicht werden (Anwendung nur in begründeten Ausnahmefällen, s.o.).

1.7.1.2.3 Behandlung von akuten Panikattacken

- Im Falle einer akuten Panikattacke ist selten eine spezifische Behandlung notwendig. Oft tritt die Beruhigung bereits durch die Anwesenheit eines Arztes oder Psychologen ein. In begründeten Ausnahmefällen (s.o.) kann durch die Gabe eines Benzodiazepins (z.B. Lorazepam 1,0–2,5 mg) der Angstzustand rasch beendet werden.

1.7.1.2.4 Dauer der medikamentösen Behandlung, Erhaltungstherapie; Rezidivprophylaxe

- Bei Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie soll nach Eintreten der Remission eine Pharmakotherapie noch 6–12 Monate fortgeführt werden (Expertenkonsens/KKP). Die Dauer kann verlängert werden, wenn ein Absetzversuch zu einem Wiederauftreten der Angstsymptomatik führt, wenn der Krankheitsverlauf besonders schwer war oder wenn sich aus der Anamnese des Patienten Hinweise auf eine lange Behandlungsnotwendigkeit ergeben (Expertenkonsens/KKP).
- Die Behandlung mit SSRIs und SNRIs soll in der Erhaltungstherapie in der gleichen Dosis fortgeführt werden, die in der Akuttherapie erfolgreich war (Expertenkonsens/KKP).
- Die Behandlung mit SSRIs, SNRIs und TZAs sollte bei Beendigung langsam reduziert werden, um Absetzphänomene zu vermeiden.

1.7.1.2.5 Pharmakotherapie bei besonderen Patientengruppen

- Bei älteren Patienten sollten TZA wegen einer erhöhten Empfindlichkeit für unerwünschte Wirkungen (anticholinerge Wirkungen, Herz-Kreislaufwirkungen) oder mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten mit Vorsicht verordnet werden.
- Die Patienten müssen über mögliche Risiken durch bestimmte Medikamente in Schwangerschaft und Stillzeit hingewiesen werden.

1.7.1.3 Maßnahmen bei Nichtansprechen einer Psycho- oder Pharmakotherapie

In Fällen, in denen eine Psycho- oder Pharmakotherapie nicht ausreichend wirksam war, soll die jeweils andere Therapieform angeboten werden oder kann eine Kombination von Psychotherapie und Pharmakotherapie angeboten werden (Expertenkonsens/KKP). Evidenz für eine Kombination wurde identifiziert für KVT sowie für SSRIs und Imipramin (Imipramin ist nicht für die Panikstörung/Agoraphobie zugelassen).

1.7.1.3.1.1 Nichtansprechen einer Psychotherapie

Es gibt keine kontrollierten Studien zu der Fragestellung, ob bei Nichtansprechen auf ein Psychotherapieverfahren eine Umstellung auf eine andere Psychotherapiemethode erfolgreich ist.

1.7.1.3.1.2 Nichtansprechen einer Pharmakotherapie

Bei Nichtansprechen einer Pharmakotherapie sollte eine Psychotherapie angeboten werden.

In der Tabelle 8 werden Strategien zum Vorgehen bei Nichtansprechen einer Standard-Pharmakotherapie aufgeführt.

Wenn der Patient nicht oder nur geringfügig auf die Therapie anspricht, sollte zunächst die Dosierung angepasst und ggf. die Therapieadhärenz geprüft werden, bevor zu einem anderen Medikament gewechselt oder eine Kombination mit einem weiteren Medikament erwogen wird.

Für die in der Tabelle aufgeführten alternativen Medikamente besteht zum Teil keine ausreichende Evidenz in Form von kontrollierten Studien. Die Beschreibung der Studienlage zum Vorgehen bei Therapieresistenz findet sich bei Bandelow et al. (Bandelow et al., 2008). Bei Verwendung von Medikamenten, die für eine Indikation nicht zugelassen sind, sind medizinrechtliche Fragen zu berücksichtigen. Nur wenn das Vorgehen durch ausreichende Evidenz gestützt ist, darf ein Arzt nicht zugelassene Medikamente verordnen. Der Patient ist darüber zu informieren.

Tabelle 8. Stufenplan der medikamentösen Behandlungsalternativen bei Nichtansprechen oder Unverträglichkeit eines Medikaments in der Behandlung von Angststörungen (Bandelow et al., 2017b))

Stufe	Vorgehen
Wechsel von einem Standardmedikament zu einem anderen	Umsetzen von einem SSRI auf einen anderen Umsetzen von SSRI auf SNRI oder umgekehrt Umsetzen auf TZA Umsetzen auf Pregabalin (nur GAD)
Wechsel zu Nicht-Standard-Medikamenten	
<i>Umsetzen auf Medikamente, die bei anderen Angststörungen zugelassen sind</i>	Umsetzen auf Pregabalin Umsetzen auf Moclobemid, Opipramol, Hydroxyzin Umsetzen auf Benzodiazepine (nur in begründeten Ausnahmefällen)
<i>Umsetzen auf Medikamente, die nicht für Angststörungen zugelassen sind, aber aufgrund von RCTs wirksam sind</i>	PDA: Mirtazapin, Quetiapin, Phenelzin ¹ GAD: Quetiapin, Agomelatin. In therapieresistenten Fällen: Zugabe von Risperidon oder Olanzapin zu einer Antidepressivatherapie SAD: Mirtazapin, Gabapentin, Pregabalin, Olanzapin
<i>Umsetzen auf Medikamente/Kombinationen, die aufgrund von offenen Studien wirksam sind</i>	Panikstörung: Kombinationen von SSRIs und TZAs, Olanzapin-Monotherapie, Kombination eines SSRIs mit Olanzapin oder TZAs, Augmentation eines SSRIs mit Pindolol, Kombination von Valproat und Clonazepam. In therapieresistenten Fällen waren Olanzapin, zusätzliche Gabe von Fluoxetin zu einem TZA, Zugabe eines TZA zu Fluoxetin und die Zugabe von Olanzapin zu einem SSRI in offenen Studien wirksam. GAD: Ziprasidon Soziale Phobie: Tranylcypromin. In therapieresistenten Fällen: Zugabe von Buspiron zu einem SSRI

1.7.1.4 Sport

- Patienten mit einer Panikstörung/Agrophobie kann Sport (Ausdauertraining, z.B. dreimal pro Woche 5 km laufen) als ergänzende Maßnahmen zu anderen Standardtherapien empfohlen werden (Expertenkonsens/KKP).

1.7.1.5 Selbsthilfegruppen

- Es fehlen randomisierte kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Selbsthilfegruppen bei Panikstörung/Agrophobie. Patienten und Angehörige sollen über Selbsthilfe- und Angehörigengruppen informiert und, wenn angebracht, zur Teilnahme ermuntert werden (Expertenkonsens/KKP).

1.7.2 Generalisierte Angststörung

- Patienten mit einer generalisierten Angststörung soll angeboten werden (Ia/A):
 - Psychotherapie
 - Pharmakotherapie

Dabei soll die Präferenz des informierten Patienten berücksichtigt werden. Im Informationsgespräch sollen insbesondere folgende Aspekte eine Rolle spielen: Wirkeintritt, Nachhaltigkeit, unerwünschte Wirkungen und Verfügbarkeit.

- Bei Komorbidität mit Depression soll eine leitliniengerechte antidepressive Therapie erfolgen (Expertenkonsens/KKP).

¹ nur über Auslandsapothekende erhältlich (z.B. aus Belgien, England, Spanien oder Irland)

1.7.2.1 Psychotherapie

1.7.2.1.1 Kognitive Verhaltenstherapie

- Patienten mit einer generalisierten Angststörung soll eine KVT angeboten werden (Ia/A).
- Die KVT soll sich an empirisch fundierten Behandlungsprotokollen (Manualen) orientieren (Expertenkonsens/KKP).
- Evidenzbasierte Aussagen zur notwendigen Dauer der Therapie können angesichts der gegenwärtigen Studienlage nicht gemacht werden (Expertenkonsens). Bei Patienten mit einer generalisierten Angststörung sollte die Therapiedauer entsprechend der Krankheitsschwere, Komorbidität und psychosozialer Rahmenbedingungen individuell geplant werden (KKP).
- Es gibt keine ausreichende Evidenz zu der Frage, ob eine Gruppentherapie ebenso wirksam ist wie eine Einzeltherapie (Expertenkonsens). Patienten mit einer generalisierten Angststörung kann KVT als Gruppentherapie angeboten werden (KKP). Wenn eine KVT-Einzelbehandlung nicht zur Verfügung steht, sollte KVT als Gruppentherapie angeboten werden (KKP).
- Applied Relaxation kann für Patienten mit einer generalisierten Angststörung als zusätzliches Therapiemodul im Rahmen einer KVT angeboten werden (KKP).

1.7.2.1.2 KVT-basierte Internetintervention

- Patienten mit einer generalisierter Angststörung kann zur Überbrückung bis zum Therapiebeginn oder als therapiebegleitende Maßnahme eine KVT-basierte Internetintervention im Sinne einer Anleitung zur Selbsthilfe angeboten werden (Expertenkonsens/KKP). Sie soll nicht als alleinige Behandlungsmaßnahme angeboten werden.

1.7.2.1.3 Psychodynamische Psychotherapie

- Patienten mit einer generalisierten Angststörung sollte eine psychodynamische Psychotherapie angeboten werden, wenn sich eine KVT nicht als wirksam erwiesen hat, nicht verfügbar ist oder wenn eine diesbezügliche Präferenz des informierten Patienten besteht (IIa/B).
- Die psychodynamische Psychotherapie soll sich an empirisch fundierten Manualen orientieren (Expertenkonsens/KKP).
- Bei Patienten mit einer GAD sollte die Therapiedauer entsprechend der Krankheitsschwere, Komorbidität und psychosozialer Rahmenbedingungen individuell geplant werden (Expertenkonsens/KKP).

1.7.2.2 Pharmakotherapie

Eine Pharmakotherapie soll nach allgemeinen medizinischen Standards durchgeführt werden.

- Patienten mit einer generalisierten Angststörung soll die pharmakologische Behandlung mit Escitalopram, Paroxetin, Venlafaxin oder Duloxetin angeboten werden (Ia/A).
- Patienten mit einer generalisierten Angststörung sollte Pregabalin angeboten werden (Ia/B). Patienten mit einer Polytoxikomanie sollen nicht mit Pregabalin behandelt werden.
- Wenn Therapien der Empfehlungskategorien A oder B unwirksam waren oder nicht vertragen wurden, kann Patienten mit einer generalisierten Angststörung Buspiron angeboten werden (Ib/0).
- Wenn Therapien der Empfehlungskategorien A oder B unwirksam waren oder nicht vertragen wurden, kann Patienten mit einer generalisierten Angststörung Opipramol angeboten werden (Ib/0).
- Benzodiazepine sind bei generalisierter Angststörung wirksam (Ia; Leitlinienadaptation). Patienten mit einer generalisierten Angststörung sollen Benzodiazepine dennoch aufgrund der gravierenden Nebenwirkungen (Abhängigkeitsentwicklung etc.) nicht angeboten werden (KKP). In Ausnahmefällen (z.B. schwere kardiale Erkrankungen, Kontraindikationen für Standardmedikamente, Suizidalität u.a.) können Benzodiazepine unter sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung zeitlich befristet angewendet werden.
- Das TZA Imipramin ist nicht für die Behandlung der generalisierten Angststörung zugelassen. Wenn solche Medikamente verordnet werden (Off-Label-Gebrauch), sind medizinrechtliche Fragen zu beachten. Patienten mit einer generalisierten Angststörung sollte Imipramin im Rahmen eines Therapieversuchs angeboten werden, wenn andere Therapien mit der Empfehlung A nicht wirksam waren oder nicht vertragen wurden (Ib/B).
- Quetiapin ist in Deutschland nicht für die Behandlung der generalisierten Angststörung zugelassen. Wenn Therapien der Empfehlungskategorien A oder B unwirksam waren oder nicht vertragen wurden, kann Quetiapin im Rahmen eines Therapieversuchs Patienten mit einer generalisierten Angststörung angeboten werden (Expertenkonsens/KKP).
- Wenn bei dem Patienten erhebliche depressive Symptome bestehen, was bei der generalisierten Angststörung häufig der Fall ist, sollte ein Antidepressivum verwendet werden oder aber die anxiolytische Therapie mit einem Nicht-Antidepressivum durch ein Antidepressivum ergänzt werden (Expertenkonsens/KKP).
- Mögliche Wechselwirkungen, absolute und relative Kontraindikationen und eventuelle Warnhinweise müssen beachtet werden.

Tabelle 9. Medikamente für die Behandlung der generalisierten Angststörung

Substanzklasse	Empfehlung	Evidenzkategorie	Empfehlungsgrad	
SSRIs	Patienten mit einer generalisierten Angststörung sollen die SSRIs Escitalopram oder Paroxetin angeboten werden.	Ia*	A+	
	Medikament			Tagesdosis
	Escitalopram ¹			10–20 mg
	Paroxetin			20–50 mg
SNRI	Patienten mit einer generalisierten Angststörung sollen die SNRIs Duloxetin oder Venlafaxin angeboten werden.	Ia*	A+	
	Duloxetin			60–120 mg
	Venlafaxin			75–225 mg
Kalziummodulator	Patienten mit einer generalisierten Angststörung sollte Pregabalin angeboten werden.	Ia*	B+	
	Pregabalin			150–600 mg
Trizyklisches Anxiolytikum	Wenn Therapien mit der Empfehlung A oder B unwirksam waren oder nicht vertragen wurden, kann Patienten mit einer generalisierten Angststörung Opipramol angeboten werden.	Ib*	0+	
	Opipramol			50–300 mg
Azapiron	Wenn Therapien mit der Empfehlung A oder B unwirksam waren oder nicht vertragen wurden, kann Patienten mit einer generalisierten Angststörung Buspiron angeboten werden.	Ib*	0+	
	Buspiron			15–60 mg

1.7.2.2.1 Aufklärung des Patienten

Der Patient soll darauf hingewiesen werden, dass die Wirkung von Antidepressiva mit einer Latenz von etwa 2 Wochen (Bereich 1–6 Wochen) einsetzt.

Der Patient soll auf unerwünschte Wirkungen hingewiesen werden (insbesondere schwerwiegende bzw. häufige). Insbesondere sind zu nennen:

- Bei der Behandlung mit SSRIs oder SNRIs: Unruhe und Schlaflosigkeit in den ersten Tagen der Behandlung; sexuelle Dysfunktionen; Absetzphänomene
- Bei Behandlung mit Pregabalin: Schwindel, Benommenheit. Absetzphänomene und Überdosierungen bei Patienten mit Polytoxikomanie
- Bei der Behandlung mit TZAs oder Opipramol: anticholinerge Wirkungen, Sedierung, Gewichtszunahme, kardiovaskuläre Wirkungen
- Bei der Behandlung mit Benzodiazepinen (wenn sie in begründeten Ausnahmefällen angewendet werden): Abhängigkeitsentwicklung, Toleranz, Verlängerung der Reaktionszeit, Stürze

Der Patient soll über mögliche Wechselwirkungen, absolute und relative Kontraindikationen und eventuelle Warnhinweise unterrichtet werden.

1.7.2.2.2 Dosierung

- Dosierungen gehen aus Tabelle 9 hervor. Die SSRIs und SNRIs haben eine flache Dosis-Response-Kurve, d.h. dass schätzungsweise 75% der Patienten bereits auf die initiale (niedrige) Dosis reagieren. In manchen Fällen können Dosierungen am oberen Ende des indizierten Dosisbereichs notwendig sein und sollten bei Bedarf auch angeboten werden. Bei manchen Patienten kann es sinnvoll sein, mit der Hälfte der empfohlenen Dosis zu beginnen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen können Dosierungsanpassungen erforderlich sein. Um Überstimulierung und Schlaflosigkeit zu verhindern, sollte die Dosis morgens oder mittags gegeben werden.
- Die Behandlung mit Pregabalin sollte in einer niedrigen Dosierung begonnen und alle 3–5 Tage erhöht werden.

¹ Die Regeldosis darf wegen einer möglichen QT_C-Zeit-Verlängerung nicht überschritten werden.

- Trizyklische Antidepressiva sollten in einer niedrigen Dosierung begonnen werden und alle 3–5 Tage erhöht werden. Die Dosis sollte so lange erhöht werden, bis der höchste empfohlene Bereich erreicht ist, wenn eine anfängliche Behandlung mit einer niedrigen oder mittleren Dosis nicht erfolgreich war. Bei älteren Patienten werden niedrigere Dosen verwendet.
- Wenn in begründeten Ausnahmefällen Benzodiazepine angewendet werden, sollen die Dosierungen so niedrig wie möglich, aber auch so hoch wie notwendig eingestellt werden.

1.7.2.2.3 Dauer der medikamentösen Behandlung, Erhaltungstherapie; Rezidivprophylaxe

- Um Rückfälle zu vermeiden, sollte die Behandlung nach eingetretener Remission noch mindestens 6–12 Monate weitergeführt werden (Leitlinienadaptation/KKP); die Dauer kann verlängert werden, wenn ein Absetzversuch zu einem Wiederauftreten der Angstsymptomatik führt, wenn der Krankheitsverlauf besonders schwer war oder wenn sich aus der Anamnese des Patienten Hinweise auf eine lange Behandlungsnotwendigkeit ergeben.
- Die Behandlung mit SSRIs, SNRIs, TZAs oder Pregabalin sollte bei Beendigung langsam reduziert werden, um Absetzphänomene zu vermeiden.
- Die Behandlung mit Benzodiazepinen sollte, wenn diese in begründeten Ausnahmefällen angewendet wurde, in der Regel nur für wenige Wochen durchgeführt werden. Nach längerer Behandlung sollten Benzodiazepine sehr langsam (ggf. über mehrere Wochen) ausgeschlichen werden, um Entzugsphänomene zu vermeiden.

1.7.2.2.4 Pharmakotherapie bei besonderen Patientengruppen

Bei älteren Patienten sollten TZA wegen einer erhöhten Empfindlichkeit für unerwünschte Wirkungen (anticholinerge Wirkungen, Herz-Kreislaufwirkungen) oder mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten mit Vorsicht verordnet werden.

Die Patienten müssen auf mögliche Risiken durch bestimmte Medikamente in Schwangerschaft und Stillzeit hingewiesen werden.

1.7.2.3 Maßnahmen bei Nichtansprechen einer Psycho- oder Pharmakotherapie

In Fällen, in denen eine Psychotherapie bzw. Pharmakotherapie nicht ausreichend wirksam war, soll Patienten mit einer generalisierten Angststörung die jeweils andere Therapieform angeboten werden (Expertenkonsens/KKP).

Wenn der Patient nicht oder nur geringfügig auf die Pharmakotherapie anspricht, sollte zunächst die Dosierung angepasst und ggf. die Therapieadhärenz geprüft werden, bevor zu einem anderen Medikament gewechselt wird oder eine Kombination erwogen wird. In der Tabelle 8 werden Strategien zum Vorgehen bei Nichtansprechen einer Standard-Pharmakotherapie aufgeführt. Bei Off-Label Use sind medizinrechtliche Fragen zu beachten.

1.7.2.4 Selbsthilfegruppen

- Es fehlen randomisierte Studien zur Wirksamkeit von Selbsthilfegruppen bei generalisierter Angststörung. Patienten und Angehörige sollen über Selbsthilfe- und Angehörigengruppen informiert und, wenn angebracht, zur Teilnahme ermuntert werden (Expertenkonsens/KKP).

1.7.3 Soziale Phobie

- Patienten mit sozialer Phobie soll angeboten werden (Expertenkonsens/KKP):
 - Psychotherapie
 - Pharmakotherapie

Dabei soll die Präferenz des informierten Patienten berücksichtigt werden. Im Informationsgespräch sollen insbesondere folgende Aspekte eine Rolle spielen: Wirkeintritt, Nachhaltigkeit, unerwünschte Wirkungen und Verfügbarkeit.

- Bei Komorbidität mit Depression soll eine leitliniengerechte antidepressive Therapie erfolgen (Expertenkonsens/KKP).

1.7.3.1 Psychotherapie

1.7.3.1.1 Kognitive Verhaltenstherapie

- Patienten mit einer sozialen Phobie soll eine KVT angeboten werden (Ia/A).
- Die KVT soll sich an empirisch fundierten Manualen orientieren (Expertenkonsens/KKP).
- Patienten mit einer sozialen Phobie sollte KVT als Einzeltherapie angeboten werden (Ib/B). Die KVT kann als Kombination von Einzel- und Gruppentherapie angeboten werden (Expertenkonsens/KKP). Wenn eine KVT-Einzelbehandlung nicht zur Verfügung steht, sollte KVT als Gruppentherapie angeboten werden (Expertenkonsens/KKP).
- Bei Patienten mit einer sozialen Phobie sollte die Therapiedauer entsprechend der Krankheitsschwere, Komorbidität und psychosozialer Rahmenbedingungen individuell geplant werden (KKP).

1.7.3.1.2 KVT-basierte Internetintervention

- Patienten mit einer sozialen Phobie Angststörung kann zur Überbrückung bis zum Therapiebeginn oder als therapiebegleitende Maßnahme eine KVT-basierte Internetintervention im Sinne einer Anleitung zur Selbsthilfe angeboten werden (Expertenkonsens/KKP). Sie soll nicht als alleinige Behandlungsmaßnahme angeboten werden.

1.7.3.1.3 Psychodynamische Psychotherapie

- Patienten mit einer sozialen Phobie sollte eine psychodynamische Psychotherapie angeboten werden, wenn sich eine KVT nicht als wirksam erwiesen hat, nicht verfügbar ist oder wenn eine diesbezügliche Präferenz des informierten Patienten besteht (Ib/B).
- Die psychodynamische Psychotherapie soll sich an empirisch fundierten Manualen orientieren (KKP).
- Bei Patienten mit einer sozialen Phobie sollte die Therapiedauer entsprechend der Krankheitsschwere, Komorbidität und psychosozialer Rahmenbedingungen individuell geplant werden (KKP).

1.7.3.1.4 Systemische Therapie

- Systemische Therapie kann bei sozialer Phobie angeboten werden, wenn sich eine KVT oder psychodynamische Psychotherapie nicht als wirksam erwiesen hat, nicht verfügbar ist oder wenn eine diesbezügliche Präferenz des informierten Patienten besteht (Expertenkonsens/O).

1.7.3.2 Pharmakotherapie

Eine Pharmakotherapie soll nach allgemeinen medizinischen Standards durchgeführt werden.

- Patienten mit einer sozialen Phobie sollen die SSRIs Paroxetin, Sertralin oder Escitalopram oder der SNRI Venlafaxin angeboten werden (Ia/A)(Tabelle 10).
- Die Studienlage zu Moclobemid ist inkonsistent (Expertenkonsens). Moclobemid kann Patienten mit einer sozialen Phobie angeboten werden, wenn Therapien der Empfehlungskategorie A unwirksam waren oder nicht vertragen wurden (KKP).
- Benzodiazepine sind bei sozialer Phobie wirksam (Ib; Leitlinienadaptation). Patienten mit einer sozialen Phobie sollen Benzodiazepine dennoch aufgrund der gravierenden Nebenwirkungen (Abhängigkeitsentwicklung etc.) nicht angeboten werden (KKP). In Ausnahmefällen (z.B. schwere kardiale Erkrankungen, Kontraindikationen für Standardmedikamente, Suizidalität u.a.) können Benzodiazepine unter sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung zeitlich befristet angewendet werden.
- In Ausnahmefällen (z.B. schwere kardiale Erkrankungen, Kontraindikationen für Standardmedikamente, Suizidalität, kurzfristige Behandlung vor Prüfungssituationen, Bewerbungsgesprächen u.a.) können Benzodiazepine unter sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung angewendet werden.
- Mögliche Wechselwirkungen, absolute und relative Kontraindikationen und eventuelle Warnhinweise müssen beachtet werden.

Tabelle 10. Medikamente für die Behandlung der sozialen Phobie

Substanzklasse	Empfehlung	Evidenzkategorie	Empfehlungsgrad	
SSRIs	Patienten mit einer sozialen Phobie sollen die SSRIs Escitalopram, Paroxetin oder Sertralin angeboten werden.	Ia*	A+	
	Medikament			Tagesdosis
	Escitalopram ¹			10–20 mg
	Paroxetin			20–50 mg
	Sertralin	50–150 mg		
SNRI	Patienten mit einer sozialen Phobie soll der SNRI Venlafaxin angeboten werden.	Ia*	A+	
	Venlafaxin			75–225 mg
RIMA	Wenn Therapien mit der Empfehlung A oder B unwirksam waren oder nicht vertragen wurden, kann Patienten mit einer sozialen Phobie Moclobemid angeboten werden.	Expertenkonsens	KKP+	
	Moclobemid			300–600 mg

¹ Die Regeldosis darf wegen einer möglichen QT_C-Zeit-Verlängerung nicht überschritten werden.

1.7.3.2.1 Aufklärung des Patienten

Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, dass die Wirkung von Antidepressiva mit einer Latenz von etwa 2 Wochen (Bereich 1–6 Wochen) einsetzt.

Der Patient sollte auf unerwünschte Wirkungen hingewiesen werden (insbesondere schwerwiegende bzw. häufige). Insbesondere sind zu nennen:

- Bei der Behandlung mit SSRIs oder SNRIs: Unruhe und Schlaflosigkeit in den ersten Tagen der Behandlung; sexuelle Dysfunktionen; Absetzphänomene
- Bei der Behandlung mit Benzodiazepinen (wenn sie in begründeten Ausnahmefällen angewendet werden): Abhängigkeitsentwicklung, Toleranz, Verlängerung der Reaktionszeit, Stürze
- Bei Behandlung mit Moclobemid: Unruhe, Schlafstörungen, trockener Mund, Kopfschmerzen, Schwindel

Der Patient sollte über mögliche Wechselwirkungen, absolute und relative Kontraindikationen und eventuelle Warnhinweise unterrichtet werden.

Patienten mit einer Suchtanamnese sollen keine Benzodiazepine erhalten.

1.7.3.2.2 Dosierung

Dosierungen gehen aus Tabelle 10 hervor. Die SSRIs und SNRIs haben eine flache Dosis-Response-Kurve, d.h. dass schätzungsweise 75% der Patienten bereits auf die initiale (niedrige) Dosis reagieren. In manchen Fällen können Dosierungen am oberen Ende des indizierten Dosisbereichs notwendig sein und sollten bei Bedarf auch angeboten werden. Bei manchen Patienten kann es sinnvoll sein, mit der Hälfte der empfohlenen Dosis zu beginnen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen können Dosierungsanpassungen erforderlich sein. Um Überstimulierung und Schlaflosigkeit zu verhindern, sollte die Dosis morgens oder mittags gegeben werden.

Benzodiazepin-Dosierungen sollten so niedrig wie möglich, aber auch so hoch wie notwendig unter den oben genannten Einschränkungen verabreicht werden.

1.7.3.2.3 Dauer der medikamentösen Behandlung, Erhaltungstherapie; Rezidivprophylaxe

- Um Rückfälle zu vermeiden, sollte die Behandlung nach eingetretener Remission noch mindestens 6–12 Monate weitergeführt werden (Ia/A); die Dauer kann verlängert werden, wenn ein Absetzversuch zu einem Wiederauftreten der Angstsymptomatik führt, wenn der Krankheitsverlauf besonders schwer war oder wenn sich aus der Anamnese des Patienten Hinweise auf eine lange Behandlungsnotwendigkeit ergeben.
- Die Behandlung mit Benzodiazepinen (nur in begründeten Ausnahmefällen) sollte in der Regel nur für wenige Wochen durchgeführt werden. Nach längerer Behandlung sollten Benzodiazepine sehr langsam (ggf. über mehrere Wochen) ausgeschlichen werden.
- Die Behandlung mit SSRIs und SNRIs sollte bei Beendigung langsam reduziert werden, um Absetzphänomene zu vermeiden.
- Eine Behandlung mit Benzodiazepinen (wenn sie in begründeten Ausnahmefällen angewendet wurde) sollte langsam ausgeschlichen werden, um Entzugssphänomene zu vermeiden.

1.7.3.2.4 Pharmakotherapie bei besonderen Patientengruppen

Bei älteren Patienten sollten TZA wegen einer erhöhten Empfindlichkeit für unerwünschte Wirkungen (anticholinerge Wirkungen, Herz-Kreislaufwirkungen) oder mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten mit Vorsicht verordnet werden.

Die Patienten sollten über mögliche Risiken durch bestimmte Medikamente in Schwangerschaft und Stillzeit hingewiesen werden.

1.7.3.3 Maßnahmen bei Nichtansprechen einer Psycho- oder Pharmakotherapie

In Fällen, in denen eine Psycho- oder Pharmakotherapie nicht ausreichend wirksam war, soll die jeweils andere Therapieform angeboten werden oder kann eine Kombination von Psychotherapie und Pharmakotherapie angeboten werden (Expertenkonsens/KKP).

Wenn der Patient nicht oder nur geringfügig auf eine Pharmakotherapie anspricht, sollte zunächst die Dosierung angepasst und ggf. die Therapieadhärenz geprüft werden, bevor zu einer anderen Behandlungsoption mit hohem Empfehlungsgrad gewechselt wird oder eine Kombination erwogen wird. In der Tabelle 8 werden Strategien zum Vorgehen bei Nichtansprechen einer Pharmakotherapie aufgeführt.

1.7.3.4 Selbsthilfegruppen

- Es fehlen Studien zur Wirksamkeit von Selbsthilfegruppen bei sozialer Phobie.

- Patienten und Angehörige sollen über Selbsthilfe- und Angehörigengruppen informiert und, wenn angebracht, zur Teilnahme ermuntert werden (Expertenkonsens/KKP).

1.7.4 Spezifische Phobien

1.7.4.1 Psychotherapie

- Patienten mit einer spezifischen Phobie soll eine Expositionstherapie angeboten werden (Ia/A).
- Evidenzbasierte Aussagen zur notwendigen Dauer der Therapie können angesichts der gegenwärtigen Studienlage nicht gemacht werden. In RCTs zu spezifischen Phobien wurden 1–5 Therapiesitzungen (Sitzungsdauer 1–3 Zeitstunden) durchgeführt. Die Therapiedauer sollte entsprechend der Krankheitsschwere, Komorbidität und psychosozialer Rahmenbedingungen individuell geplant werden (Expertenkonsens/KKP).
- Wenn eine in-vivo-Exposition nicht verfügbar oder möglich ist, soll Patienten mit einer mit Spinnen-, Höhen- oder Flugphobie eine Virtuelle-Realität-Expositionstherapie – wenn verfügbar – angeboten werden (1b).
- Bei der Virtuelle-Realität-Expositionstherapie kann es in ca. 10% der Fälle zu einer Kinetose mit Übelkeit kommen.
- Es ist zu beachten, dass Virtuelle-Realität-Expositionstherapie derzeit nur in bestimmten Zentren zur Verfügung steht. Programme existieren nur für bestimmte Phobieformen. Zurzeit ist die Hard- und Software kostenintensiv.

1.7.4.2 Pharmakotherapie

Die vorliegenden Studien reichen zum Nachweis der Wirksamkeit von Medikamenten bei einer spezifischen Phobie nicht aus.

2 Erstellung der Leitlinie

Bei der Erstellung der Leitlinie wurde der „Leitfaden zur Erstellung des Leitlinienreports für Autoren von S2k, S2e und S3-Leitlinien“ (AWMF, 2012) zugrunde gelegt.

2.1 Geltungsbereich und Zweck

2.1.1 Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Angststörungen zählen zu den häufigsten psychischen Störungen (Bandelow u. Michaelis, 2015; Jacobi et al., 2004; Kessler et al., 2005a; Kessler et al., 2005b) und gehen mit hohen Komorbiditätsraten einher. Sie nehmen oftmals einen chronischen Verlauf, und die Spontanremissionsrate ist niedrig. Sie gehen mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität, des sozialen Status und der finanziellen Situation der Betroffenen einher (Mendlowicz u. Stein, 2000; Nisenson et al., 1998). Bei einer adäquaten Diagnostik und Behandlung sind Angststörungen in vielen Fällen effektiv behandelbar (Stein, 2003). Dennoch ist die Rezidivneigung auch bei angemessener pharmako- oder psychotherapeutischer Behandlung nicht unerheblich. Unzureichend behandelt können Angststörungen infolge Frühberentungen und Krankschreibungen zudem zu einer ausgeprägten ökonomischen Belastung für das Gesundheitssystem führen (DuPont et al., 1996; Rice u. Miller, 1998; Wittchen, 2002).

Trotz ihrer Häufigkeit werden Angststörungen in der Primärversorgung in knapp der Hälfte der Fälle nicht erkannt und infolgedessen nicht fachgerecht behandelt (Fernandez et al., 2007; Horenstein u. Heimberg, 2020; Sartorius et al., 1993; Stein, 2003; Wang et al., 2005; Wittchen et al., 2002). Obwohl in Deutschland ein differenziertes Spektrum an Behandlungsmöglichkeiten vorhanden ist, werden vorhandene Ressourcen für die Diagnostik und Behandlung von Angststörungen noch nicht ausreichend genutzt. So findet sich eine insgesamt zu geringe Inanspruchnahme therapeutischer Optionen (Bandelow et al., 1995; Cowley et al., 1997; Deacon et al., 2008; Wittchen u. Jacobi, 2001; Young et al., 2001) und es kommt zu wiederholter körperlicher Diagnostik und Behandlung der Patienten. Bezüglich der Information, Beratung und Motivierung der Patienten für eine weiterführende Behandlung besteht weiterhin Optimierungsbedarf (Schulz et al., 2008). Allerdings ist die zu geringe Inanspruchnahme auch auf Zurückhaltung seitens der Patienten zurückzuführen.

Die Psychotherapeutendichte ist in ländlichen Kreisen nur halb so groß wie in Großstädten. Während in Großstädten durchschnittlich 55 Psychotherapeuten auf 100.000 Einwohner kommen, sind es in den ländlichen Regionen und im Ruhrgebiet nur zwischen 18 und 20 Psychotherapeuten auf 100.000 Einwohner (BPtK, 2018).

Die bundesweite Versorgung unterliegt starken regionalen Differenzen. So finden sich in Gebieten mit nahe gelegener Universität oder psychotherapeutischen Weiterbildungsinstitutionen bessere Versorgungsquoten als in Gebieten ohne diese Strukturen (Wittchen u. Jacobi, 2001). Die Arzt/Einwohner-Relation im psychotherapeutischen Bereich ist in ländlichen Regionen bis zu zehnfach geringer als in Kernstädten (Schulz et al., 2008).

Um eine einheitliche, den aktuellen Standards medizinisch-psychotherapeutischer Kenntnisse entsprechende Versorgung von Patienten zu ermöglichen, müssen für Leitlinien die Ergebnisse der wissenschaftlichen Forschung (Prinzipien der evidenzbasierten Medizin) und Expertenwissen (klinische Erfahrung) mittels objektiver und nachvollziehbarer Methoden gleichermaßen berücksichtigt werden (Kopp et al., 2002). Die Maßnahmen und Empfehlungen müssen auf die gesellschaftlichen und kulturellen Besonderheiten des adressierten Gesundheitssystems abgestimmt sein. Leitlinien sind als dynamische Handlungsempfehlungen zu verstehen, die kontinuierlich auf den neuesten Wissensstand aktualisiert werden müssen.

2.1.2 Ziele

Die vorliegende 1. Revision der S3-Leitlinie hat folgende Ziele:

- die Erkennung und Behandlung von Angststörungen in Deutschland und die Partizipation, Aktivität und Lebensqualität der Patienten durch die Entwicklung transparenter und nachvollziehbarer Standards für die verschiedenen Versorgungsebenen zu verbessern,
- Empfehlungen zu prioritären Versorgungsproblemen zwischen allen an der Versorgung beteiligten Gruppen unter Einbeziehung von Patienten- und Angehörigenvertretern abzustimmen, darzulegen und zu implementieren,
- die Empfehlungen entsprechend dem aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der Evidenzbasierung zu formulieren und zu aktualisieren,
- die Versorgungsabläufe für Menschen mit Angsterkrankungen und die dabei entstehenden Entscheidungssituationen zu benennen und das jeweilige Vorgehen der Wahl zu definieren, und somit den Zugang der Patienten zu einer effektiven Therapie unter Berücksichtigung der differenziellen Indikation und der Schnittstellen zwischen den Versorgungsebenen zu fördern,

- Therapieprozesse und -ergebnisse durch die besondere Berücksichtigung von Problemen wie Chronifizierung und Komorbidität zu verbessern,
- durch Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligten Disziplinen und Organisationen sowie der Patientenvertreter einen effizienten Transfer der Empfehlungen in die Praxis zu ermöglichen und
- Forschungsbedarf aufzuzeigen und daraus resultierende Aktivitäten anzuregen.

Es gibt nur wenige Studien, die die Auswirkungen der Anwendung von Leitlinien auf die Therapie von Patienten untersuchten. In einer systematischen Analyse wurden bei Studien zu psychiatrischen Krankheitsbildern nur moderate Verbesserungen der Therapieeffekte gefunden (Weinmann et al., 2007).

2.1.3 Versorgungsbereich

Der Versorgungsbereich betrifft die Bundesrepublik Deutschland.

2.1.4 Patientenzielgruppen

Der Geltungsbereich dieser Leitlinie bezieht sich auf erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) mit Angststörungen:

- Agoraphobie/Panikstörung (F40.01/ F41.0)
- Generalisierte Angststörung (F41.1)
- Soziale Phobie (F40.1) und
- Spezifische (isolierte) Phobien (F40.2).

Diese Störungen treten in der klinischen Praxis häufig in komorbider Form auf. Zu den Ausschlusskriterien der zur Evidenzbeurteilung herangezogenen Studien gehören oft komorbide andere psychische Erkrankungen wie Suchterkrankungen, Psychosen, Persönlichkeitsstörungen u.a. sowie akute Suizidalität, so dass die gefundenen Ergebnisse oft nicht ohne weiteres auf die Gesamtheit der betroffenen Patienten übertragen werden können. Auch schwerwiegende medizinische Erkrankungen werden in der Regel ausgeschlossen. In der Regel wurden in den vorliegenden Studien depressive Komorbiditäten jedoch nicht ausgeschlossen, sofern nicht die Diagnose einer Depression überwog; das gleiche gilt in der Regel für komorbide andere Angststörungen.

Empfehlungen zu Zwangsstörungen (F42) und posttraumatischen Belastungsstörungen (F43.1) werden in der vorliegenden Leitlinie nicht gegeben.

2.1.5 Anwenderzielgruppen/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an alle Berufsgruppen, die mit der Erkennung, Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Angststörungen befasst sind: Hausärzte (Fachärzte für Allgemeinmedizin bzw. hausärztlich tätige Fachärzte für Innere Medizin, praktische Ärzte), Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie bzw. Nervenheilkunde, Fachärzte für psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Psychologische Psychotherapeuten und Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten, Ärzte mit Zusatzbezeichnung Psychotherapie bzw. Psychoanalyse sowie weitere Fachberufe und alle in der Aus- und Weiterbildung befindlichen Psychologen und Ärzte; Fachkrankenhäuser und Fachabteilungen für Psychiatrie/Psychotherapie, Akut- und Rehabilitationskliniken für psychosomatische Medizin sowie andere Rehabilitationseinrichtungen sowie an Angststörungen erkrankte Erwachsene und deren Angehörige. Sie dient zur Information über gute diagnostische/therapeutische Vorgehensweisen für Internisten, Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten, Entscheidungsträger im Gesundheitswesen sowie die Öffentlichkeit zur Information.

Darüber hinaus richtet sie sich zusätzlich an die Vertragsverantwortlichen von „strukturierten Behandlungsprogrammen“ und „integrierten Versorgungsverträgen“ sowie die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von Leitlinien. Bei der vorliegenden Leitlinie handelt es sich – ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie – explizit nicht um eine „Richtlinie“ im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierte Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht (BÄK, 1997). Vielmehr bietet sie eine Orientierung für individuelle Therapieentscheidungen, die darüber hinaus durch die klinische Erfahrung der Behandler und durch Patientenpräferenzen bestimmt sind.

2.2 Zusammensetzung des Leitliniengremiums

2.2.1 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen

Um die Akzeptanz und Umsetzung von Leitlinien in der Versorgungspraxis zu fördern, müssen die beteiligten Akteure des Gesundheitssystems explizit und systematisch in die Entwicklung einbezogen werden. Ein zentrales Anliegen war deshalb die Beteiligung und der Konsens der adressierten Zielstrukturen zur Entwicklung von S3-Leitlinien nach der Klassifikation der AWMF (vgl. Kap. 1.1) und den Anforderungen des Deutschen Leitlinien-Bewertungsinstruments (DELBI)(ÄZQ/AWMF,

2008). Zu diesem Zweck koordinierten das Deutsche Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM) und die Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM) gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) seit Frühjahr 2008 ein Projekt zur Erarbeitung der S3-Leitlinien Angst unter Beteiligung aller adressierten ärztlichen und psychologischen Gruppierungen (Fachgesellschaften und Berufsverbände) sowie Patientenverbände. Insgesamt sind 29 Fachgesellschaften bzw. Berufsverbände an der Entwicklung der Leitlinien beteiligt. Im Oktober 2018 erfolgte die Anmeldung einer Aktualisierung und Überarbeitung der S3-Leitlinie.

Die Mitglieder des Leitliniengremiums sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11. Mitglieder der Konsensgruppe. Abkürzungen: Abschnitt 8.1 (S. 171).

	Vertreter	Fachverband	Mandat	Rolle
1.	Prof. Dr. med. Manfred E. Beutel, Dipl.-Psych.	DGPM	Träger	Koordination, Steuerungsgruppe
2.	Prof. Dr. rer. nat. Georg W. A. Alpers	DGPs	Träger	Steuerungsgruppe
3.	Prof. Dr. med. Borwin Bandelow, Dipl.-Psych.	DGPPN	Träger	Steuerungsgruppe
4.	Dr. med. Stephan Hoffmann	DEGAM	Träger	Steuerungsgruppe
5.	Dr. med. Sebastian Rudolf	DVT	Träger	Steuerungsgruppe
6.	Dipl.-Soz.-Päd. Christian Zottl	DASH	Träger	Steuerungsgruppe
7.	Dipl.-Psych. Dr. Antonia M. Werner	LL-Sekretariat		LL-Sekretariat
8.	PD Dr. med. Jörg Wiltink, Dipl.-Psych.	CPKA	Träger	Koordination
9.	Dr. Ilka Aden	DEGAM	Vertretung	
10.	Dr. Andrea Benecke	BPTK	Vertretung	
11.	Prof. Dr. Cord Benecke	DPG	Träger	
12.	Prof. Dr. med. Jürgen Deckert	DGBP	Träger	
13.	Prof. Dr.Dr. med. Katharina Domschke, M.A. (USA)	GAF	Trägerin	
14.	Prof. Dr. med. Annegret Eckhardt-Henn	DPV	Trägerin	
15.	Prof. Dr. med. Franziska Geiser, Dipl.-Psych.	DKPM	Trägerin	
16.	Prof. Dr. Alexander L. Gerlach	DGVM	Träger	
17.	Dipl.-Psych. Timo Harfst	BPTK	Träger	
18.	Prof. Dr. phil. Stephan Hau, Dipl.-Psych.	DGPT	Träger	
19.	Prof. Dr. Jürgen Hoyer	DGVT	Träger	
20.	Dr. Christina Hunger-Schoppe	SG	Trägerin	
21.	Prof. Dr. med. Michael Kellner	ackpa	Träger	
22.	Prof. Dr. med. Volker Köllner	DGRW	Träger	
23.	Prof. Dr. med. Ina B. Kopp	AWMF	Trägerin	
24.	Univ.-Doz. Dr. med. Gernot Langs	DÄVT	Träger	
25.	Dr. rer. nat. Heinz Liebeck	DGVT	Vertretung	
26.	Dipl.-Psych. Jürgen Matzat	DAG SHG	Träger	
27.	Dr. med. Martin Ohly	DFT	Träger	
28.	Prof. Dr. med. Heinrich Peter Rüdell	DGPPR	Träger	
29.	Dipl.-Psych. Erdmute Scheufele	BAG KT	Trägerin	
30.	Dr. Regine Simon	BVVP	Vertretung	
31.	Prof. Dr. med. Hermann Staats	DPG	Vertretung	
32.	Prof. Dr. med. Andreas Ströhle	apk	Träger	
33.	Dipl.-Psych. Benedikt Waldherr	BVVP	Träger	
34.	Prof. Dr. Dirk Wedekind	DG-Sucht	Träger	

35. Prof. Dr. med. Peter Michael Zwanzger	BDK	Träger
36. Johannes Peter Wolters	VSSP	Träger

2.2.2 Beratung

Methodische Unterstützung des Koordinations- und Redaktionsteams und Moderation:

Prof. Dr. med. Ina B. Kopp, AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)

2.2.3 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten

Patienteninteressenverbände werden durch folgende Mitglieder vertreten:

J. Matzat (DAG SHG), C. Zottl (DASH), A. Ströhle (apk), Johannes Peter Wolters (VSSP)

2.2.4 Koordination

M.E. Beutel, A. M. Werner J. Wiltink

2.2.5 Textredaktion

B. Bandelow

2.2.6 Steuerungsgruppe

G. W. Alpers, B. Bandelow, M. E. Beutel, S. Hoffmann, S. Rudolf, C. Zottl

2.2.7 Leitliniensekretariat

A. M. Werner

2.2.8 Literaturrecherche

B. Bandelow, J. Diemer, K. Domschke, J. Deckert

2.2.9 Ansprechpartner für Aktualisierungen

Kontakt: info-angstleitlinie@unimedizin-mainz.de

2.2.10 Danksagung

Die Leitliniengruppe dankt Prof. Dr. med. Ina B. Kopp (AWMF) für ihre unermüdliche Arbeit als Koordinatorin der Leitlini-
eninitiative, Frau Dipl.-Psych. Dr. Antonia M. Werner und PD Dr. Jörg Wiltink für die Betreuung des Leitliniensekretariats.

2.3 Methodologische Exaktheit

2.3.1 Was ist eine S3-Leitlinie?

Um den Anforderungen an wissenschaftlich fundierte Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung gerecht zu werden, sollen S3-Leitlinien nach der Klassifikation der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) entwickelt werden. Die Erfüllung der S3-Kriterien ist in Tabelle 12 dokumentiert.

Tabelle 12. Anforderungen für eine S3-Leitlinie (siehe DELBI-Kriterien (ÄZQ/AWMF, 2008))

Anforderung	Erfüllt
Die Leitliniengruppe ist repräsentativ für den Adressatenkreis	✓
Systematische Suche nach Leitlinien zum gleichen Thema und Prüfung, ob einzelne Empfehlungen daraus übernommen bzw. adaptiert werden können	✓
Systematische Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege („Evidenz“) zu den relevanten klinischen Fragestellungen	✓
Eigene Literaturrecherche nach einer weitgehend standardisierten Methodik	✓
Die Suchstrategie sollte detailliert beschrieben sein	✓
Auswahlkriterien für die ‚Evidenz‘ explizit dargelegt, insbesondere die Ausschlussgründe	✓
Die nach <i>a priori</i> festgelegten Kriterien recherchierte und ausgewählte ‚Evidenz‘ wird hinsichtlich ihrer methodischen Qualität bewertet	✓
Das Ergebnis der Bewertung führt zur Feststellung der Stärke der ‚Evidenz‘ („Evidenzgrad“).	✓
Methoden zur Formulierung der Empfehlungen sind klar beschrieben, dazu sind formale Konsensustechniken erforderlich	✓
Strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation diskutiert und abgestimmt	✓
Empfehlungsgrade A (starke Empfehlung), B (Empfehlung) oder 0 (offene Empfehlung)	✓
Angabe von Evidenz- und Empfehlungsgrad zu jeder Empfehlung	✓

2.3.2 Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

2.3.2.1 Recherche, Auswahl und Bewertung von Leitlinien

Bei der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Angstleitlinien wurde zunächst über das Leitliniendatenbanksystem Guidelines International Network (GIN) nach verwendbaren Leitlinien gesucht (Tabelle 13).

Tabelle 13. Suchlauf und Ergebnis in www.g-i-n.net (Stand 15.05.2008)

Parameter	Eingabe
Suchbegriff:	anxiety (search in publication title)
Start:	01.01.2000 Language: English, German
Publication scope:	any in screening, prevention, assessment/diagnosis, management
Publication status:	published
Publication type:	any of guidelines, systematic review, evidence reports, guideline clearing reports, guideline methodology, implementation tool
Anzahl der gefundenen Publikationen:	10 Publikationen

Aus GIN wurden 2 Leitlinien (NICE, AkdÄ) herangezogen (siehe Tabelle 14), die für das Thema Angststörungen zu speziellen Problemen sowie zum Themenumfeld oder zur Zielpopulation Stellung nehmen. Eingeschlossen wurden Leitlinien, ohne Berücksichtigung des landestypischen soziokulturellen Umfeldes, und ohne Bezug zum differenzierenden Gesundheits- und Krankenversorgungssystem. Ausgeschlossen wurden Leitlinien, die nicht in Englisch oder Deutsch vorlagen. Zusätzlich aufgenommen wurden folgende Leitlinien, die in [g-i-n.net](http://www.g-i-n.net) nicht verzeichnet oder im Verlauf der Leitlinienerstellung neu erschienen bzw. aktualisiert wurden: BAP, RANZCP, CAP, DGPPN und WFSBP.

Folgende Leitlinien wurden gesichtet:

- Für Deutschland liegen als Empfehlungsgrundlage die 2000 von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) in Kooperation mit weiteren Fachgesellschaften herausgegebenen „Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Angsterkrankungen“ (Dengler, 2000) vor. Da keine Aktualisierung vorgenommen wurde, entsprechen sie nicht mehr dem neuesten Forschungs- und Wissensstand.
- Als weitere deutsche Leitlinie wurden 2003 von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) die „Empfehlungen zur Therapie von Angst- und Zwangsstörungen“ herausgegeben (AKDÄ, 2003). Diese aktualisierte Therapieempfehlung (2. Auflage) soll dem Arzt a) Hinweise darauf geben, körperliche und psychische Symptome einer Angsterkrankung zu erkennen und b) anhand ihrer Kategorisierung zur Evidenz aufzeigen, für welche Arzneistoffe die Wirksamkeit in der Therapie von Angststörungen durch klinische Studien hinreichend gesichert ist. Zum besonderen Anliegen dieser Leitlinie wird erklärt, gerade dem nicht-psychiatrisch ausgebildeten Arzt eine wissenschaftlich begründete und praxisnahe Orientierung zur Pharmakotherapie zu geben. Die Leitlinien wurden im Konsensusverfahren erstellt und entsprechen ebenfalls nicht der Entwicklungsstufe S3.
- Die 2003 vom Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP) veröffentlichten „Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder and agoraphobia“ (Andrews, 2003) enthalten lediglich Behandlungsempfehlungen für Panikstörung und Agoraphobie.

- 2005 wurden die „Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology (BAP)“ (Baldwin et al., 2005) veröffentlicht. Sie wenden sich an Ärzte, die Patienten mit Angststörungen in der Primär- und Sekundärversorgung betreuen.
- Vom National Institute for Health and Care Excellence (NICE) wurden die „Clinical Guidelines for the Management of Anxiety: Management of anxiety (panic disorder, with and without agoraphobia, and generalised anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care“ sowie „Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment“ herausgegeben (NICE, 2013; NICE, 2019). In dieser Leitlinie wurde die neueste Version zugrunde gelegt.
- Von der Canadian Psychiatric Association (CPA) wurden die „Clinical Practice Guidelines Management of Anxiety“ 2006 (Canadian Psychiatric Association, 2006) publiziert. Sie wenden sich an Ärzte, die in der Primärversorgung tätig sind und an Experten des Fachs Psychiatrie.
- Als internationale Leitlinien wurden die „World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders – First Revision“ (Bandelow et al., 2008) herausgegeben. Hier handelt es sich um die Revision der 2002 (Bandelow et al., 2002b) erschienenen ersten Fassung der Leitlinie zur pharmakologischen Behandlung der Angst- und Zwangsstörungen sowie der Posttraumatischen Belastungsstörung. Diese Leitlinien wurden durch internationale Angstexperten konsentiert.
- Die American Association for Psychiatry (APA) hat eine überarbeitete Leitlinie für die Panikstörung herausgegeben (APA, 2009).
- Die Deutsche Gesellschaft für Psychologie hat Leitlinien für Psychotherapie für die Panikstörung/Agoraphobie (Heinrichs et al., 2009) und die soziale Phobie (Heinrichs et al., 2010) herausgegeben.
-

In der ersten Version der S3-Leitlinie wurden nur solche Leitlinien miteinbezogen, die innerhalb der letzten 5 Jahre vor Beginn der Leitlinieninitiative erschienen waren.

2.3.2.2 Bewertung der Leitlinien

Die verfügbaren Leitlinien wurden von vier voneinander unabhängig arbeitenden Gutachtern nach DELBI bewertet (ÄZQ/AWMF, 2008). Die relevanten Leitlinien wurden zur übersichtlichen Darstellung der Leitlinienbewertung der Gutachter entsprechend dem Rangplatz der bewerteten Gesamt-Scoresumme nach DELBI sortiert. Die Scorewerte der Domänen sind jeweils einzeln ausgewiesen (siehe: DELBI-Rating der verwendeten Leitlinien, Anhang 8.3.2, S. 178). Die Auswahl relevanter Leitlinien für die Erstellung einer Leitliniensynopse erfolgte mit dem im Methoden-Report des Nationalen Programms für Versorgungs-Leitlinien empfohlenen Kriterienmodell (2008). Als primäres Auswahlkriterium wurde die methodische Qualität der Leitlinie herangezogen, die durch sieben Aspekte der Domäne 3 definiert ist (siehe hierzu im Detail Domäne 3). Ein Domänenwert von ≤ 0.5 wurde ergänzend zum eingesetzten Kriterienmodell entsprechend als „keine ausreichende“ Qualität definiert. Es wurden aus den sieben zu bewertenden Leitlinien zwei identifiziert, die von den Gutachtern als methodisch nicht ausreichend eingeschätzt wurden. Das Ergebnis ist der Tabelle 99 (S. 181) zu entnehmen. Die Leitlinien, deren methodische Qualität als ausreichend eingestuft wurden (Domänenwert ≥ 0.5), werden nachfolgend beschrieben.

Tabelle 14. In der ersten Version verwendete Leitlinien zur Behandlung von Angststörungen, geordnet nach dem Erscheinungsdatum. In den rechten Spalten wird angegeben, ob diese Leitlinien die vier in dieser Leitlinie abgehandelten Störungen (Panikstörung, generalisierte Angststörung, soziale Phobie, spezifische Phobie) abdecken. Die mit * bezeichneten Leitlinien wurden aus methodologischen Gründen ausgeschlossen

Leitlinie	Gesellschaft	Autoren	PD	GAD	Soz. Ph.	Spez. Phobie
Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Angsterkrankungen*	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)	(Dengler u. Selbmann, 2000)	x	x	x	x
Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder and agoraphobia*	Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP)	(Andrews, 2003)	x			
Empfehlungen zur Therapie von Angst- und Zwangsstörungen	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	(AKDÄ, 2003)	x	x	x	x
Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders	British Association for Psychopharmacology (BAP)	(Baldwin et al., 2005)	x	x	x	x
Clinical Practice Guidelines, Management of Anxiety Disorders	Canadian Psychiatric Association (CPA)	(Canadian Psychiatric Association, 2006)	x	x	x	x
Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders – First Revision	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)	(Bandelow et al., 2008)	x	x	x	x
Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder	American Psychiatric Association	(APA, 2009)	x			
Evidenzbasierte Leitlinien zur Psychotherapie der Panikstörung mit und ohne Agoraphobie und der Agoraphobie ohne Panikstörung	Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs)	(Heinrichs et al., 2009)Tabelle 16Tabelle 16	x			
Evidenzbasierte Leitlinien zur Psychotherapie der Sozialen Angststörung	Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs)	(Heinrichs et al., 2010)			x	
Management of Anxiety (Panic Disorder, with or without Agoraphobia, and Generalised Anxiety Disorder) in Adults in Primary, Secondary and Community Care	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	(Carter et al., 2011)	x	x		
Clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder	Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP)	(Andrews et al., 2018)	x	x	x	

2.3.2.3 Neue Leitlinienrecherche für die 1. Revision

Für die 1. Revision der Leitlinie wurde über das GIN erneut nach Angstleitlinien gesucht, die seit der ersten Version der Leitlinie neu erschienen sind (Tabelle 15).

Tabelle 15. Suchlauf und Ergebnis in GIN (Stand: 17.06.2019)

Parameter	Eingabe
Suchbegriff:	Anxiety
Start:	01.01.2011
Language:	German, English
Publication Scope:	any in screening, prevention, assessment/diagnosis, management
Publication Status:	published
Publication type:	any of guidelines, systematic reviews, evidence reports, guidelines clearing reports, guideline methodology, implementation tool
Anzahl der gefundenen Publikationen	4

Aus GIN wurde eine Leitlinie als relevant identifiziert (NICE, 2013).

Zusätzlich wurde eine Recherche in PubMed durchgeführt, bei der die folgender Suchterme zur Anwendung kam: (((*phobia* [MeSH Terms] or *anxiety disorders* [MeSH Terms] or *Phobic Disorders* [MeSH Terms]) AND ("2012/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND ("german"[Language] OR "english"[Language])) AND ("guideline"[Publication Type] OR "systematic review" [Publication Type] NOT "meta-analysis" [Publication Type]) AND guideline

Diese Suche ergab 17 Treffer (Stand: 22.08.2019). Nach dem Screening von Titeln und Abstracts dieser Veröffentlichungen, ergab sich noch eine neue Leitlinie (MOH).

Abschließend wurden durch Handsuche über Google Scholar (Suchterm „guidelines anxiety“) 3 weitere Leitlinien identifiziert (RANZCP, ADAC, BAP). Alle neuen Leitlinien sind in Tabelle 16 gelistet. Drei davon sind Aktualisierungen früherer Versionen (RANZCP, BAP, NICE).

Tabelle 16. In der 1. Revision hinzugekommene Leitlinien

Leitlinie	Gesellschaft	Autoren	PD	GAD	Soz. Phobie	Spez. Phobie	
Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalized anxiety disorder	RANZCP	Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, Australien	(Andrews et al., 2018)	x	x	x	
Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology	BAP	British Association for Psychopharmacology, Großbritannien	(Baldwin et al., 2014)	x	x	x	x
Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders	ADAC	Anxiety Disorders Association of Canada	(Katzman et al., 2014)	x	x	x	x
Ministry of Health Clinical Practice Guidelines Anxiety Disorders	MOH	Ministry of Health, Singapur, Singapur	(MOH, 2015) (Lim et al., 2015)	x	x	x	x
Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment	NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence	(NICE, 2013)			x	

2.3.3 Eigene Literaturrecherche

Eigene Recherchen wurden durchgeführt, wenn

- sich Diskrepanzen zwischen den bisherigen Leitlinien ergaben,
- Themengebiete nicht erschöpfend angesprochen waren oder
- wenn seit der Erstellung der anderen Leitlinien neue Studien erschienen waren, die eine Änderung der Evidenzlage zur Folge haben könnten.

Empfehlungen, denen weder eine eigene systematische Literaturrecherche noch eine Adaptation positiv bewerteter Leitlinien zugrunde lagen, wurden als Klinischer Konsensuspunkt (KKP) gekennzeichnet.

Die Daten für eigene systematische Recherchen wurden durch elektronische Suche (MEDLINE-Database und ISI Science Citation Index, Web of Science sowie EMBASE) sowie durch Handsuche gewonnen (Abschnitt 8.4, S. 182) (Stand: 15.9.2013). Für die 1. Revision wurde eine erneute elektronische Suche ab dem 16.9.2013 bis 20.6.2019 durchgeführt.

2.3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurde versucht, alle Studien zur Behandlung von Angststörungen zu beschaffen und zu analysieren. Im Kapitel 6 (Evidenz) werden alle eingeschlossenen Studien aufgeführt. Zunächst wurden die Studien nach Titel und Abstract einer Vorauswahl unterzogen. Die Einschlusskriterien waren:

- In peer-reviewed journals veröffentlichte Originalartikel
- Therapiestudien zur Behandlung von nach ICD oder DSM definierten Angsterkrankungen (Panikstörung/Agoraphobie, generalisierte Angststörung, soziale Phobie und spezifische Phobie) bei Erwachsenen
- Keine Studien, in denen Mischpopulationen untersucht wurden (z.B. Angsterkrankungen und Depressionen)
- Keine Einschränkung auf Subgruppen (z.B. nur Frauen, nur leichtere Erkrankungen)
- Im Falle von Medikamentenstudien: auf dem Markt befindliche Medikamente

Für die generalisierte Angststörung wurden Studien mit älteren Patienten separat untersucht. Für die anderen Angststörungen liegen Studien mit älteren Patienten nicht vor.

Es wurden in der Regel randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) verwendet. Nur in Ausnahmefällen wurden nichtkontrollierte Studien in die Betrachtung miteinbezogen.

2.3.3.2 Qualitätsmerkmale der Studien

In einem zweiten Schritt wurden die Volltexte beschafft und die Studien auf Qualitätsmerkmale geprüft. Für bestimmte Fragestellungen wurden einzelne Studien ausführlich auf Qualität überprüft (Siehe Abschnitt 8.5, S.194). Hierzu wurde das SIGN-Statement verwendet (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, March 2004). Dieses Statement wurde um das Kriterium „Votum eines Ethikkomitees liegt vor“ ergänzt (Tabelle 87, Anhang; S. 172). Eine Anmeldung bei einem Studienregister wurde nicht vorausgesetzt, da dies bei älteren Medikamentenstudien noch nicht vorgeschrieben war und bei Psychotherapiestudien erst in den letzten Jahren üblich wurde (aber noch nicht vorgeschrieben ist).

Nach der folgenden Skala wurden die Einhaltung der Qualitätskriterien eingeteilt: „Gut berücksichtigt/adäquat berücksichtigt/mäßig berücksichtigt/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar“. Die Qualität von Studien wird in anderen Untersuchungen gelegentlich mithilfe des Jadad-Scores beurteilt (Jadad et al., 1996). Alle Punkte dieses Scores sind allerdings im SIGN-Statement enthalten.

Die Leitliniengruppe beschloss, dass bei der Bewertung der Studienqualität bis zu 30% drop-outs tolerabel sind. Eine Mindeststichprobengröße von N=30 pro Arm wird als notwendig erachtet. Nichterfüllen dieser Kriterien führte zur Abwertung bei der Evidenzeinschätzung. Studien mit unter 10 Patienten pro Arm (in mindestens einem Arm) wurden ausgeschlossen.

2.3.4 Auswahl und Bewertung der Evidenz

2.3.4.1 Methodische Grundlagen

Wirksamkeitsuntersuchungen bei Angststörungen werden in hohem Maße von unspezifischen Faktoren beeinflusst. Hierzu gehören:

- Suggestion
- Aufmerksamkeitseffekte
- Spontanbesserung, Fluktuation der Krankheitsschwere, Tendenz zur Regression zum Mittelwert
- Erwartungseffekte der Patienten oder der Beobachter
- Antworttendenzen bei Ratingskalen (Tendenz zur Mitte, Tendenz zur sozial erwünschten Antwort)

Dabei sind Interventionseffekte und Effekte in Vergleichsgruppen nicht notwendigerweise additiv, d.h., der spezifische Effekt kann nicht einfach dadurch errechnet werden, dass man die Effektstärken subtrahiert (van Die et al., 2009).

Daher sind entsprechend den Richtlinien der evidenzbasierten Medizin zur Beurteilung der Wirksamkeit von Behandlungen randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCTs) notwendig. Die vorliegende Leitlinie basiert daher primär auf der Auswertung von RCTs. Lagen zu einer Fragestellung keine RCTs (bzw. Metaanalysen oder systematische Reviews von RCTs) vor, wurde zunächst nach offenen Studien ohne Kontrollgruppe gesucht, in der nächsten Ebene nach Fallserien.

2.3.4.2 Randomisierung

Wird eine Behandlungsmodalität mit einer Kontrollgruppe verglichen, müssen die Probanden randomisiert den Behandlungsarmen zugewiesen werden, da sonst die Gefahr besteht, dass das Ergebnis durch einen systematischen Bias bei der Zuordnung verzerrt wird.

2.3.4.3 Zielkriterien

Die Wirksamkeit einer Behandlung in klinischen Studien kann mit folgenden Instrumenten beurteilt werden: störungsspezifische Symptomskalen (wie z.B. die Liebowitz Social Anxiety Scale), globale Maße (wie z.B. Clinical Global Impression), gesundheitsbezogene Lebensqualität-Skalen und andere Messinstrumente. Die Beurteilung der Wirksamkeit klinischer Studien sollte auf Basis eines *a-priori* definierten Haupteffektivitätskriteriums (primary efficacy measure) erfolgen. Dies ist notwendig, um zu verhindern, dass nach einer Studie, in der mehrere Skalen angewendet werden, nur diejenigen Skalen berichtet werden, die ein signifikantes Ergebnis erzielt haben. Wenn ein solches Haupteffektivitätskriterium in einer Studie nicht genannt wird, muss wegen des Problems der multiplen Testung eine Bonferroni-Korrektur angewendet werden. Dies ist notwendig, da bei Verwendung mehrerer Skalen die statistische Wahrscheinlichkeit steigt, dass eine oder mehrere Skalen per Zufall ein falsch-signifikantes Ergebnis ergeben.

In der Regel wird als Haupteffizienzmaß eine störungsspezifische Symptomskala verwendet, da globale Maße weniger reliabel und Lebensqualität-Skalen bei Angststörungen nicht ausreichend änderungssensitiv sind. Wenn bei eigenen Recherchen der Leitliniengruppe in den analysierten Studien das Haupteffizienzmaß nicht genannt wurde, wurde auf der Basis der

Anzahl der gleichzeitig durchgeführten Skalen eine Bonferroni-Holm-Korrektur angewendet. In zahlreichen der analysierten Studien wurde weder ein Haupteffizienzmaß genannt noch eine Korrektur angewendet. Dies liegt zum Teil daran, dass viele der Studien nicht mit dem Ziel durchgeführt worden waren, eine ja/nein-Entscheidung hinsichtlich der Wirkung zu ermöglichen (wie im Fall einer Zulassungsstudie für ein neues Medikament), sondern einen vorwiegend explorativen Charakter hatten.

Aus methodologischen Gründen werden in der Regel Fremdbeurteilungsskalen als Haupteffektivitätskriterium verwendet. Fremdbeurteilungsskalen haben allgemein eine höhere Reliabilität und interne Validität als Selbstbeurteilungsskalen (Maier et al., 1990). Dabei spielt auch eine Rolle, dass die Patienten ja nur sich selbst kennen, während ein Kliniker den Schweregrad der Störung relativ zu allen anderen Patienten beurteilen kann. In klinischen Studien können Fremdbeurteilungsskalen durch einen „blinden“ Rater erhoben werden, Selbstbeurteilungsskalen dagegen nicht. Dabei ist aber zu beachten, dass das Ausfüllen einer Fremdbeurteilungsskala zum großen Teil auf den Angaben eines Patienten beruht.

In vielen Studien werden neben Symptomskalen auch globale Besserungsmaße wie Lebensqualität-Skalen mitgeführt. Da solche Skalen bei Angststörungen weniger änderungssensitiv sind als Symptomskalen und die *a-priori*-Powerberechnung auf den Symptomskalen basiert, wurden solche Skalen bei eigenen Recherchen nicht in die globale Beurteilung der Wirkung einbezogen.

In der Mehrzahl der Studien wird als Endpunkt der Mittelwertsunterschied zwischen der Besserung unter der Studienbedingung und unter der Kontrollgruppe auf einer Standard-Symptomskala verwendet. Andere Erfolgskriterien wie Response, Remission, number needed to treat (NNT) u.a. sind bei Studien zu Angststörungen als statistisch nachrangig anzusehen, da sie aufgrund arbiträrer Festlegungen definiert werden können (z.B. wird uneinheitlich mal eine 30%-ige, mal eine 50%-ige Reduktion der Skalenwerte als Response definiert). Außerdem werden bei diesen Erfolgskriterien Daten mit Ordinalskalenniveau auf das Nominalskalenniveau abgewertet. Ferner sind Auswertemethoden wie die Messwiederholungsvarianzanalyse auf diesem Skalenniveau nicht zugelassen. Allerdings kann aus einem Mittelwertsunterschied nicht unbedingt eine praktische Relevanz abgeleitet werden, da bei sehr großen Stichproben auch für den Patienten klinisch nicht merkbare Unterschiede signifikant werden können. Die Praxis zeigt aber, dass bei den in dieser Leitlinie einbezogenen RCTs das Problem zu großer Stichprobenumfänge keine Rolle spielte.

2.3.4.4 Optimale Stichprobenumfänge

Für eine Evaluationsstudie muss nicht etwa ein möglichst großer, sondern der *optimale Stichprobenumfang* gewählt werden. Der Stichprobenumfang ist abhängig von der gewählten *Irrtumswahrscheinlichkeit* (α -Niveau), der Wahl der *Teststärke* (*Power*, $1-\beta$) sowie von dem als relevant angesehenen *Effekt* (Cohen, 1962; Cohen, 1988). Wenn α und β konstant bleiben, gilt: je geringer die zu erwartende Effektstärke, desto höher muss die Probandenzahl sein, um einen Unterschied nachzuweisen.

Wird der Stichprobenumfang für zwei zu vergleichende Gruppen zu gering gewählt, besteht die Gefahr, dass ein in Wirklichkeit vorhandener Unterschied zwischen diesen beiden Therapiebedingungen nicht entdeckt wird (*Typ II- oder β -Fehler*). Gerber et al. (2011) schätzen, dass eine Stichprobengröße von mindestens 250 für einen solchen Vergleich notwendig ist. Wird andererseits der Stichprobenumfang zu groß gewählt, kann unter Umständen ein statistisch signifikantes Ergebnis entstehen, das jedoch keine *praktische Signifikanz* hat, da die Unterschiede nur marginal sind. Es würde ein angeblicher Erfolg einer Behandlung vorgetäuscht werden, der nur für den Statistiker, nicht aber für den Patienten merkbar wäre.

Der optimale Stichprobenumfang muss vor dem Beginn einer Studie berechnet werden. Diese Berechnung berücksichtigt die zu erwartende Effektstärke der Vergleichsbedingung sowie die Sensitivität des Haupteffizienzmaßes – d.h. konkret der Punkteabstand, der als klinisch relevant und vom Patienten als merkbar angesehen werden kann (z.B. „2 Punkte Unterschied auf der Hamilton-Angstskala“). Zur Ermittlung dieser Parameter werden frühere Studien mit einer vergleichbaren Population als Anhaltspunkt genommen. In der Praxis heißt dies:

- Geht es darum, zu zeigen, dass eine Behandlung einer Wartelistenbedingung (s.u.) *überlegen* ist, wird eine relativ kleine Stichprobe benötigt (z.B. je 30 Patienten in beiden Bedingungen), da bekannt ist, dass in einer Warteliste sehr geringe Effektstärken erzielt werden. Der zu erwartende Effektunterschied ist also groß. Soll Überlegenheit gegenüber einem Pillenplacebo oder einer aktiven Vergleichsbedingung („psychologisches Placebo“; s.u.) demonstriert werden, muss die Stichprobe mittelgroß sein, z.B. 50 Patienten in beiden Bedingungen.
- Auch für Vergleiche mit einer Warteliste sollte die Stichprobengröße nicht zu klein sein. Die Leitliniengruppe fasste den Konsens, dass eine Stichprobe von ≥ 30 pro Arm als gut und eine Stichprobengröße von ≤ 10 pro Arm als nicht ausreichend anzusehen ist.
- Geht es darum zu zeigen, dass eine neue Behandlung einer bewährten Behandlung *nicht unterlegen* ist, wird eine relativ große Stichprobe benötigt (z.B. je 250 Patienten in beiden Bedingungen), da zu erwarten ist, dass der Effektunterschied klein ist.

Bei Vergleichen einer neuen mit einer bewährten Behandlung ohne Kontrollbedingung (Non-Inferiority Trial), besteht das Risiko, dass ein tatsächlich vorhandener Unterschied nicht aufgedeckt wird, wenn die Studie eine zu niedrige Teststärke hat

– da für den Test auf Gleichwirksamkeit sehr große Stichproben erforderlich sind. Entscheidend ist die *a-priori*-Fallzahlberechnung. Wird zum Beispiel ein neues Medikament gegen ein bewährtes getestet, könnte, wenn die Stichprobe zu klein angesetzt wird, das neue Medikament fälschlicherweise als ebenso gut wirksam wie das etablierte angesehen werden (wenn sich kein statistisch signifikanter Wirksamkeitsunterschied ergibt), obwohl es in Wirklichkeit für den Patienten merkbar schlechter wirkt oder sich nicht von Placebo unterscheidet. In einem solchen Fall darf die Gleichwirksamkeit nicht beansprucht werden (Leon, 2011). Das gleiche gilt für Psychotherapiestudien. Der wissenschaftliche Beirat Psychotherapie hat darauf hingewiesen, dass Psychotherapiestudien mit ausreichenden Stichprobenumfängen im Rahmen der üblichen Fördermöglichkeiten nicht finanzierbar sind (WBP, 2007). Nichtsdestotrotz dürfen aus Studien mit zu kleinen Stichprobenumfängen keine Schlüsse auf Gleichwirksamkeit getroffen werden, um zu verhindern, dass eine Behandlung als ebenso wirksam dargestellt wird wie eine nachgewiesene Behandlung, obwohl sie deutlich schlechter wirkt.

2.3.4.5 Anmeldung bei einem Studienregister

Seit 1997 existieren klinische Studienregister wie zum Beispiel clinicaltrials.gov. Dort können vor Beginn der Studie klinische Studien angemeldet werden. Seit 2007 sind solche Registrierungen für Medikamentenstudien durch die FDA vorgeschrieben. Für Psychotherapiestudien gibt es keine solchen behördlichen Vorschriften; dennoch hat es sich in den letzten Jahren durchgesetzt, auch solche Studien anzumelden, da seit 2004 eine Registrierung notwendig ist, um eine Studie in einer hochrangigen Fachzeitschrift veröffentlichen zu können.

Studienregister können die Qualität der Publikationen klinischer Studien verbessern:

- Durch die prospektive Registrierung kann aufgedeckt werden, wenn stattgefundenene Studien nicht publiziert werden, zum Beispiel, wenn das Ergebnis negativ ist.
- Im Studienregister muss das geplante Haupteffizienzkriterium genannt werden. Dadurch kann verhindert werden, dass nach Beendigung der Studie ein anderes Effizienzmaß *a posteriori* zum Haupteffizienzkriterium erklärt wird, wenn dieses im Gegensatz zum eigentlichen Haupteffizienzkriterium ein signifikantes Ergebnis zeigt.

2.3.4.6 Medikamentöse Behandlungen

Die Beurteilung der Wirksamkeit von Medikamenten in dieser Leitlinie beruht auf doppelblinden placebokontrollierten (DBPK-) Studien. Für den Fall, dass eine etablierte Standardbehandlung für eine bestimmte Erkrankung existierte, wurde zusätzlich gefordert, dass das Medikament auch mit Referenzsubstanzen verglichen wurde.

Ein Non-Inferiority Trial stellt wegen der notwendigen hohen Versuchspersonenzahl auch ein ethisches Problem dar, da in der Studie deutlich mehr Patienten mit einem unwirksamen Präparat behandelt werden (wenn das neue Medikament ineffektiv ist) als dies in einem Vergleich mit Placebo der Fall wäre. Die Richtlinien der EMA (European Medicines Agency) präferieren daher Dreiarms-Studien, die das neue Medikament, eine Standardmedikation sowie einen Placeboarm enthalten, um die „assay sensitivity“ zu gewährleisten. Head-To-Head Trials sind nicht notwendigerweise auf Non-Inferiority ausgelegt.

Die EMA schreibt für die Zulassung von Medikamenten zusätzlich zu den Kurzzeitstudien (8–12 Wochen) noch Rückfallverhütungsstudien vor. In diesen Studien folgt einer offenen Behandlung mit einem neuen Medikament eine 26–52-wöchige Doppelblindphase, in der aus ethischen Gründen nur die Responder der offenen Behandlung eingeschlossen werden und in der die Teilnehmer einer Behandlung mit dem Studienmedikament oder Placebo randomisiert zugeteilt werden. Hier wird geprüft, ob die Zahl der Rückfälle sich statistisch von Placebo unterscheidet.

In Placebo-kontrollierten Studien, bei denen die Studienteilnehmer ja über das Vorhandensein einer Placebobedingung aufgeklärt sind und dieser Bedingung zustimmen müssen, können die Ergebnisse durch Erwartungshaltungen beeinflusst werden: Tatsächlich vorhandene Unterschiede zwischen Placebo und Verum können dadurch verringert werden, dass mit Placebo behandelte Studienteilnehmer vermuten, das Verum zu erhalten, während mit Verum behandelte Teilnehmer vermuten können, das Placebo zu erhalten. So war die Chance, auf ein Antidepressivum zu respondieren, bei Studien, in denen ein Medikament mit einem Referenzpräparat verglichen wurde, 1,9-fach höher als bei Placebo-kontrollierten Studien (Rutherford et al., 2012).

Auch bei Medikamentenstudien kann der Verblindungseffekt eingeschränkt werden, wenn das Medikament vom Patienten oder Behandler aufgrund von überzufällig häufig identifiziert wird (Margraf et al., 1991).

2.3.4.7 Psychotherapeutische Behandlungen

Die Methodik von Wirksamkeitsuntersuchungen für nicht-pharmakologische Verfahren ist komplexer (Bandelow u. Broocks, 2002; Gerber et al., 2011). Hierbei ist die Auswahl der Vergleichsbedingung (Kontrollgruppe) relevant.

2.3.4.7.1 Kontrollgruppen

Wegen der zu erwartenden Effektunterschiede werden für diese Kontrollmethoden unterschiedliche Stichprobengrößen benötigt: In der Reihenfolge Warteliste, aktive Vergleichsgruppe und Referenzvergleich sinken die zu erwartenden Effektstärkenunterschiede und steigt gleichzeitig die Anzahl der benötigten Versuchspersonen pro Gruppe. Da keine einzelne Vergleichsbedingung allen Ansprüchen genügt, werden teilweise dreiarmlige oder auch vierarmige Studien vorgeschlagen.

2.3.4.7.1.1 Warteliste

Zur Kontrolle der Spontanremissionseffekte und der Tendenz zur Regression zum Mittelwert kann ein Therapieverfahren mit einer Wartelistenbedingung verglichen werden. Bei Angststörungen wurde in 70 % der Studien Psychotherapie mit einer Warteliste verglichen (Bandelow et al., 2015; Patterson et al., 2016). Allerdings sollte der Vergleich mit einer Warteliste nur der erste Schritt einer Validierung sein. Ein Vergleich mit einer Wartelistenkontrolle kann nur Aussagen darüber machen, ob eine Therapie besser wirkt als die Spontanheilung oder die Tendenz zur Regression zum Mittelwert, nicht aber, ob sie besser wirkt als der reine Aufmerksamkeitseffekt.

Die Resultate in einem Wartelistenvergleich können verzerrt werden, und zwar in die Richtung, dass der Unterschied zwischen der Kontrollbedingung und der aktiven Therapie künstlich erhöht oder erniedrigt wird – im Vergleich zum „wahren“ Unterschied zwischen einer Nichtbehandlung und der aktiven Bedingung, und zwar durch folgende Effekte:

- Auf die Patienten, die der Warteliste zugewiesen wurden, könnten negative demoralisierende Effekte einwirken (Nocebo-Effekt) (Hegerl et al., 2011; Klein, 1998), während diejenigen, die sofort mit der aktiven Therapie beginnen können, positiven Erwartungshaltungen unterworfen sein können. Ein Wartelistenpatient ist ja u. U. in einer schlechteren Lage als ein überhaupt nicht behandelter Patient – er hat ja zugesagt, mehrere Wochen keine Behandlungsmöglichkeit wahrzunehmen. Eine Metaanalyse ergab, dass Patienten in Wartelisten-Bedingungen tatsächlich signifikant weniger gebessert wurden als Patienten, die gar keine Behandlung erhielten (Furukawa et al., 2014).
- Eine Verblindung der Patienten ist nicht möglich, dadurch kann die aktive Therapie durch Erwartungseffekte überschätzt werden.
- Response Bias: Patienten in der Wartegruppe stehen unter dem Druck, ihr Leiden zu betonen – denn wenn sie am Ende der Warteperiode eine zu starke Besserung angeben würden, würde ja der Grund wegfallen, sie in die gewünschte Psychotherapiegruppe einzuschließen.
- Als Attrition Bias wird der Effekt bezeichnet, dass Patienten in Wartegruppen häufiger die Studie abbrechen. Daher müsste in solchen Studien eine Intent-To-Treat-Auswertung stattfinden; dies ist aber nur in 52,1% der Psychotherapiestudien bei Angststörungen der Fall (Bandelow et al., 2015).
- In einigen Studien war die Studiendauer in den aktiven Bedingungen (z.B. aus organisatorischen Gründen) deutlich länger als in der Warteliste, so dass Spontanheilungseffekte in der aktiven Bedingung stärker zum Tragen kommen konnten.

Es können aber auch Effekte zum Tragen kommen, die das Ergebnis in die andere Richtung verzerren (also die Unterschiede zwischen Warteliste und aktiver Bedingung künstlich verkleinern):

- Hoffnung auf Hilfe, da diejenigen, die der Warteliste zugewiesen wurden, nach der Wartezeit in die Behandlung aufgenommen werden
- Unspezifische positive Effekte in der Wartelistengruppe, z.B. durch Informationsvermittlung oder Aufmerksamkeit und Zuwendung beim regelmäßigen Monitoring
- Co-Intervention Bias (z.B. Patienten suchen sich, ohne den Studienleiter zu informieren, außerhalb der Studie andere Behandlungen).

Allerdings werden in Wartelistenstudien bei Angststörungen regelmäßig Vorher-Nachher-Effektstärken (Cohens d) von ca. 0.2 gefunden, was keiner wesentlichen Änderung entspricht, so dass diese letztgenannten Effekte offenbar kaum zum Tragen kommen (Bandelow et al., 2015).

2.3.4.7.1.2 Aktive Vergleichsgruppe

Um spezifische von unspezifischen Effekten abzugrenzen, werden aktive Vergleichsgruppen eingesetzt (auch psychologisches Placebo oder Aufmerksamkeitsplacebo genannt). Aktive Vergleichsgruppen haben das Ziel, bei den behandelten Patienten ein ähnliches Ausmaß von Therapiezufriedenheit und sozialer Unterstützung herzustellen. Dazu müssen die Interventionen glaubwürdig und das Therapiemodell plausibel sein. Es kommen Therapietechniken mit dokumentierter Wirksamkeit (z.B. nondirektive oder supportive Gespräche, Validierung), nicht aber die spezifischen Techniken der Hauptintervention zum Einsatz (siehe z.B. Beschreibung bei Beck et al., 1992; Smits u. Hofmann, 2009).

Es hat sich gezeigt, dass die Effektunterschiede zwischen einer aktiven Vergleichsgruppe und einer Warteliste erheblich größer sind als zwischen einer aktiven Behandlung und einer aktiven Vergleichsgruppe (Acarturk et al., 2009; Bandelow et al., 2015; Haby et al., 2006; Hofmann u. Smits, 2008; Krogsboll et al., 2009; Zhu et al., 2014). Viele Autoren argumentieren, dass ein Vergleich mit einer aktiven Vergleichsbedingung notwendig sei, um zu zeigen, dass die Wirkung einer Psychotherapie über unspezifische supportive Gespräche hinausgeht (Hofmann u. Smits, 2008; Klein, 2000; Nutt u. Sharpe, 2008; Quitkin, 1999; Quitkin et al., 2000).

Die Verwendung einer aktiven Vergleichsgruppe wird allerdings von anderen Autoren kritisch gesehen. Borkovec (2005) argumentiert, es sei sehr schwierig, eine echte psychologische Kontrollbedingung herzustellen. Ein Pillenplacebo übe einen psychologischen Effekt aus, ein Medikament dagegen einen pharmakologischen. In der Psychotherapie sei jede Veränderung auf psychologische Wirkungen zurückzuführen, also könne es gar keine inerte psychologische Kontrollprozedur geben. Weiterhin sei den meisten Therapeuten in einer Studie ja bekannt, dass eine der beiden Bedingungen ein Placebo sei; sie könnten daher einem Erwartungsbias unterliegen. Weiterhin sei es sehr schwer, eine Kontrollbedingung zu konstruieren, die bei den Klienten die gleiche Glaubwürdigkeit und Erwartungshaltung erzeugt wie die echte Therapie. Bei einer psychologischen Placebobedingung muss der Untersucher eine Bedingung durchführen, von der er genau weiß, dass sie im Grunde unwirksam sein soll. So könnten Interventionen als Kontrollbedingung durchgeführt werden, die nicht *a priori* als unwirksam angesehen werden können. Auch sei es kaum vertretbar, einen Patienten über eine längere Zeit mit einem Placebo zu behandeln.

Dagegen wird von manchen Autoren wiederum eingewendet, dass ein Teil dieser Argumente natürlich auch für ein Pillenplacebo gelten würden. Auch die Verabreichung eines Medikaments beinhaltet eine psychologische Komponente, da ja Medikamente oder eine Pillenplacebo auch von einem Arzt verordnet werden, der mit dem Patienten ein vertrauensvolles Gespräch führt. Auch seien psychologische-Placebo-Kontrollen ethisch weniger bedenklich als eine Warteliste, da die Patienten in diesen Gruppen im Gegensatz zur Warteliste wenigstens eine Teilbesserung erzielen.

2.3.4.7.1.3 „Treatment as usual“ (TAU)

Eine gelegentlich verwendete Kontrolltechnik ist ein Vergleich mit einer „Behandlung wie üblich (Treatment as usual; TAU)“. Diese Art von Vergleich ist schwer zu interpretieren, weil „Behandlung wie üblich“ willkürlich definiert werden kann – damit kann Versorgung mit niedriger Intensität oder Qualität (z.B. knapp zehnmütige Gespräche in monatlichen Abständen), die weder von den Behandlern noch von den Patienten als adäquat eingestuft werden, übliche Angebote im Versorgungssystem, oder auch häufige, intensive und lange Kontakte durch Experten für die jeweilige Störung gemeint sein, die sowohl aus der Patienten- wie aus der Behandlerperspektive eine optimale Therapie darstellen und so eigentlich als „*bona-fide*-Therapie“ (also eine Behandlungsform, die keine RCTs vorweisen kann, aber allgemein verwendet wird) klassifiziert werden könnten. Wenn Treatment as usual eine unzureichende Glaubwürdigkeit und Intensität hat, besteht die Gefahr ähnlicher systematischer Fehler wie bei Wartelistengruppen; wenn Treatment as usual aber die Qualität einer „*bona-fide*-Therapie“ hat, ist zur Identifikation von spezifischen Effekten der primär zu untersuchenden Therapieform eine sehr große Anzahl von Studienteilnehmern erforderlich, um einen signifikanten Unterschied zu entdecken (Freedland et al., 2011; Wampold et al., 1997).

2.3.4.7.1.4 Referenzvergleich

Schließlich sollte ein Therapieverfahren auch mit einem etablierten Verfahren verglichen werden, um auszuschließen, dass es signifikant schlechter wirkt als die herkömmliche Methode.

2.3.4.7.2 Verblindung

Patienten und Therapeuten können bei Psychotherapieuntersuchungen nicht verblindet werden. Zum Ausschluss von Allegiance und Expectancy Biases wäre eine Verblindung der Gruppenzuordnung wünschenswert. Es kann ein sogenannter „blinder Rater“ eingesetzt werden – das heißt, dass ein Untersucher sämtliche Probanden mit Hilfe von Fremdbeurteilungsskalen (z.B. HAMA) untersucht, ohne zu wissen, an welcher Therapiebedingung sie teilgenommen haben. Studien, in denen blinden Rater eingesetzt wurden, zeigten geringe Effektstärken als Studien, die keine blinden Rater einsetzten (Hrobjartsson et al., 2013). Die Patienten selbst können jedoch nicht verblindet werden, was besonders bei einem Wartelistenvergleich problematisch ist. Da wiederum die Fremdbeurteilungsskalen auch aufgrund von Aussagen der Probanden beruhen, muss bei der Beurteilung von Psychotherapiestudien die Möglichkeit eines Bias in Betracht gezogen werden. Selbstbeurteilungsskalen wie z.B. der BAI können nicht verblindet werden.

2.3.4.7.3 Manualisierung

Wenn eine Psychotherapiemethode untersucht wird, sollte die Therapie auf Manualen basieren, die es Therapeuten möglich macht, die Therapie in der Praxis ebenso nachzuvollziehen, wie sie in der Studie validiert wurde. In einer Studie, die manualisierte KVT mit einer KVT „wie üblich“ verglich, zeigte sich allerdings kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Hoyer et al., 2017).

2.3.4.7.4 Dismantling-Studien

In „Dismantling“-Studien werden einzelne Therapiekomponenten auf ihren Beitrag zur Effektivität einer Therapiemethode in einem Vergleich untersucht (z.B. einen KVT plus Atemtraining vs. KVT ohne Atemtraining).

2.3.4.7.5 Spezielle Probleme bei Internetinterventionen

In den letzten Jahren wurden vermehrt psychotherapeutische Interventionen, die über das Internet durchgeführt werden, untersucht. Sie verursachen deutlich weniger Kosten, da die Therapeuten keinen oder nur minimalen Kontakt (meist über E-Mail) mit den Patienten haben. Anfahrtswege entfallen, auch Wartezeiten entfallen bzw. sind deutlich kürzer als bei Therapien mit persönlichem Kontakt (Mühlberger et al., 2009).

Mit dem Inkrafttreten des Digitale-Versorgung-Gesetzes (DVG) am 9. Dezember 2019 wurde die digitalen Gesundheitsanwendungen in die Gesundheitsversorgung eingeführt (§§ 33a und 139e Fünftes Buch Sozialgesetzbuch). Damit haben Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung einen Anspruch auf eine Versorgung mit DiGA, die von Ärzten und Psychotherapeuten verordnet werden können und durch die Krankenkasse erstattet werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die DiGA ein Prüfverfahren beim BfArM erfolgreich durchlaufen haben und in einem neu zu schaffenden Verzeichnis erstattungsfähiger digitaler Gesundheitsanwendungen (DiGA-Verzeichnis) gelistet sind. In diesem Verzeichnis werden für Ärzte, Psychotherapeuten und Nutzer wesentliche Informationen zur DiGA zusammenfassend dargestellt. Auf diese Leistungen bezieht sich letztlich der wesentliche Teil der Studienevidenz, die dieser Empfehlung zugrunde liegt.

Bei der Bewertung von randomisierten Studien zu Internetinterventionen treten spezielle ethische methodologische und Probleme auf:

Ethische Probleme

- Suizidalität kann ohne Kontakt von Angesicht zu Angesicht nie sicher ausgeschlossen werden, da ein suizidaler Patient eher geneigt wäre, keine Suizidalität anzugeben, um nicht aus der Studie ausgeschlossen zu werden.
- Die Diagnosen werden in der Regel nicht von erfahrenen Ärzten oder psychologischen Psychotherapeuten im direkten Gespräch gestellt, sondern mithilfe von strukturierten Interviews per Telefon oder durch Onlineformulare. Die Telefoninterviews wurden in den meisten analysierten Studien nicht von Ärzten oder Psychologen, von speziell geschulten Studenten durchgeführt. Auch die „Therapeuten“, mit denen die Patienten per E-Mail minimalen Kontakt hatten, waren in der Mehrzahl Psychologiestudenten im letzten Studienjahr mit einer kurzen Einweisung in die KVT (z.B. eine Woche), aber auch zum Teil ausgebildeten Psychologen.
- Da Internetinterventionen manualisiert sind, ist es kaum möglich, auf individuelle Probleme außerhalb der Kernsymptomatik einzugehen.
- Rechtliche Fragen sind bisher ungeklärt, z.B.: Wer ist haftbar, wenn eine Fehldiagnose gestellt wird? Wie kann der Patient sicherstellen, dass er bei seinen E-Mail-Kontakten mit einem approbierten Arzt oder Psychologen verbunden ist? Kann die Behandlung von den Krankenkassen erstattet werden, wenn sie nicht von approbierten Arzt oder Psychologen betreut wird?

Methodologische Probleme

- Es ist fraglich, ob die Ergebnisse auf alle Patienten mit dieser Störung generalisiert werden können, da die Studien nur mit einer Subgruppe von Patienten durchgeführt werden, die im Umgang mit elektronischen Medien vertraut sind. Das Durchschnittsalter der Patienten ist in den Studien meist deutlich geringer als die Durchschnittswerte, die für die einzelnen Angststörungen in klinischen Studien ermittelt wurden (Bandelow u. Schuller, 2019).
- Die Probanden werden oft über Zeitungsannoncen rekrutiert und nicht über klinische Settings; so werden möglicherweise leichter kranke Personen eingeschlossen; die Baseline-Werte der Skalen sind geringer als bei anderen Therapiestudien.
- Als Kontrollgruppe können bei Internet-Studien nur eine Warteliste oder z.B. eine Web-basierte Information (Zwerenz et al., 2019) genommen werden, die nur eine Aussage über unspezifische, nicht aber über spezifische Effekte der Psychotherapie machen kann (zu den Problemen von Wartelisten-Vergleichen s.o.). Eine einem psychologischen Placebo gleichwertige Kontrollgruppe ist bei Internetstudien kaum zu realisieren.
- Wenn die Einschlusskriterien einen bestimmten Schweregrad erfordern, könnten Patienten geneigt sein, einen höheren als den tatsächlichen Wert anzugeben, um nicht ausgeschlossen zu werden.
- Die Besserung wird nur durch Selbstbeurteilungsfragebögen erhoben (zu der eingeschränkten Validität von Selbstbeurteilungsfragebögen siehe oben); daher kann es ein Bias durch Erwartungshaltungen geben.
- Wenn eine gleichzeitige Pharmakotherapie stattfindet, wird nach den Einschlusskriterien erwartet, dass diese stabil bleibt. Dies ist in einer Onlinestudie praktisch nicht zu kontrollieren.
- Internetinterventionen hatten in Studien sehr hohe Drop-out-Raten; dies beeinträchtigt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse. So betrugen die Abbruchraten zwischen 2 und 83 %, im Durchschnitt 31% (Kok et al., 2017; Melville et al., 2010).

Es sollten daher für digitale Gesundheitsanwendungen, bei denen den Patienten über das Internet Therapieprogramme durcharbeiten, wobei sie nur minimalen Therapeutenkontakt (E-Mail, Videotelefonie) haben, folgende Grundsätze gelten:

- Sie sollten ausschließlich zur Überbrückung bis zum Beginn einer persönlichen Therapie oder als therapiebegleitende Maßnahme angeboten werden.
- Das Programm muss unter der Supervision von approbierten Fachärzten und/oder Psychologen entwickelt worden sein.
- Der Therapiealgorithmus des Programms muss dem Vorgehen in den zugrundeliegenden randomisierten kontrollierten klinischen Studien zur Wirksamkeit entsprechen.
- Das Programm muss vom Bundesamt für Medizinprodukte geprüft und zertifiziert sein und im DiGA-Verzeichnis gelistet sein.

- Die Patienten müssen vor Beginn der Behandlung von einem Arzt oder Psychologen persönlich gesehen werden, um die Diagnose zu stellen und Gründe auszuschließen, die gegen eine reine Internetintervention sprechen, wie Suizidalität, Komorbidität mit Suchterkrankungen, Psychosen u.a. Kontraindikationen.
- Die Patienten müssen über mögliche Hilfsangebote beim Auftreten von Verschlechterungen der Symptomatik, Suizidalität u.a. informiert sein.
- Die Kontaktwege (E-mail, Video-Telefonie u.a.) müssen anspruchsvollen Datenschutzmaßnahmen genügen.

2.3.4.8 Effektstärken

Die in dieser Leitlinie dargestellten Evidenzen basieren in der Regel auf der Signifikanz von Mittelwertsunterschieden (bzw. in einzelnen Studien von Responseraten). Wenn eine signifikante Überlegenheit einer Behandlung gegenüber einer Kontrollbedingung festgestellt wird, sagt dies noch nichts über die Effektstärke oder klinische Relevanz des Unterschieds aus. Solche Aussagen können nur in Metaanalysen getroffen werden. Zum einen können „treated vs. control“-Effektstärken errechnet werden. Nach Cohen bedeutet ein Wert für die Effektstärkenunterschied zwischen Behandlung und Kontrolle von Cohens $d=0,2$ einen kleinen Effekt, $d=0,5$ einen mittleren und $d=0,8$ einen starken Effekt. Solche relativen Effektstärken hängen aber von den absoluten Effektstärken der Kontrollgruppe ab. So hat eine Wartelistenbedingung eine niedrige absolute Effektstärke, eine „aktive Kontrolle“ (psychologisches Placebo) oder ein Pillenplacebo dagegen eine höhere; die Unterschiede sind somit nicht vergleichbar. Zum anderen können absolute (prae-post-) Effektstärken berechnet werden (Unterschied zwischen Beginn und Ende der Behandlung). Diese sind in der Regel höher als treated vs. control-Effektstärken - in der Größenordnung von $d=1,0-3,0$ oder höher. Werden zum Beispiel medikamentöse mit psychotherapeutischen Behandlungen verglichen, ist dies wegen der unterschiedlichen Kontrollgruppen nur über prae-post-Effektstärken möglich.

2.3.4.8.1 Evidenz- und Empfehlungsgrade

Die in diesen Leitlinien verwendeten Evidenzkategorien werden in Tabelle 3 (S. 16) aufgelistet. Neben den in der Tabelle genannten Studiendesigns wurden bei der Vergabe der Evidenzgrade auch die Durchführungs- und Auswertungsqualität der Studien betrachtet. Bei hier identifizierten methodischen Mängeln wurde der Evidenzgrad gegenüber dem dem Design zugeordneten Ausgangswert abgewertet. Aufgrund der Evidenzkategorien wurden Empfehlungen ausgesprochen (Tabelle 4). Die Kategorien basieren nur auf der Wirksamkeit der Behandlungsmodalitäten, ohne Berücksichtigung ihrer Vor- und Nachteile, z.B. im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen und Wechselwirkungen der Medikamente. Die Empfehlungsgrade beziehen dagegen auch die übrigen Merkmale der Behandlungsmodalitäten ein.

2.3.4.8.2 Methodenkritische Aspekte

RCTs bilden nicht immer die klinische Wirklichkeit ab. In der Leitliniengruppe wurden daher folgende Aspekte kritisch diskutiert.

2.3.4.8.2.1 Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien gehören oft komorbide andere psychische Erkrankungen wie Suchterkrankungen, Psychosen, Persönlichkeitsstörungen u.a., so dass die gefundenen Ergebnisse oft nicht ohne weiteres auf die Gesamtheit der betroffenen Patienten übertragen werden können. Allerdings sind die Ausschlusskriterien in den meisten untersuchten Studien relativ einheitlich und schließen zum Beispiel depressive Komorbiditäten nicht aus, sofern nicht die Diagnose einer Depression überwiegt; das gleiche gilt in der Regel für komorbide andere Angsterkrankungen. Zu den Ausschlusskriterien klinischer Studien gehört in der Regel aus ethischen und rechtlichen Gründen auch Suizidalität. Auch schwerwiegende körperliche Erkrankungen werden in der Regel ausgeschlossen. So wurden nach einer Analyse in Medikamentenstudien zur generalisierten Angststörung 82% und in den Psychotherapiestudien 83% der behandlingssuchenden GAD-Patienten ausgeschlossen (Hoertel et al., 2012), meist wegen gleichzeitig bestehender Depressionen. In einer Metaanalyse zu Psychotherapien ergab sich, dass, je strenger die Ausschlusskriterien waren, desto höher ist die nachgewiesene Wirksamkeit der Behandlungsform in einer Studie war (Westen u. Morrison, 2001).

2.3.4.8.2.2 Randomisierung

Die Randomisierung wird von manchen Autoren im Bereich der Psychotherapie kritisch gesehen, z.B. habe die „Passung“ (gemeint ist die vertrauensvolle Beziehung zwischen Patient und Therapeut) sowie die Präferenz des Patienten für eine bestimmte Therapierichtung in der klinischen Realität Bedeutung. Auch könne die bei RCTs notwendige Bereitschaft von Patienten, sich einer Behandlungsform oder einer Placebobehandlung per Zufall zuweisen zu lassen, zu Erwartungseffekten und einem Selektionseffekt führen und damit die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag beeinträchtigen.

2.3.4.8.2.3 Studiendauer

RCTs mit Psychotherapie werden in der Regel über einen begrenzten Zeitraum (in der Regel 12–24 Sitzungen) durchgeführt; Gründe hierfür sind die hohen Kosten und die als Funktion der Studiendauer ansteigende drop-out-Rate, die die statistische Auswertbarkeit und die Validität beeinträchtigen kann. Insofern bilden RCTs nicht immer die klinische Realität ab, da in der

Versorgungsrealität längere Therapien üblich sind. Allerdings ergab eine Metaanalyse, dass nach durchschnittlich 26 Sitzungen etwa 75% der symptomatischen Besserung erreicht sind. Danach verlangsamt sich der Zuwachs des Therapieeffekts; so sind nach 52 Stunden etwa 85% erreicht (Howard et al., 1986).

Auch viele Kurzzeit-Medikamentenstudien haben eine begrenzte Studiendauer (meist 4–16 Wochen) und damit nur begrenzte Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität. Langzeitstudien sowie Studien zur medikamentösen Erhaltungstherapie bei Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, wurden hingegen über 6–24 Monate durchgeführt.

2.3.4.8.2.4 Aktive Kontrollbedingungen

In der Leitliniengruppe gab es keinen ausreichenden Konsens über die Notwendigkeit eines psychologischen Placebos (aktive Kontrollbedingung) zum Wirknachweis von Psychotherapien.

2.3.4.8.2.5 Fallserien und „Versorgungsstudien“

Es wurde argumentiert, dass auch Fallserien und „Versorgungsstudien“ in die Bewertung des Gesamtnutzens einzelner Psychotherapieverfahren einbezogen werden sollten, wenn RCTs fehlen. Allerdings ergab sich in dieser Leitlinie diese Notwendigkeit wegen des Vorhandenseins kontrollierter Studien nicht.

2.3.4.8.2.6 RCTs in der Psychotherapieforschung

In der Konsensgruppe bestand Übereinstimmung darüber, dass es in der Psychotherapieforschung im Vergleich zur Psychopharmakaforschung aufwändiger sein kann, valide RCTs zu konzipieren und durchzuführen (z. B. Finanzierung, Randomisierung, Gewinnung angemessen ausgebildeter und supervidierter Therapeuten in einem nicht primär verfügbaren Therapieverfahren, größere Bedeutung von Kontextfaktoren, lange Beobachtungsdauer). Allerdings muss bei Vorliegen von wenigen Studien, kleinen Stichproben und methodischen Mängeln die geringere Reliabilität der Aussagen zur Wirksamkeit eines Verfahrens berücksichtigt werden. Aus der Tatsache, dass für eine Behandlungsform (v. a. im Bereich der Psychotherapie) zu wenig Evidenz existiert, kann nicht abgeleitet werden, dass diese Therapieform nicht wirksam sei („absence of evidence is not evidence of absence“). Für eine Empfehlung im Rahmen dieser Leitlinie ist allerdings eine positive Evidenz der Wirksamkeit notwendig.

2.3.4.8.2.7 Efficacy vs. Effectiveness

Zwar ist unbestritten, dass RCTs in der Regel zu den reliabelsten Aussagen hinsichtlich der Wirksamkeit (efficacy) von Therapieverfahren führen, die Aussagekraft der so gewonnenen Zusammenhänge für die klinische Versorgung (effectiveness) wird aber kritisch gesehen.

2.3.4.8.2.8 Allegiance Bias

Bei industriegesponsorten Medikamentenstudien wurde einen Allegiance Bias in der Richtung beobachtet, dass häufiger ein Unterschied gegenüber Placebo gefunden wird, wenn ein finanzieller Interessenkonflikt berichtet wird (Perlis et al., 2005). Daher sollten bei der Beurteilung der Wirkung von Medikamenten nicht nur diejenigen Studien einbezogen werden, in denen das Medikament der Sponsorfirma verwendet wird, sondern auch diejenigen, in denen ein Konkurrenzhersteller das Medikament als Referenzpräparat genommen hat. Auch für Psychotherapiestudien wurden Allegiance Biases berichtet (Munder et al., 2013).

2.3.4.8.2.9 Publication bias und Studienregister

Häufig werden Studien nicht publiziert, die ein negatives Ergebnis hatten (Publication Bias). In Metaanalysen kann ein Publication Bias durch verschiedene Verfahren wie Funnel Plots, Duval & Tweedie's Trim and Fill Method, Orwin's Fail Safe N o.a. zwar nahegelegt, aber nicht bewiesen werden. Durch solche Methoden wird hauptsächlich nur ein Effekt aufgedeckt, der dadurch entsteht, dass oft die kleineren Studien bei einem negativen Ergebnis nicht publiziert werden, da bei Autoren, Gutachtern und Herausgebern Zurückhaltung besteht, wenn eine kleine Studie keinen signifikanten Unterschied zeigt (Cuijpers et al., 2010; Sterne et al., 2000). Es wurde aber gezeigt, dass auch größere negative Studien nicht publiziert wurden (Kirsch et al., 2008; Turner et al., 2008). Daher setzt es sich in den letzten Jahren durch, dass geplante klinische Studien *a priori* registriert werden, z.B. bei clinicaltrials.gov des National Institute of Health oder beim Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS; drks-neu.uniklinik-freiburg.de), so dass nachvollziehbar ist, welche Studien durchgeführt und nicht publiziert wurden. Für Medikamente ist eine solche Registrierung durch die FDA seit 1997 vorgeschrieben; bei Publikationen ist die entsprechende Registrierung anzugeben. Eine *a-priori*-Registrierung hat sich in den letzten Jahren auch für psychotherapeutische Studien zunehmend durchgesetzt. Idealerweise wird die Literaturrecherche durch Suchen nach unpublizierten Daten ergänzt, z.B. in Studienregistern (Doshi et al., 2013). Eine solche Recherche wurde für diese Leitlinie nicht durchgeführt. Es wurden aber auch trotz der Registrierung 29% der größeren Studien nicht publiziert (32% bei industriegesponsorten Studien, 18% bei nicht-industriegesponsorten) (Jones et al., 2013). Es ist also weiterhin davon auszugehen, dass bei Pharmaka- wie für Psychotherapiestudien Publikationsbiases vorliegen.

2.3.5 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Sofern die Evidenzlage keine eindeutigen Bewertungen zuließ, wurde im Leitliniengremium abgestimmt. Die Empfehlungen der Leitlinie einschließlich ihrer Stärke (Empfehlungsgrade) wurden im Rahmen eines strukturierten Konsensusverfahrens

(nominaler Gruppenprozess, NGP) mit der Leitliniengruppe unter Moderation einer zertifizierten AWMF-Leitlinienberaterin diskutiert und verabschiedet. Der Ablauf des NGP erfolgte in mehreren Schritten:

- Vorstellung der zu konsentierenden Empfehlung, Hintergrundinformationen zur Evidenz, Gelegenheit zu Rückfragen aus dem Plenum
- Stillarbeitsphase: Notiz von Stellungnahmen/begründeten Alternativvorschlägen
- Registrierung der Stellungnahmen im Einzel-Umlaufverfahren durch den Moderator
- Klarstellung und Begründung alternativer Vorschläge
- Vorherabstimmung über Erstentwurf und alle Alternativen
- Feststellung von Diskussionspunkten und Dissens
- Debattieren und Diskutieren
- Endgültige Abstimmung.

Mitglieder, die Interessenkonflikte bezüglich einer Therapieform anzugeben hatten, wurden aus den Abstimmungen zu dieser Therapieform ausgeschlossen.

Die strukturierte Konsensfindung im Rahmen der vorliegenden Aktualisierung der Leitlinie erfolgte unter Anwendung der Delphi-Technik mit mehrstufiger, schriftlicher Befragung der Leitliniengruppe. Die Konsensstärke wurde definiert: >75% Konsens, > 95% starker Konsens.

Der Ablauf gestaltete sich wie folgt:

2.3.5.1 Konstituierende Sitzung (Aufakttreffen)

Am 27.03.2019 fand das Aufakttreffen zur Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Behandlung von Angststörungen in Mainz statt. Im Rahmen dieser Veranstaltung wurde das Ablaufprocedere der Leitlinienaktualisierung besprochen. Darauf aufbauend wurde die Zusammensetzung der Steuerungsgruppe beschlossen sowie Aufgaben für verschiedene Arbeitsgruppen verteilt.

Als verantwortlich für die Aktualisierung der Evidenz wurden zum einen Prof. Dr. Borwin Bandelow (Literaturrecherche) und zum anderen PD Dr. Jörg Wiltink und Dr. Antonia M. Werner (Referenzleitlinienrecherche und -bewertung) bestimmt.

2.3.5.2 Erste Delphi-Runde

Die Teilnehmer:innen (Mitglieder der Leitliniengruppe, d.h. Mandatsträger:innen der Fachgesellschaften und Organisationen) erhielten Informationen mit

- einer Übersicht aller Teilnehmer:innen,
- dem Entwurf des Gesamtmanuskripts inklusive aktualisierter Evidenz,
- einer Übersicht der vorgeschlagenen Änderungen im Vergleich zur Vorgängerversion der Leitlinie
- einer Übersicht neuer Empfehlungen.

Auf dieser Grundlage wurde durch die Teilnehmer:innen mittels eines strukturierten Fragebogens abgestimmt über

- bisherige Empfehlungen, die sich nicht geändert hatten (en bloc – aber mit der Option, in begründeten Fällen eine neue Abstimmung zu beantragen)
- geänderte/neue Empfehlungen (en detail)
- Hintergrundtexte zu den Empfehlungen

Alle Mandatsträger:innen wurden zur Abstimmung aufgerufen. Voraussetzung für die Stimmabgabe war die Offenlage von Interessenkonflikten. Bestanden zu einer Empfehlung moderate Interessenkonflikte, musste sich bei Abstimmungen, die diese Empfehlung betraf, der Stimme enthalten werden.

2.3.5.3 Zweite Delphi-Runde

In Vorbereitung auf die zweite Delphi-Runde wurden die abgegebenen Stimmen ausgezählt. Koordination und Steuerungsgruppe identifizierten entsprechende Empfehlungen, bei denen noch kein Konsens (<75%) erzielt werden konnte. Anmerkungen zu den Hintergrundtexten der Leitlinien wurden durch Prof. Dr. Borwin Bandelow (Textredaktion) eingearbeitet.

Die Beteiligten erhielten per E-Mail die Einladung zur virtuellen Konsensuskonferenz, bei der die Ergebnisse der ersten Delphi-Runde zum Zwecke der der Rückspiegelung der Ergebnisse (Konsensstärke) präsentiert wurden. Außerdem wurde der aktuelle Leitlinientext verschickt.

Die Befragung der Teilnehmer:innen erfolgte mittels eines strukturierten Fragebogens

- zu begründeten Abstimmungsanträgen bisheriger Empfehlungen
- zu geänderten bzw. neuen Empfehlungen, für die in der ersten Runde kein Konsens erzielt werden konnte
- zu begründeten Anträgen in Bezug auf Hintergrundtexte

- mit Gelegenheit zur Beantragung von begründeten Sondervoten

Die Abstimmung wurde im Rahmen der virtuellen Konsensuskonferenz am 28.10.2020 unter Moderation von Prof. Dr. Ina B. Kopp durchgeführt und ausgewertet. Nach der zweiten Delphi-Runde konnte für alle Empfehlungen Konsens (>75%) oder starker Konsens (> 95%) erreicht werden. Anträge auf Sondervoten wurden nicht eingereicht.

2.4 Redaktionelle Unabhängigkeit

2.4.1 Finanzierung der Leitlinie

Die Version 1 der Leitlinie wurde von der DGPPN mit 60 000 € für computergestützte Literaturrecherchen gefördert. Die Version 2 der Leitlinie wurde nicht finanziell gefördert.

2.4.2 Darlegung von und Umgang mit möglichen Interessenkonflikten

Die Leitlinie wurde von Personen erstellt, die zum Teil Interessenkonflikte offenzulegen haben. Der Umgang mit Interessenkonflikten wird im Abschnitt 8.11 (S. 282) erläutert.

2.5 Verbreitung und Implementierung

2.5.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Folgende Maßnahmen sind geplant, um die Umsetzung der Leitlinienempfehlungen zu verbessern:

- Veröffentlichung der Leitlinie im Internet (Webseite: www.awmf.org/leitlinien.html)
- Pressekonferenz
- Veröffentlichungen in Fachzeitschriften
- Erstellen einer Patientenversion
- Bereitstellung von Materialien wie Foliensätze für Fortbildungen in Qualitätszirkeln

2.5.2 Diskussion möglicher organisatorischer und/oder finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen

Mögliche organisatorische oder finanzielle Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen ergeben sich durch die Kosten der Therapieverfahren sowie durch Wartezeiten auf Psychotherapieplätze (5.1.1.6, S. 62).

2.5.3 Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

Die Leitlinie existiert als Langfassung (dieses Dokument), Kurzfassung (in diesem Dokument S. 12ff (siehe auch Tabelle 1, S. 8) und als Patientenversion (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-028.html)

2.6 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

2.6.1 Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Implementierung

Version 1: Datum der Implementierung: 15.4.2014

Version 2: Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung: 10.12.2020

2.6.2 Aktualisierungsverfahren

Die Version 2 soll 5 Jahre nach ihrer Implementierung erneut aktualisiert werden.

3 Hintergrund: Angststörungen

3.1 Grundlagen

3.1.1 Begriff der Angst

Angst bezeichnet eine Reaktion auf Gefahrenreize, die sich in körperlichen Reaktionen wie Herzrasen, Schwitzen und anderen Symptomen sowie in psychischen Symptomen wie Unwohlsein oder Unruhe zeigt, wobei der Betroffene versucht, die Gefahrenquelle auszuschalten oder ihr zu entkommen. Angst vor realen Bedrohungen ist sinnvoll, denn die körperlichen Ausdrucksformen der Angst sollen den Körper auf eine Kampf- oder Fluchtreaktion vorbereiten, während die psychischen Ausdrucksformen das Individuum schützen, indem Gefahrensituationen vermieden oder mit erhöhter Vigilanz durchstanden werden. Bei pathologischer Angst kommt es zu übertriebenen, unrealistischen oder auch grundlosen Reaktionen (Hofmann et al., 2009). Trotz ausgearbeiteter Klassifikationskriterien ist es nicht einfach, eine genaue Grenze zwischen angemessener und pathologischer Angst zu ziehen.

3.1.2 Störungsbilder

Die Angsterkrankungen werden nach der International Classification of Diseases, Tenth Revision ICD-10 (WHO, 1991) eingeteilt (Abschnitt 4.4, S. 57).

3.1.3 Prävalenz

Angststörungen sind die häufigsten psychischen Erkrankungen (Kessler et al., 2005a). Das Risiko, im Laufe des Lebens an einer der Angststörungen zu erkranken (Lebenszeitprävalenz), liegt nach internationalen Studien zwischen 14 und 29% (Kessler et al., 2005a; Somers et al., 2006). Für Deutschland wurde in der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ für alle Angststörungen eine 12-Monatsprävalenz von 15,3 % der Bevölkerung errechnet (Jacobi et al., 2014) (Tabelle 17). Auch im Bundesgesundheitsurvey von 1998 (Jacobi et al., 2004) und im europäischen Ausland (Wittchen u. Jacobi, 2005) fanden sich vergleichbare Prävalenzraten.

Es gibt keine belastbare Evidenz für einen Anstieg der Häufigkeit von Angststörungen; eine deutliche Zu- oder Abnahme konnte in der Replikation einer großen US-Studie (National Comorbidity Survey – Replication; NCS) für zwei Zeiträume (1990–1992 und 2001–2003) – wie auch bei anderen psychischen Störungen – nicht gezeigt werden (Kessler et al., 2005b; Kessler et al., 1994).

Frauen erkranken deutlich häufiger als Männer an Angststörungen (Tabelle 17).

In der Altersgruppe von 18–34 ist die 12-Monatsprävalenz am höchsten, gefolgt von der Gruppe 35–49.

Eine systematische Untersuchung von Patienten mit psychischen Erkrankungen in klinischen Studien ergab, dass das mittlere Alter bei Panikstörung/Agoraphobie 37,2 Jahre, bei generalisierter Angststörung 40,7 Jahre und bei sozialer Phobie 35,2 Jahre beträgt. Es ist davon auszugehen, dass sich Patienten zur Teilnahme an einer klinischen Studie melden, wenn der Schweregrad am höchsten ist (Bandelow u. Schuller, 2019).

Tabelle 17. 12-Monats-Prävalenz von Angststörungen (nach M-CIDI/DSM-IV TR) in der Bevölkerung, gewichtete Daten, Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland, Robert-Koch-Institut (DEGS1-MOH; N=5318) (Jacobi et al., 2014)

	Gesamt	Männer	Frauen	Altersgruppe			
				18–34	35–49	50–64	65–79
Irgendeine Angststörung (F40, F41)	15,3	9,3	21,3	18,0	16,2	15,3	11,0
Panikstörung mit/ohne Agoraphobie	2,0	1,2	2,8	1,5	2,9	2,5	0,8
Agoraphobie	4,0	2,3	5,6	4,1	4,1	4,1	3,5
Soziale Phobie	2,7	1,9	3,6	4,6	3,1	2,1	0,7
Generalisierte Angststörung	2,2	1,5	2,9	3,3	2,0	2,3	1,3
Spezifische Phobie	10,3	5,1	15,4	12,3	9,5	10,8	8,3

3.1.4 Komorbide psychische Störungen

Bei Angststörungen besteht vor allem ein erhöhtes Risiko für Komorbidität mit anderen Angststörungen, Depressionen, somatoformen Störungen und Suchterkrankungen (Tabelle 18). Außerdem können sie mit Persönlichkeitsstörungen zusammen auftreten (Flick et al., 1993; Pollack et al., 1992).

Angsterkrankungen sind mit einem erhöhten Suizidrisiko verbunden (Harris u. Barraclough, 1997). Während in manchen Untersuchungen das Suizidrisiko nur bei gleichzeitig bestehender Depression, Suchterkrankung und Persönlichkeitsstörung erhöht war (Henriksson et al., 1996; Lepine et al., 1993), sehen andere Autoren eine Angststörung als unabhängigen Risikofaktor an (Johnson et al., 1990; Sareen et al., 2005; Weissman et al., 1989).

Tabelle 18. Psychische Komorbidität bei Angststörungen; 12-Monats-Prävalenz (Jacobi et al., 2004)

Art der Angststörung	Irgendeine psychische Störung ¹	Depressive Störungen (ICD-10: F32-34)	Somatoforme Störungen (ICD-10: F45)	Zwangsstörungen (ICD-10: F42)	Alkoholabhängigkeit (ICD-10: F10.2)	Essstörungen (ICD-10: F50)
Generalisierte Angststörung	93,6	78,9	48,1	10,0	5,5%	2,5
Panikstörung (mit/ ohne Agoraphobie)	88,3	56,7	37,1	7,3	11,1%	1,4
Soziale Phobie	87,8	65,3	31,3	11,5	10,3%	0,0
Agoraphobie (ohne Panikstörung)	79,5	42,9	36,4	3,0	7,1%	0,0
Spezifische Phobie	61,5	31,7	25,1	2,7	5,9%	0,5
Angststörung NNB	58,6	31,6	21,3	2,4	1,9%	0,0
Irgendeine Angststörung*	62,1	36,7	26,3	5,0	5,6%	0,9
Keine reine DSM- oder ICD-definierte Angststörung	4,0	7,8	8,5	0,0	3,9%	0,3

3.1.5 Inanspruchnahme medizinischer Leistungen

3.1.5.1 Ambulante psychiatrische/psychosomatische/psychotherapeutische Versorgung

Obwohl Angsterkrankungen vielfach nicht spezifisch behandelt werden, führen sie zu einer starken Inanspruchnahme von Gesundheitsdiensten (Klerman et al., 1991; Wang et al., 2007). Als erster Ansprechpartner bei Angststörungen dient häufig die hausärztliche Praxis (Maier et al., 1996).

Da es zu dem Symptombild der Angststörungen, vor allem der Panikstörung und der generalisierten Angststörung, gehört, dass die Betroffenen das Vorliegen einer organischen Gesundheitsstörung vermuten, lassen sie sich oft entsprechend bei Hausärzten und Fachärzten verschiedener Disziplinen untersuchen. So stellen sich Patienten mit einer Panikstörung bei Hausärzten oft mit somatischen Beschwerden wie kardialen (Tachykardie, Brustschmerz), gastrointestinalen (Oberbauchbeschwerden, Reizdarmsyndrom) oder neurologischen Symptomen (Kopfschmerzen, Schwindel, Ohnmachtsgefühl) vor (Katon et al., 1992).

Laut dem Bundesgesundheitsurvey (Wittchen u. Jacobi, 2001), bei dem eine Bevölkerungsstichprobe befragt wurde, sind bei Angststörungen die Behandlungsquoten im Vergleich zu anderen psychischen Störungen besonders hoch (z.B. 70% bei Panikstörung/Agoraphobie im Vergleich zu 36% bei allen Störungen). Psychische Erkrankungen werden nach dieser Umfrage zu 32% von Psychiatern bzw. Nervenärzten, zu 27% von psychologischen Psychotherapeuten, zu 17% von ärztlichen Psychotherapeuten, zu 14% ausschließlich von Hausärzten, zu 8% von psychiatrischen/psychotherapeutischen Ambulanzen und zu 34% von anderen Einrichtungen/Personen behandelt.

Nach einem Gutachten zur ambulanten psychosomatischen/psychotherapeutischen Versorgung in der kassenärztlichen Versorgung in Deutschland (Kruse u. Herzog, 2012) finden sich unter den 20 häufigsten Diagnosen folgende Angststörungen bei den verschiedenen Behandlergruppen (in Prozent von den durch diese Fachgruppe behandelten Patienten). Die Fachgruppen wurden in absteigender Reihenfolge hinsichtlich der Anzahl der durch diese Gruppe behandelten Patienten geordnet.

- Fachärzte für Neurologie und Psychiatrie (Nervenärzte; 4,2 Mio. Fälle): Angst und depressive Störung, gemischt (5,1%), generalisierte Angststörung (2,6%)

- Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie (2,6 Mio. Fälle): Angst und depressive Störung, gemischt (6,6%), generalisierte Angststörung (3,6%), Panikstörung (3,6%)
- Psychologische Psychotherapeuten (2,5 Mio. Fälle): Angst und depressive Störung, gemischt (5,9%), Panikstörung (4,2 %); generalisierte Angststörung (2,5%)
- Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (0,4 Mio. Fälle): Angst und depressive Störung, gemischt (7,2%), generalisierte Angststörung (2,5%)
- Ausschließlich psychotherapeutisch tätige Ärzte mit Zusatzbezeichnung Psychotherapie (0,4 Mio. Fälle): Angst und depressive Störung, gemischt (6,7%), Panikstörung (4,4 %); generalisierte Angststörung (2,3%).

Diese gemeldete Inanspruchnahme von Gesundheitsdiensten weicht deutlich von den Prävalenzraten in epidemiologischen Studien ab. So melden sich Patienten mit einer spezifischen Phobie, obwohl dies die häufigste Angststörung ist, selten zu einer Behandlung. Auch die zweithäufigste Angststörung, die soziale Phobie, taucht nicht unter den häufig behandelten Diagnosen auf. Häufig wurde die „Angst und depressive Störung, gemischt“ gemeldet. Da dies aber eine Störung ist, bei der Patienten nach ICD-10 weder die Kriterien einer Angststörung noch einer Depression erfüllen (sondern in beiden Fällen unter der Kriterienschwelle bleiben), stellt sich die Frage, ob die den Krankenkassen gemeldeten Diagnosen in allen Fällen ICD-10-konform gestellt wurden.

3.1.5.2 Stationäre Behandlung

In einer aktuellen Erhebung an 37052 konsekutiven Patienten in stationärer psychosomatisch-psychotherapeutischer Behandlung aus 14 Fachkliniken in Bayern erhielten 5022 (13,6%) die Erstdiagnose einer Angststörung. Von diesen hatten 23,6% eine Panikstörung, 13,7% eine generalisierte Angststörung, 13,3% eine Agoraphobie, meist kombiniert mit einer Panikstörung (11,7%), 6,1% eine soziale Phobie, 1,6% eine spezifische Phobie, 15,5% eine andere Angststörung und 1,4% Angst und depressive Störung gemischt. An komorbiden Erkrankungen fanden sich: Depression (47,4%), Persönlichkeitsstörung (20,1%), somatoforme Störungen (17,8%), Substanzmissbrauch (15,1%), Essstörungen (12,3%) und komorbide Angststörung (9,8%) (Beutel et al., 2010).

3.1.6 Nichterkennung von Angststörungen in der Primärversorgung

Angststörungen werden in der Primärversorgung häufig nicht erkannt bzw. selbst bei korrekter Diagnose nicht adäquat behandelt (Ormel et al., 1991; Sartorius et al., 1996; Wittchen et al., 2002). Oft vergeht ein langer Zeitraum bis zur Diagnosestellung und zum Beginn einer fachgerechten Behandlung. Dies liegt nicht nur an der unzureichenden Diagnostik durch die Primärversorger, sondern auch daran, dass Patienten mit Angststörungen oft eine internistische Erkrankung als Ursache ihrer Symptome annehmen. Patienten mit GAD suchten am zweithäufigsten nach dem Hausarzt einen Facharzt für Gastroenterologie, deutlich seltener dagegen einen Psychiater auf (Kennedy u. Schwab, 1997). Häufig wird auch eine GAD als Depression fehldiagnostiziert (Nisenson et al., 1998). Allerdings sind all diese Studien bereits älter, so dass es möglich ist, dass heute die Erkennungsraten besser sind.

Zurzeit ist keine Evidenz über erfolgte Veränderungen in der Primärversorgung verfügbar. Es wurden jedoch Anstrengungen unternommen wie zum Beispiel die Praxisempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin zum Umgang mit Patientinnen und Patienten mit Angst (DEGAM, 2016), solche Veränderungen herbeizuführen. Eine positive Wirkung ist auch von der Weiterbildung Psychosomatische Grundversorgung zu erwarten.

Patienten mit einer sozialen Angststörung melden sich sehr selten zur Behandlung, und wenn sie wegen psychischer Probleme vorstellig werden, vermeiden sie es oft, über das Kernproblem, nämlich das verminderte Selbstbewusstsein, zu reden, so dass der Behandler nur bei näherem Nachfragen die Störung diagnostizieren kann (Davidson et al., 1993a).

3.1.7 Stigmatisierung von Angstpatienten

Patienten mit Angststörungen sind wie andere psychisch Erkrankte Vorurteilen ausgesetzt; so wurden Panikpatienten in der Bevölkerung als unberechenbar (50%) oder gefährlich (26%) angesehen (Crisp et al., 2000). Die Ansichten der Bevölkerung über Therapiemöglichkeiten für Angststörungen werden von überkommenen Vorstellungen geprägt (Angermeyer et al., 1993).

3.2 Ätiopathogenese und Risikofaktoren

Angststörungen werden multifaktoriell verursacht. Es existieren mehrere Hypothesen zu ihrer Entstehung.

3.2.1 Der natürliche Anteil der Furcht

Pathologische Angst ist eine unrealistische oder übersensitive Reaktion, die aber meist eine natürliche Basis hat. Furcht vor realen Gefahren wie Verletzung oder dem Verlust eines Kindes sind sinnvoll und sollen unser Überleben sichern. Sie sind in der Regel nicht Gegenstand einer Angsterkrankung – mit Ausnahme der generalisierten Angststörung, die mit einer übertriebenen Ausprägung der Realangst einhergeht (ein Beispiel ist die übergroße Besorgnis einer Mutter um ihr Kind).

Aber auch die unrealistischen Ängste bei den Phobien (wie Angst vor Mäusen oder heimischen Spinnen) gehen auf eine natürliche Reaktion zurück. Entwicklungsgeschichtlich war die Furcht vor Schlangen, Spinnen, Wölfen, Raubkatzen und anderen gefährlichen Tieren ein Überlebensvorteil, und so sind die spezifischen Phobien als übertriebene Ausprägungen der angeborenen Urängste zu interpretieren (LeDoux, 2003; Mineka u. Ohman, 2002). Manche Objekte der spezifischen Phobien sind heute noch gefährlich, wie tiefes Wasser oder Gewitter, andere sind ungefährlich, wie Spinnen in Deutschland. Bei einer sozialen Phobie scheint es sich um eine übertriebene Ausprägung der natürlichen sozialen Zurückhaltung zu handeln, die zum sozialen Miteinander notwendig ist. Bei der Panikstörung/Agoraphobie muss man komplexere Vorgänge annehmen, wie gesteigerte Reaktionen auf körperliche Warnsignale, die zur Annahme einer bedrohlichen körperlichen Erkrankung führt.

Warum nun diese natürlichen Warnmechanismen sich bei manchen Menschen in pathologischer, übertriebener Angst manifestieren, ist noch nicht ausreichend geklärt; es werden verschiedene Auslöser und Risikofaktoren diskutiert (Alpers et al., 2006).

3.2.2 Psychosoziale Faktoren

Bei Patienten mit einer Panikstörung sind Kindheitstraumata wie Tod des Vaters, Trennung von den Eltern, Krankheit in der Kindheit, Alkoholmissbrauch in der Familie, sexueller Missbrauch und andere Belastungsfaktoren häufiger als bei Kontrollpersonen (Bandelow et al., 2002a; David et al., 1995; Faravelli et al., 1985; Horesh et al., 1997; Stein et al., 1996). Bei der sozialen Phobie waren die Einflüsse traumatischer Kindheitserfahrungen weniger deutlich (Bandelow et al., 2004b; Safren et al., 2002).

Nicht nur Kindheitstraumata, sondern auch aktuelle Belastungen sind mit einer höheren Häufigkeit von Angsterkrankungen assoziiert. Bei getrennten, geschiedenen und verwitweten Personen sind Angststörungen häufiger als bei Verheirateten (Jacobi et al., 2004). Bei Patienten mit einer Panikstörung waren in den letzten 12 Monaten vor der ersten Panikattacke signifikant mehr belastende Lebensereignisse festgestellt worden als bei Kontrollpersonen (Faravelli, 1985).

Potenziell todbringende Krankheiten wie die koronare Herzerkrankung oder Neoplasien erzeugen reale Angst. Allerdings hat Angst bei diesen Erkrankungen natürlich auch eine wichtige Funktion, nämlich Motivation für die Durchführung von Diagnostik und Therapiemaßnahmen, für gesundheitsbewußteres Verhalten und die Änderung des Lebensstiles. Diese typische Reaktion ist aber nicht zu den Angststörungen zu rechnen, sondern, wenn sie mit einer deutlichen Beeinträchtigung des Betroffenen einhergeht, zu den Anpassungsstörungen.

Arbeitsbezogene Ängste sind spezifische, auf den Gegenstand „Arbeit“ bzw. „Arbeitsplatz“ bezogene Ängste. Sie manifestieren sich als Sorgenängste, phobische Ängste, Insuffizienzängste oder krankheitsbezogene Ängste. Insbesondere die Arbeitsplatzphobie bringt besondere sozialmedizinische Negativkonsequenzen für die Betroffenen mit sich, da arbeitsbezogenes Vermeidungsverhalten oft zu Langzeitarbeitsunfähigkeit führt (Muschalla, 2021).

3.2.3 Geschlecht und Gender

Frauen leiden doppelt so häufig unter Angststörungen wie Männer; dies zeigt sich über alle Kulturen hinweg (Bandelow u. Michaelis, 2015; Bandelow u. Schuller, 2020).

Ursachenmodelle für diesen Unterschied sind vielfältig (Beutel et al., 2019; Burghardt et al., 2020; Holzinger et al., 2012):

- *Biologische Erklärungsfaktoren* umfassen u.a. genetische Dispositionen sowie auch physiologische und hormonelle Regulationsmechanismen. Hormonelle Umstellungen können insbesondere bei Frauen einen Einfluss auf Affekte haben. Zahlreiche geschlechtsspezifische Einflüsse auf die Neurobiologie der Angststörungen wurden untersucht; allerdings gibt es noch kein ausreichend begründetes neurobiologisches Modell für den Zusammenhang (Bandelow u. Domschke, 2015). In zahlreichen Untersuchungen wurde versucht, genetische Hintergründe für das häufigere Auftreten von Angst bei Frauen zu finden; so konnten z.B. ein geschlechtsspezifischer Effekt hinsichtlich der COMT-Gens gefunden werden (Domschke et al., 2012). Hinsichtlich einer X-chromosomal Vererbung gibt es noch keine gesicherten Erkenntnisse. Hormonelle Einflüsse können die Manifestation von Angst deutlich beeinflussen. In der prämenstruellen Phase kann es zu einem starken Anstieg von Paniksymptomen kommen (Kaspi et al., 1994). Während der Schwangerschaft waren Panikmanifestationen in den meisten Studien seltener (Bandelow u. Domschke, 2015; Bandelow et al., 2006), in der Postpartum-Periode, während des starken Abfalls der Schwangerschaftshormone, dagegen häufiger (Bandelow et al., 2006). Frauen, die nie schwanger waren, hatten mehr Panikattacken als Frauen mit früheren Schwangerschaften (Bandelow et al., 2006).
- *Psychosoziale Erklärungsansätze* berücksichtigen geschlechtsspezifische Wahrnehmungs- und Verhaltensmuster, wozu auch geschlechtsspezifische Ausprägungen der Rollenwahrnehmung gehört (z.B. ausgeprägteres Hilfesuchen bei Frauen in Bezug auf Psychotherapie, rollenkonformes underreporting von Symptomen bei Männern, internalisierende vs. externalisierende Verarbeitung von Problemen/Konflikten, stärkere interpersonale Orientierung bei Frauen, stärkere Defizitorientierung in Bezug auf Körperwahrnehmung und Körperbild)
- *Sozialwissenschaftliche Erklärungsansätze* umfassen die spezifischen Lebensbedingungen und Partizipationschancen. Frauen und Männer machen unterschiedliche Erfahrungen in der Schule, bei der Ausbildung, auf dem Arbeitsmarkt

und in der Familie ebenso wie im Gesundheitswesen. Prekäre finanzielle Verhältnisse (insbesondere bei Alleinerziehenden), generelle schlechtere Entlohnung sowie beruflich-familiäre Doppelbelastungen kennzeichnen das Leben vieler Frauen. Dies und die Tatsache, dass Frauen häufiger Gewalterfahrungen in Kindheit/ Jugend und in intimen Beziehungen erleben, prädisponieren für spätere psychische Störungen und können zum Auftreten von Ängsten und anderen internalisierenden Störungen beitragen. Weibliche Geschlechtsrollenmerkmale und ein feminines Selbstkonzept, gekennzeichnet durch stereotyp weibliche Eigenschaften von Emotionalität und Fürsorge für andere (Communality) dürften eher zur Angstneigung beitragen als stereotyp männliche Eigenschaften von Kompetenz und Durchsetzung (Agency). Dies spiegelt sich auch in der Inanspruchnahme psychotherapeutischer Versorgung, in der die Geschlechterverhältnisse meist unausgewogen ist (Kolip u. Hurrelmann, 2016). Verglichen mit Männern ist die Inanspruchnahme von Psychotherapie durch Frauen um 45-50% höher (Albani et al., 2010). Männer tun sich schwerer anzuerkennen, dass Psychotherapie hilfreich ist, und Frauen schätzen Psychotherapie als weniger hilfreich für Männer ein. Männer schätzen Tranquilizer als hilfreicher für andere Männer ein als dies Frauen für andere Frauen tun, und sie schreiben der Psychotherapie mehr Scham und Schuld zu (Holzinger et al., 2012). Dennoch fand in Psychotherapiestudien Gender kaum Berücksichtigung in der Psychotherapieforschung. Selbst in Metaanalysen wird der Einfluss von Geschlecht auf das Behandlungsergebnis meist nicht differenziert. Vereinzelt finden sich Hinweise auf bessere Retention und Therapieerfolge von Frauen (PTSD: (Bekes et al., 2016)).

3.2.4 Erziehungsstile

Ungünstige Erziehungsstile wurden mit dem Auftreten von Angststörungen assoziiert, wie sich in manchen Studien zeigte (Arrindell et al., 1983; Arrindell et al., 1989; Bruch u. Heimberg, 1994; Faravelli et al., 1991; Lieb et al., 2000; Parker, 1979; Silove et al., 1991). Da es sich hierbei um retrospektive Untersuchungen handelt, ist nicht sicher, ob es sich um tatsächlich verursachende Einflüsse ungünstiger Erziehungsstile handelt oder um eine erhöhte Sensitivität von Angstpatienten auf Interaktionsmuster wie Zurückweisung, Alleinlassen etc. Partialisiert man konfundierende Einflüsse wie familiäre Angsterkrankungen u.a. aus, sind die Einflüsse von Erziehungsstilen weniger signifikant (Bandelow et al., 2004b; Bandelow et al., 2002a). Eine prospektive Untersuchung, die allerdings nicht mit klinischen Angstpatienten, sondern mit einem community sample durchgeführt wurde, fand, dass bestimmte Risikofaktoren (wie abweisende oder überprotektive Eltern, Opfer von Hänseleien) mit höheren Angstniveaus assoziiert waren (van Oort et al., 2011).

3.2.5 Sozioökonomische Faktoren

Ein höheres Bildungsniveau und eine Vollzeitberufstätigkeit korreliert mit niedrigeren Raten an Angsterkrankungen (Bijl et al., 1998). In den unteren sozialen Schichten sind die Prävalenzraten für Angststörungen höher als in den oberen; bei Arbeitslosen sind sie höher als bei Vollbeschäftigten (Jacobi et al., 2004). Allerdings darf aus solchen Assoziationsuntersuchungen nicht auf Kausalzusammenhänge in die eine oder andere Richtung geschlossen werden.

3.2.6 Lerntheoretische Erklärungen

In lerntheoretischen Störungsmodellen der Angststörungen werden biologische wie auch psychologische Vulnerabilitätsfaktoren angenommen. Nach lerntheoretischen Modellen kann sich Angst als fehlerhafter Lernprozess entwickeln. Furcht entsteht präferenziell auf der Basis von entwicklungsgeschichtlich bedeutsamen lebensbedrohlichen Stimuli (Mineka u. Ohman, 2002).

3.2.6.1 Panikstörung/Agoraphobie

Kognitive Theorien nehmen an, dass bei einer Panikstörung harmlose Änderungen physiologischer Funktionen (wie eine Herzfrequenzerhöhung) als bedrohliche körperliche Erkrankung (z.B. Herzinfarkt) missinterpretiert werden. Nach dem „Teufelskreis der Angst“ genannten Modell führt diese Fehlwahrnehmung zur Auslösung weiterer Angstsymptome, die dann wiederum als Ausdruck einer körperlichen Fehlfunktion missdeutet werden (Margraf u. Ehlers, 1986). Diese Spirale führe letztendlich zum Vollbild einer Panikattacke. Manche Forscher sehen eine Panikattacke als (situativ unangemessene) Kampf- oder Fluchtreaktion, deren Symptome in physiologisch sinnvoller Weise nicht sukzessive mit zeitlicher Verzögerung, sondern alle gleichzeitig im Millisekundenbereich auftreten. Viele Patienten bestätigen das gleichzeitige Auftreten der Symptome. Zudem können Panikattacken auch aus dem NREM-Schlaf heraus, also in einem Zustand minimaler kognitiver Aktivität, auftreten (Mellman u. Uhde, 1990).

Eine Agoraphobie entsteht nach der Lerntheorie, wenn nach mehreren spontanen Panikattacken die Patienten beginnen, Situationen zu vermeiden, in denen das Herbeiholen ärztlicher Hilfe schwierig wäre (z.B. in einer Menschenmenge), da sie befürchten, erneut Symptome zu bekommen, die nach ihrer Interpretation medizinische Maßnahmen erfordern.

3.2.6.2 Generalisierte Angststörung

Eine zentrale Rolle spielen hierbei Sorgen, die häufig primär im Zusammenhang mit belastenden Lebensereignissen auftreten, jedoch bei vorliegender Prädisposition auch chronifizieren können. Auslösende Stimuli (innere und äußere Reize, körperliche Symptome) werden dahingehend interpretiert, dass eine bedrohliche Situation vorliegt. Das Gefühl der Sorge

wird dadurch intensiviert, das die Patienten ihre Ressourcen zur Problembewältigung als gering einschätzen. Auch positive („wenn ich mir Sorgen mache, bin ich vorbereitet“, „wenn ich mir Sorgen mache, bin ich sicher...“) wie negative Metakognitionen („Wenn Sorgen auftreten, muss ich mich um sie kümmern“, „Die ständigen Sorgen belasten mich, ich könnte eine Magengeschwür bekommen“) erhalten die Störung aufrecht (Wells, 1999). Durch den Versuch, die sorgenvollen Gedanken zu unterdrücken, kommt es zu einer weiteren Intensivierung (Wegner u. Zanakos, 1994). Als weiterer negativer Verstärker wird angesehen, dass es den Betroffenen durch die rein kognitive Verarbeitung der Sorgen gelingt, das Auftreten von Emotionen zu vermeiden (Mennin et al., 2005).

3.2.6.3 Soziale Phobie

In den verhaltenstherapeutischen Störungsmodellen der Sozialen Phobie stehen soziale Situationen mit Angst vor negativer Beurteilung sowie deren Antizipation als auslösende Bedingungen im Vordergrund. Bei vielen Patienten bezieht sich dies auf spezifische Situationen (häufig ist z.B. öffentliches Sprechen), bei anderen ist die Störung stark generalisiert (Hofmann et al., 2009). In den Situationen treten dann negative Kognitionen, körperliche Reaktionen (u.a. Erröten, Schwitzen, Herzrasen) sowie motorische Verhaltensweisen (Vermeidungsverhalten, Sicherheitsverhalten) auf. Die Bewertung einer sozialen Situation als Gefahr wird durch bestimmte kognitive Besonderheiten bei den Betroffenen hervorgerufen oder begünstigt. So weisen Menschen mit einer sozialen Phobie häufig überhöhte Standards für das eigene Auftreten in sozialen Situationen auf und zeigen spezielle (konditionale), auf die soziale Situation bezogene Überzeugungen hinsichtlich ungünstiger oder gar katastrophaler Konsequenzen ihres Verhaltens oder generelle (unkonditionale) negative abwertende Überzeugungen bzgl. der eigenen Person (Clark, 2002). Negative Interpretationen sozialer Situationen werden nach Beck und Mitarbeitern (Beck, 1979; Beck, 1981) auch durch die sog. kognitiven Schemata der Betroffenen ausgelöst. So wirkt die Sicht auf die eigene Person („ich bin ungeschickt, minderwertig, unfähig, dumm...“) sowie auf Andere („Andere sind kritisch, demütigend, überlegen...“) als kognitiver „Filter“, der die Interpretation der sozialen Situation ungünstig beeinflusst und diese als bedrohlich erscheinen lässt. Die Aktivierung der Schemata führt auch zu einer Fokussierung der Aufmerksamkeit auf vermeintlich negative Attribute der eigenen Person, ihres Verhaltens oder körperlicher Symptome sowie auf das Auftreten vermeintlich sozial bedrohlicher Reize. Hierdurch wird auch die soziale Kompetenz und das Auftreten der Betroffenen negativ beeinflusst, da die Durchführung einer Aufgabe und die Wahrnehmung interpersoneller und situativer Aspekte erschwert ist (Chen et al., 2002; Stopa u. Clark, 2000). Von Bedeutung ist auch die retrospektive negative Bewertung erlebter sozialer Situationen, die wiederum zu einer Wahrnehmung als Misserfolg und damit einhergehender verstärkter negativer Antizipation zukünftiger Situationen führt (Clark u. McManus, 2002). Die oben beschriebenen Aspekte führen bei den Patienten zu einem ausgeprägten Vermeidungsverhalten. Sind die Situationen jedoch nicht vermeidbar, so sind sie meist mit starken Angstgefühlen verbunden. Gemäß dem psychophysiologischen Modell kommt es bei den Betroffenen aufgrund der negativen dysfunktionalen Kognitionen zu einer erhöhten körperlichen Erregung. Diese Reaktion wird aufgrund der fokussierten Aufmerksamkeit im besonders hohen Maße wahrgenommen und als Bestätigung der antizipierten Ängste interpretiert, was wiederum zu einer Verstärkung der körperlichen Reaktion führt. Die soziale Kompetenz und das Auftreten der Patienten wird, wie bereits erwähnt, durch die Fokussierungsprozesse ungünstig beeinflusst, Sicherheitsverhaltensweisen nehmen zu oder die Situation wird verlassen (Fluchtverhalten). Die Vulnerabilität der Betroffenen für soziale Ängste wird gemäß dem psychophysiologischen Modell sowohl durch psychische Faktoren (ungünstige Lebens- und Lerngeschichte) wie auch durch biologische Faktoren (wie z.B. genetische Einflüsse) beeinflusst.

3.2.6.4 Spezifische Phobien

Nach den frühen Lerntheorien werden spezifische Phobien durch direkte negative Erfahrungen oder durch stellvertretende Beobachtung erworben (assoziative Lerntheorie), wobei in der Folge die Furcht durch negative Verstärkung des Vermeidungsverhaltens aufrechterhalten wird.

Ein Problem dieser frühen Theorie war, dass viele häufige Phobien nicht auf aversive Lernerfahrungen zurückgehen (so kann die häufigste Phobie in Deutschland, die Spinnenphobie, nicht auf negative Erfahrungen zurückgeführt werden, da die heimischen Exemplare ungefährlich sind). Auch zeigen Zoo-Affen, die nie eine Schlange gesehen haben, sofort beim Anblick einer Schlange Furcht.

Zur Erklärung der Angst vor harmlosen Stimuli wurde angenommen, dass Phobien durch Fehlconditionierung entstehen, ein zunächst neutraler Stimulus zum konditionierten, aversiven Stimulus wird, wenn er mit einem unkonditionierten negativen Stimulus gepaart wird.

Allerdings sind die Objekte einer spezifischen Phobie praktisch immer Gegebenheiten der Natur, die entweder heute noch eine Gefahr darstellen (wie tiefes Wasser, gefährliche Abhänge, Dunkelheit, Gewitter, Spinnen, Schlangen oder Insekten) oder aber Objekte, die heute ungefährlich sind, aber vor vielen tausend Jahren eine Gefahr darstellten (wie heimische harmlose Spinnen oder Schlangen). Die häufig verbreitete Angst vor Katzen kann auf gefährliche Raubkatzen zurückgeführt werden, die Angst vor harmlosen Hunden auf gefährliche Wölfe in der Urzeit. Die Blut- und Verletzungsphobie kann auf eine Urangst vor Verletzungen zurückgeführt werden, die früher häufig tödlich ausgingen. Dagegen sind Dinge, die in der heutigen Zeit gefährlich sind, wie Motorräder, Schusswaffen oder Steckdosen, praktisch nie Gegenstand einer Phobie.

Den logischen Mängeln der frühen lerntheoretischen Erklärungen für spezifische Phobien versuchte Martin Seligman entgegenzutreten, in dem er die „Preparedness“-Theorie aufstellte (Seligman, 1971). Demnach sind Primaten vorbereitet, bestimmte Objekte der Natur wie Schlangen oder Spinnen leichter mit aversiven Ereignissen zu assoziieren. Allerdings erklärt die Theorie nicht, warum Tiere und Menschen schon bei der ersten Konfrontation mit einem Stimulus Phobien entwickeln, ohne direkte traumatische Erfahrung und ohne Konditionierung auf einen aversiven Reiz. Nach neueren Theorien geht man davon aus, dass die typischen und häufigen spezifischen Phobien hinreichend durch eine angeborene, genetisch übertragene Verankerung von Gefahrenreizen in einem archaischen Teil des Gehirns erklärt werden können, ohne dass direkte traumatische Erfahrungen, klassische Konditionierung, Modelllernen oder verbale Informationsvermittlung eine notwendige Rolle spielen („non-assoziative Entstehung von Furcht“) (Poulton et al., 1998).

3.2.7 Psychodynamische Erklärungen

Psychoanalytische Theorien gehen davon aus, dass die Symptome einer Angsterkrankung durch früh entstandene Konflikte verursacht werden, die zu unangemessenen (neurotischen) Lösungsversuchen führen. Diese überdauern und führen zu Krankheitssymptomen, die besonders bei belastenden Lebenskonstellationen dekompensieren können. Zudem können die krankhaften Symptome durch „strukturelle“ Störungen entstehen. Darunter versteht man mangelnde Verfügbarkeit über basale psychische Funktionen (wie etwa die Fähigkeit zur Selbst- und Objektwahrnehmung oder Steuerungsfähigkeit von Impulsen). Diese können durch frühe deprivierende oder traumatisierende Lebensumstände verursacht werden.

3.2.7.1 Panikstörung

Kindliche Traumata und intrapsychische Konflikte können zusammen mit einer dispositionellen Vulnerabilität zu einer verminderten Toleranz gegenüber negativen Affekten bzw. einer gesteigerten Trennungs- und Verlustangst beitragen. Viele Panikpatienten haben Schwierigkeiten, sich von wichtigen Beziehungspersonen abzugrenzen und sich als autonom wahrzunehmen. Da sie sich von anderen abhängig fühlen, neigen sie dazu, Bestrebungen nach Eigenständigkeit zu verleugnen. Ärger wird als gefährlich angesehen und weitgehend aus dem Bewusstsein ausgeschlossen, während er zugleich einen hohen Angstpegel auslöst. In der Panikattacke sind Patienten überwältigt von negativem Affekt, der Panik und phobische Vermeidung fortsetzt. Paniksymptome verstärken konflikthafte zwischenmenschliche Beziehungen, in denen sich Patienten übermäßig abhängig fühlen und fürchten, diese zu verlieren. Tatsächliche oder antizipierte Trennungen gehen daher häufig den Panikattacken voraus, auch wenn sie bei genauer Analyse auf Versuche des Patienten zu Selbstbehauptung oder Distanzierung in einer engen, auf Sicherheit angelegten Beziehung zurückgehen. Der beschriebene Teufelskreis mündet in zunehmende Panikattacken ein, die neuerliche Verlustängste schüren und die Angsttoleranz vermindern. Das Teufelskreis-Modell ist allerdings nicht unumstritten.

3.2.7.2 Generalisierte Angststörung

Aus psychoanalytischer Sicht weist die Ausdrucksform der Angst als anhaltende, generalisierte Beunruhigung, Befürchtung und Sorge auf ichstrukturelle Defizite im Sinne einer verminderten Fähigkeit, Sicherheit, Gewissheit und Ruhe herzustellen, d. h. es sind sicherheitsgebende Beziehungserfahrungen unzureichend internalisiert. Häufig liegen dem widersprüchliche und verunsichernde Beziehungserfahrungen mit Eltern, die z. B. ihrerseits unter einer Angsterkrankung litten, zugrunde. Die Vulnerabilität für Beunruhigung und Sorge ist erhöht, zugleich aber auch die Toleranz gegenüber solchen Zuständen vermindert. Daher zeichnet diese Menschen ein hohes Streben nach Sicherheit aus, das sich u. a. in einem Lebens- und Beziehungsarrangement der Herstellung räumlicher Nähe zu Bindungspersonen äußern kann. Als sogenanntes „steuerndes Objekt“ sollen diese Schutz und Sicherheit garantieren. Bereits umschriebene Abweichungen (Reisen, Umzüge, berufliche Versetzung) können daher zu Symptombildungen führen, dies gilt umso mehr für kritische Lebensereignisse wie Verlust des Arbeitsplatzes oder des Partners.

Vielfach lässt sich in den Beziehungen von Patienten mit generalisierter Angststörung eine den Betroffenen meist unbewusste Ambivalenz zwischen Anklammern, Autonomie- und Separationsbestrebungen feststellen. Das angstvolle Anklammern und die stete Suche nach Präsenz und beruhigendem Zuspruch ermöglichen ein hohes Maß an Kontrolle über den Anderen, engen aber den Kranken und den Partner in ihrer Entwicklung ein und laufen einer reifen Partnerschaft mit einer erfüllten Sexualität zuwider. Resultierende Spannungen und Konflikte werden jedoch aus den genannten Gründen vermieden und mit neuerlichen Symptombildungen beantwortet. Diese Beziehungsdynamik findet sich in der therapeutischen Beziehung wieder, indem der Therapeut als „steuerndes“ Objekt dem Patienten als beständige Quelle von Rat, Beruhigung und Vergewisserung dienen soll und aufkommende Spannungen in der beschriebenen Weise vermieden werden sollen.

3.2.7.3 Soziale Phobie

Aus psychodynamischer Sicht stellt sich der Teufelskreis der sozialen Phobie in seinen Grundzügen wie folgt dar: Zentral im Erleben des sozialphobischen Menschen ist der Wunsch nach Akzeptanz und Bestätigung bei gleichzeitig antizipierter Demütigung bzw. Beschämung durch das bedeutsame Gegenüber. Oftmals bemühen sich die Patienten möglichst „perfekt“ zu sein, um der gefürchteten Zurückweisung zu entgehen – ein Anspruch jedoch, der die ohnehin schon bestehende

Anspannung, die Gefahr des Scheiterns und die damit verbundene Beschämung nochmals intensiviert. Psychodynamische Modelle der sozialen Phobie fokussieren vor dem Hintergrund der jeweiligen theoretischen Ausrichtung auf unterschiedliche Aspekte der Genese:

- *Triebpsychologie*: Bedeutung von Aggression (Wunsch, den nach Aufmerksamkeit strebenden Rivalen zu vertreiben) mit nachfolgenden Schuldgefühlen; sexuelle Triebkonflikte
- *Ich-Psychologie*: Strukturelle Vulnerabilität, Defizite in der Affektwahrnehmung und -steuerung, unzureichende Differenzierung zwischen Selbst- und Objektrepräsentanzen.
- *Selbstpsychologie*: Fehlen an anerkennenden Introjekten (Internalisierung positiver Spiegelung durch primäre Bezugspersonen), gestörtes Selbstkonzept, Affekt der Scham
- *Objektbeziehungspsychologie*: Internalisierung früher negativer Beziehungserfahrungen (Beschämung, Zurückweisung und Entwertung).
- *Bindungstheorie*: Fehlen einer „sicheren“ Basis für die angstfreie Erkundung sozialer Situationen.

3.2.8 Neurobiologie

Zwischen Angstpatienten und gesunden Kontrollpersonen zeigen sich zahlreiche Unterschiede in Hinblick auf verschiedene Neurotransmittersysteme. Untersucht wurden folgende Systeme: Serotonin, Noradrenalin, der Benzodiazepin-Gammaaminobuttersäure-Rezeptorkomplex, Cholezystokinin, das atriale natriuretische Peptid, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebenhierenrinden-Achse, CO₂-Sensoren und zahlreiche andere Gehirnsysteme (Bandelow u. Wedekind, 2006). Allerdings können derzeit noch keine endgültigen Schlüsse bezüglich der neurobiologischen Verursachung der Angststörungen gezogen werden.

Umfassende Übersichten zu biologischen Markern für Angststörungen auf dem Gebieten Bildgebung, Genetik, Neurochemie, Neurophysiologie und Neurokognition ergaben, dass es derzeit keine verlässlichen Biomarker für Angststörungen gibt (Bandelow et al., 2016; Bandelow et al., 2017a). Die Wirksamkeit zahlreicher Medikamente, die die Serotoninneurotransmission bessern, lässt auf eine Beteiligung dieses Systems schließen.

3.2.9 Genetik

Nach Zwillingsuntersuchungen konnte für die Angststörungen ein genetischer Einfluss festgestellt werden. Aufgrund von Familien- und Zwillingsstudien konnten für die Angststörungen moderate bis hohe Erbfaktoren errechnet werden, im Einzelnen 41–54% für die Panikstörung, 67% für die Agoraphobie, 32% für die generalisierte Angststörung, 51% für die soziale Phobie und 59% für die Blut- und Verletzungspubie (Bandelow et al., 2016; Domschke u. Deckert, 2007). Es ist wahrscheinlich, dass nicht ein einzelnes, sondern mehrere Gene beteiligt sind. Es kann erwartet werden, dass in Zukunft Untersuchungen des kompletten Genoms wichtige Erkenntnisse liefern (Erhardt et al., 2011).

Zusammenfassend muss davon ausgegangen werden, dass Angststörungen durch ein komplexes Wechselspiel verschiedener Faktoren verursacht werden, wobei zu einer genetisch bedingten Vulnerabilität, die sich in neurobiologischen Gehirnveränderungen zu manifestieren scheint, psychosoziale Faktoren hinzutreten.

3.2.10 Angst und somatische Erkrankungen

Angststörungen werden gehäuft im Gefolge somatischer Erkrankungen beobachtet; beispielsweise berichteten 20–30% der Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom von erhöhter Angst (Celano et al., 2016). Hinweise gibt es aber auch für die umgekehrte Kausalitätsrichtung. So fand eine Metaanalyse von 46 Kohortenstudien (Emdin et al., 2016), dass Angststörungen mit einem 41% höheren Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und koronare Herzerkrankung verbunden war. Für das erhöhte Risiko nicht nur von kardiovaskulären, sondern auch metabolischen Erkrankungen werden Lebensstilmerkmale (Rauchen, körperliche Inaktivität) und biologische Merkmale (Überaktivität der HPA-Achse, autonome Dysregulation und entzündliche Prozesse verantwortlich gemacht (Henning et al., 2020).

3.2.11 Medikamente

Manche Medikamente können Angstsymptome auslösen. Es wird auf die entsprechende Literatur verwiesen, z.B. (Bandelow et al., 2012a).

3.3 Verlauf und Prognose

Die verschiedenen Angststörungen haben einen unterschiedlichen Beginn. Der Median des Alters zu Beginn beträgt 7 Jahre für spezifische Phobien, 13 für die soziale Phobie, 24 für die Panikstörung und 31 für die generalisierte Angststörung (Kessler et al., 2005a). Die Angststörungen haben einen chronischen Verlauf (Bruce et al., 2005; Rodriguez et al., 2006). Vor allem bei der Panikstörung und der generalisierten Angststörung kommt es zu einem phasenhaften Verlauf (Angst et al., 2009), während bei der sozialen Phobie eher ein durchgehender Verlauf zu beobachten ist.

In der fünften Dekade kommt es nach epidemiologischen Untersuchungen zu einer deutlichen Abnahme von Angststörungen (Bandelow, 2003; Kessler et al., 2005a; Rubio u. Lopez-Ibor, 2007a; Rubio u. Lopez-Ibor, 2007b)(siehe auch Tabelle 17). In einem Community Survey gaben die Befragten zwischen 50–64 nicht weniger Angstsymptome an, dafür zeigte sich eine deutliche Abnahme nach dem 65. Lebensjahr (Wiltink et al., 2011).

4 Diagnostik

4.1 Diagnosestellung

Die Diagnostik sollte nach folgendem Stufenplan erfolgen:

- Offenes Interview mit Angaben des Patienten
- Screeningfragen
- Strukturierte Befunderhebung
- Anamnese
- Fremdanamnese
- Differenzialdiagnostik
- Diagnosestellung und Schweregradbeurteilung

Die Diagnostik umfasst eine Entwicklungsanamnese der Symptomatik, eine Aktualanamnese mit Ermittlung der Lebensumstände und seelischen Belastungsfaktoren bei erstem Auftreten der Störung und der auslösenden Situationen für Angsterlebnisse bzw. Angstverstärkung, einschließlich der Eruiierung von Kofaktoren und komorbiden Störungen.

4.2 Case Finding/Screening

Angststörungen werden in der Primärversorgung oft nicht erkannt, weil Patienten oft organbezogene Symptome und nicht primär Ängste schildern. Die Sensibilisierung der primärversorgenden Ärzte für die Zusammenhänge der häufig vorgebrachten Beschwerden mit Angststörungen sollte auch durch diese Leitlinie gefördert werden. Daher erscheint es sinnvoll, in der Primärversorgung Patienten mit Verdacht auf eine Angststörung kurze Fragen zu stellen (Beispiel: Tabelle 6, S. 18). Es gibt weiterhin wissenschaftlich validierte kurze Fragebögen zum „Case-Finding“ von Angststörungen:

- Getrennt für alle Angststörungen: Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998)
- Für alle Arten von Angststörungen und Depressionen: Patient Health Questionnaire for Depression and Anxiety (PHQ-4) (Kroenke et al., 2009)
- Für die generalisierte Angststörung: Generalised Anxiety Disorder Assessment (GAD-2/GAD-7) (Spitzer et al., 2006)

Es ist allerdings nicht belegt, dass die Verwendung von solchen Fragebögen die Behandlung verbessert. Eine Übersicht über entsprechende kontrollierte Studien kam zu dem Ergebnis, dass bei Depressionen durch diese Screenings keine Verbesserung der Therapie erreicht wurde (Thombs u. Ziegelstein, 2014). Auch bei Patienten mit Ängsten konnte in einer Studie keine Besserung erreicht werden (Mathias et al., 1994).

4.3 Strukturierte Diagnoseverfahren

Zur genauen Erfassung von Symptomen zur Diagnosestellung einer Angststörung können strukturierte bzw. halbstrukturierte Interviews wie das Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) (First et al., 1996) oder das Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI; DSM-IV; ICD-10)(Sheehan et al., 1998) angewendet werden. Diese strukturierten Interviews sind mit den Diagnosesystemen DSM oder ICD kompatibel.

4.4 Diagnostische Kriterien

Angststörungen sollten in der ambulanten und stationären Versorgung in Deutschland nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) (DIMDI, 2013) diagnostiziert werden. Eine ausführlichere Definition findet sich in den ICD-10-Forschungskriterien (WHO, 1994). Deutschland ist an das WHO-System gebunden (WHO, 1991).

Die ICD-11 wurde im Mai 2019 verabschiedet und soll am 1. Januar 2022 in Kraft treten.

Für wissenschaftliche Zwecke wird oft das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders verwendet (APA, 2013).

Eine Kurzbeschreibung der häufigsten Angststörungen findet sich in Tabelle 5. Der genaue Wortlaut ist der ICD-10 GM oder den ICD-10-Forschungskriterien zu entnehmen.

Im ICD-10 werden grundsätzlich die phobischen (objekt- oder situationsgebundenen) Angststörungen (F40.x) von den nicht-phobischen Angststörungen (F41) unterschieden. Es wird daher der Agoraphobie eine gewisse Sonderstellung eingeräumt. Im DSM-5 sind Agoraphobie und Panikstörung eigene Diagnosen.

4.5 Differenzialdiagnostik

Zu den häufigen somatischen Differenzialdiagnosen der Angsterkrankungen gehören unter anderem (Bandelow, 2001):

- Lungenerkrankungen (z.B. Asthma bronchiale, COPD, respiratorische Insuffizienz)
- Herz-Kreislaufkrankungen (Angina pectoris, Myokardinfarkt, Synkopen, Arrhythmien)
- Neurologische Erkrankungen (komplex-partielle Anfälle, Migräne, Migraine accompagnée, Multiple Sklerose, Tumoren, andere Schwindelursachen)
- Endokrine Störungen (Hypoglykämie, Hyperthyreose, Hyperkaliämie, Hypokalziämie, akute intermittierende Porphyrrie, Insulinom, Karzinoid, Phäochromozytom)
- Weitere Krankheitsbilder (periphere Vestibularisstörung, benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel, u.a.)
- Medikamentennebenwirkungen

Zum Ausschluss einer organischen Ursache der Beschwerden sollten wenigstens folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- Ausführliche Anamnese
- Körperliche Untersuchung
- Blutbild, Blutzucker, Elektrolyte (C++, K+), Schilddrüsenstatus (TSH)
- EKG mit Rhythmusstreifen
- Ggf. Sauerstoffsättigung
- Ggf. kraniale Bildgebung (MRT, cCT)
- Ggf. EEG

Die übrigen diagnostischen Maßnahmen richten sich nach den jeweilig vermuteten organischen Krankheitsbildern. Die erweiterte somatische Differenzialdiagnostik wird in der Tabelle 19 aufgelistet.

Tabelle 19. Erweiterte somatische Differenzialdiagnostik der Angststörungen

Fachbereich	Untersuchung	Ausschluss
Allgemeinmedizinische Untersuchung	Klinische Untersuchung, RR, Puls, EKG, Belastungs-EKG, Laboruntersuchungen	Angina pectoris, Myokardinfarkt, Synkope, kardiale Arrhythmien, Lungenerkrankungen, Hyperkaliämie, Hypokalziämie, Hypoglykämie, Insulinom, Hyperthyreose, Karzinoid, Phäochromozytom
Internistische Untersuchung	Herzecho, Röntgen-Thorax; evtl. 24-Std.-RR, 24-Std.-EKG	
Neurologische Untersuchung	Klinische Untersuchung, EEG, Bildgebung, Liquorprogramm, Doppler	(Komplex)-fokale Epilepsie, vertebrobasiläre Perfusionsstörung, chronisch entzündliche ZNS-Erkrankungen, Migräne/Migraine accompagnée
HNO-ärztliche Untersuchung	Elektronystagmographie, Videonystagmographie, kalorischer Reflexstest, Vestibularisprüfung, Rotationsprüfung	Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel, periphere Vestibularisstörung, M. Menière

Weiterhin müssen Angststörungen von anderen psychischen Erkrankungen abgegrenzt werden (Bandelow, 2001). Einfache Screeningfragen zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung von Angststörungen gegenüber anderen Erkrankungen sind in Tabelle 20 aufgeführt. Im Zweifelsfall sollte eine fachärztliche Abklärung erfolgen.

Tabelle 20. Differenzialdiagnostische Abgrenzung von Angststörungen gegenüber anderen psychischen Erkrankungen mit Hilfe einfacher Screeningfragen

Differenzialdiagnose	Screeningfragen
Andere Angststörungen	Siehe Tabelle 6, S. 18
Zwangsstörung	„Leiden Sie unter Angst, wenn sie bestimmte Dinge nicht tun können, wie z.B. die Hände waschen, Türen oder Geräte im Haushalt zu kontrollieren, und müssen Sie diese Handlungen daher extrem häufig durchführen?“ „Haben Sie jemals unter Gedanken gelitten, die unsinnig waren und immer wieder kamen, auch wenn Sie es gar nicht wollten?“
Somatisierungsstörung	„Leiden Sie unter häufigen und wechselnden Beschwerden (wie Kopf-, Brust-, Gelenk-, Muskel-, Bauch- oder Unterleibsschmerzen, Aufstoßen, Erbrechen, Übelkeit, Blähungen, Jucken, häufigem Wasserlassen, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, Herzrasen, unregelmäßigem Herzschlag, Luftnot, Lähmungen, Schluckbeschwerden, Gefühlsstörungen oder Doppelbildern), für die die Ärzte keine Ursache finden können?“
Depression	„Leiden Sie zusätzlich zu Ihren Ängsten unter niedergeschlagener Stimmung, Interessen- und Energieverlust, Appetitmangel oder Suizidgedanken?“

<i>Anpassungsstörungen oder posttraumatische Belastungsstörung</i>	„Führen Sie Ihre Ängste auf ein ungewöhnlich schreckliches oder bedrohliches Ereignis zurück, unter dessen Nachwirkungen Sie monatelang litten?“
<i>Emotional instabile Persönlichkeitsstörung („Borderline-Persönlichkeitsstörung“)</i>	„Leiden Sie zusätzlich zu Ihren Ängsten unter Leeregefühlen, labiler Stimmung, einer Neigung zu selbstverletzenden Handlungen, Essstörungen und häufigen Suizidgedanken?“
<i>Alkoholabhängigkeit</i>	„Gab es einmal eine Zeit in Ihrem Leben, in der Sie regelmäßig fünf oder mehr Gläser Alkohol pro Tag getrunken haben?“
<i>Medikamenten- oder Drogenentzug</i>	„Haben Sie schon mehrmals Anregungs-, Beruhigungs-, Schlaf- oder Schmerzmittel ohne ärztliche Verschreibung oder in höherer Dosierung eingenommen?“ „Haben Sie in Ihrem Leben schon mehrmals Drogen wie z. B. Heroin, Kokain oder ‚Speed‘ eingenommen?“
<i>Psychosen (z.B. Schizophrenie)</i>	„Leiden Sie unter der Angst, dass jemand sie beobachten, bespitzeln oder aushorchen könnte oder dass sich Menschen zusammengetan haben, um Ihnen zu schaden?“

4.6 Fremdanamnese

Die Fremdanamnese durch Angehörige oder sonstige enge Bezugspersonen mit Einverständnis des Patienten liefert häufig wichtige Zusatzinformationen zu den Umständen des Beginns der Angststörung, zu eventuellen früheren Episoden, zu anderen Zusatzsymptomen oder auch zu Erkrankungen weiterer Familienangehöriger. Angaben zu unangenehmen und schambesetzten Aspekten wie Vermeidungsverhalten, Erwartungsängsten, gefürchteten Situationen oder Suchtmittelgebrauch werden nicht selten erst durch die Fremdanamnese in Erfahrung gebracht.

4.7 Schweregradbestimmung und Verlaufsdagnostik

Die Bestimmung des Schweregrades zu Beginn und die Kontrolle des Behandlungserfolgs können mit diagnosespezifischen Ratingskalen erfolgen (Tabelle 21). Symptomspezifische Skalen wie die Hamilton-Angstskala (HAMA) werden heute nicht mehr zur Diagnostik herangezogen (denn dann würden sie ja mit ICD oder DSM in Konkurrenz treten), sondern nur noch zur Schweregradbestimmung.

Da jedoch die Anwendung dieser Skalen in manchen Settings zu zeitaufwändig ist, kann auch die Anwendung globaler Maße wie die Clinical Global Impression (CGI)(NIMH, 1976) ausreichend sein. Bei dieser Skala wird eine einfache Einteilung in Kategorien wie „sehr schwer krank“ oder „leicht krank“ vorgenommen. Alternativ können die weniger zeitaufwändigen Selbstbeurteilungsskalen verwendet werden.

Tabelle 21. Beispiele für symptomsspezifische Skalen für Angststörungen

Angststörung	Fremdbeurteilungs-Skala	Selbstbeurteilungs-Skala
<i>Panikstörung/Agoraphobie</i>	PAS (Panik und Agoraphobie-Skala, Fremdbeurteilung (Bandelow, 2016) PDSS (Panic Disorder Severity Scale) (Shear et al., 1997)	PAS, Selbstbeurteilung (Bandelow, 2016)
<i>Generalisierte Angststörung</i>	HAMA (Hamilton-Angst-Skala) (Hamilton, 1959)	BAI (Beck Anxiety Inventory) (Beck et al., 1961)
<i>Soziale Phobie</i>	LSAS (Liebowitz Social Anxiety Scale) (Liebowitz, 1987)	LSAS (Liebowitz, 1987)
<i>Spezifische Phobie</i>		FQ (Fear Questionnaire) (Marks, 1987)

5 Therapie

Als Behandlungsoptionen stehen verschiedene Medikamente, Psychotherapie und weitere Interventionen zur Wahl. Der Entscheidung für einen konkreten Behandlungsplan sollte eine gründliche Prüfung individueller und sozialer Faktoren und Umstände vorausgehen. In der Behandlungsplanung sollten folgende Punkte berücksichtigt werden:

- Präferenz des Patienten
- Vorangegangene Behandlungen bzw. Behandlungsversuche sowie deren Resultate
- Schweregrad der Erkrankung
- Komorbide Störungen
- Substanzgebrauch (Nikotin, Alkohol, Koffein, Medikamente und Drogen)
- Suizidrisiko
- Funktionseinschränkung im Alltag
- Einbindung in das soziale Netz
- Andauernde chronische Stressoren
- Vermeidungsverhalten
- Verfügbarkeit von Therapeuten und Behandlungsmöglichkeiten in der Region
- Wartezeiten auf einen Therapieplatz
- Ökonomische Faktoren; Kosten der Behandlung
- Verfügbare Zeit des Patienten (Behandlungstermine und Anfahrtswege)

5.1 Überblick über die Behandlungsverfahren

Die Empfehlungen zu den Behandlungsverfahren beruhen auf klinischen Studien, die im Kapitel 6 (Evidenz) aufgeführt werden.

5.1.1 Psychotherapie

5.1.1.1 Gemeinsame Wirkfaktoren von Psychotherapie

In der Psychotherapieforschung wird davon ausgegangen, dass neben verfahrensspezifischen Wirkfaktoren auch „unspezifische“ Faktoren („common factors“) zur Erklärung von Therapieerfolgen beitragen. Den unspezifischen bzw. allgemeinen Wirkfaktoren wird Bedeutung im Hinblick auf den Behandlungserfolg zugeschrieben (z.B. Wampold, 2001). Die unterschiedlichen psychotherapeutischen Verfahren verbinden gemeinsame (Wirkmerkmale (vgl. Karasu, 1986). Zu diesen zählt die besondere Qualität und systematische Gestaltung der therapeutischen Beziehung. Dies beinhaltet, eine akzeptierende, offene und aktiv zuhörende und mitfühlende Arbeitshaltung zu etablieren, die dazu beiträgt, Gefühle von Wertlosigkeit und Demoralisierung seitens der Patienten zu lindern sowie soziale Unterstützung zu gewähren. Die Qualität der therapeutischen Beziehung bzw. des Arbeitsbündnisses von Patient und Therapeut trägt signifikant zur Erklärung positiver Therapieeffekte bei und wird als einer der wichtigsten Behandlungsfaktoren betrachtet (Horvath u. Symonds, 1991; Norcross, 2002; Safran u. Muran, 2000; Schaap et al., 1993).

Neben der therapeutischen Beziehung, die der am besten abgesicherte allgemeine Wirkfaktor von Psychotherapie ist (vgl. Orlinsky et al. 2004), werden noch weitere Faktoren empirisch gestützt, die die Wirksamkeit psychotherapeutischer Interventionen erklären (z.B. Wampold, 2001, Lambert, 1992):

- *Ausmaß der Überzeugung des Therapeuten* von seiner Behandlungsmethode („allegiance“). Eine Reihe von Untersuchungen und Meta-Analysen konnte durchgehend hohe Allegiance-Effekte auf den Therapieerfolg nachweisen, wobei die Effektstärken bis $d=0,65$ reichten (zur Übersicht siehe Wampold, 2001). Demnach ist offenbar das Ausmaß, in dem ein Therapeut von seiner Therapieform überzeugt ist, wichtiger als die Art der Psychotherapie, die er anwendet.
- *Person des Therapeuten* (z.B. Beutler, 2004). In neueren Studien wurden Einflüsse von Therapeuten in ambulanter Praxis untersucht (z.B. Okiishi et al., 2006). Hier zeigte sich, dass sich die Patienten bei einigen Therapeuten sehr viel schneller verbessern als bei anderen. Keinen Einfluss hatten Merkmale der Berufserfahrung, des Geschlechts, der Art der Ausbildung und der Therapieschule. Stellt man die besten und die schlechtesten Ergebnisse gegenüber, so sind die Chancen der vollständigen Erholung bei den besten 10% der Therapeuten mehr als doppelt so hoch als bei den schlechtesten 10%, umgekehrt kam es bei 10,5% der schlechtesten Therapeuten zur Verschlechterung der Symptomatik, hingegen nur bei 5,2% bei den besten Therapeuten.
- *Therapeutische Fähigkeiten*. Die Kompetenz („competence“) des Therapeuten stellt einen zentralen Bestandteil der Therapie dar: Welche therapeutischen Fähigkeiten bringt er mit, inwieweit gelingt es ihm, relevante Aspekte der Therapiesituation adäquat wahrzunehmen und darauf zu reagieren? Als relevante Aspekte werden dabei unter anderem angesehen: Klientenvariablen, z.B. Schweregrad der Störung, die spezifischen Probleme des individuellen Klienten, die

Lebenssituation und -belastungen des Klienten, die Therapiephase und bereits erzielte Besserung, sowie Sensibilität und Timing der Interventionen in der einzelnen Therapiesitzung (Waltz et al., 1993). Natürlich sind die Therapeutenefekte untrennbar mit seiner therapeutischen Ausbildung, Ausrichtung und Allegiance verbunden und stehen in enger Beziehung zu seiner Fähigkeit, eine tragfähige Allianz mit dem Patienten aufzubauen.

- *Patientenvariablen* (Persönlichkeit, persönliche/ interpersonelle Kompetenzen und Ressourcen, Veränderungsmotivation und Aufnahmebereitschaft) wie sie z.B. Clarkin u. Levy, 2004 formulieren. Ohne ein spezifisches therapeutisches Eingehen auf diese (teils komorbiden) Belastungsfaktoren oder Besonderheiten der Persönlichkeit oder der Verarbeitungsmechanismen besteht die Gefahr, dass Patienten sich nicht hinreichend verstanden fühlen und sie die Therapie unter Umständen auch abbrechen bzw. geringere Wirksamkeitsgrade erzielt werden.
- Bedeutsam sind auf Seiten der Patienten auch ihre *subjektiven Krankheitsvorstellungen* und die für sie daraus folgenden Behandlungserwartungen. Das vom Therapeuten unterbreitete Behandlungsangebot muss hiermit in gewisser Passung stehen, damit eine tragfähige therapeutische Beziehung zustande kommen kann (Beutler u. Clarkin, 1990; Fallner u. Rudolf, 1998; Wilke u. Grande, 1991). Dies zeigt die Notwendigkeit weiterer differenzieller Effektforschung, um systematische Hinweise auf patientenseitige Einflussfaktoren zu finden.
- Die *Passung von Patient und Therapeut* wurde als weitere wichtige Einflussgröße herausgearbeitet (Orlinsky et al., 2004). Sie umfasst affektives Zusammenspiel (Rastig u. Beutel, 2005) bzw. Verträglichkeit zwischen Therapeut und Patient.

Die Schätzungen für den Einfluss spezifischer Wirkfaktoren (z.B. Behandlungstechnik) sind zwischen 8 und 15% der Varianz angesiedelt (Lambert, 1992; Wampold, 2001). Folglich geht die Entwicklung innerhalb der Psychotherapieforschung immer mehr dahin, allgemeine und spezifische Wirkfaktoren im Rahmen komplexer Interaktionen zu sehen und zu beschreiben.

5.1.1.2 Spezifische Wirkfaktoren

Es wird davon ausgegangen, dass verschiedene Therapieformen unterschiedliche spezifische Wirkfaktoren haben. Entsprechende Dismantling-Studien sind jedoch selten (z.B. (Siev u. Chambless, 2007)).

5.1.1.3 Weitere Einflussfaktoren in der Psychotherapie

Außerdem gibt es verschiedene Angebots- und Settingformen von Psychotherapie, z.B. ambulant oder stationär, im Einzelsetting, als Paar-, Familien- oder Gruppentherapie. Unabhängig von der therapeutischen Schule bedarf die Evaluation des Settingeffekts der besonderen Betrachtung – z. B. auch im Unterschied der Wirkung einer individuellen kognitiven Therapie zu einer kognitiv orientierten Gruppentherapie. Besondere Bedeutung hat die Einbeziehung des Partners, der bei Angsterkrankungen häufig eine wichtige Rolle bei Sicherheitsverhalten bzw. Angstvermeidung einnimmt, was letztlich zur Aufrechterhaltung der Angststörung beiträgt (z.B. Hahlweg u. Baucom, 2008).

Auch die Variationen innerhalb und zwischen den Störungsbildern haben Auswirkungen auf den Therapieeffekt. Patienten mit Angststörungen weisen häufig komorbide Störungen wie z.B. andere Angststörungen, Depression oder Abhängigkeitserkrankungen auf, die den Therapieeffekt gleichfalls beeinflussen und einer besonderen Herangehensweise bedürfen.

5.1.1.4 Ziele und Vorgehen psychotherapeutischer Ansätze

In der ambulanten Behandlung ist innerhalb des Gesamtbehandlungsplanes das psychiatrisch- oder psychosomatisch-psychotherapeutische Gesprächsangebot von den methodisch umschriebenen Psychotherapieverfahren abzugrenzen.

Aus Sicht des Patienten ist es von vorrangiger Bedeutung, sich von Beginn an verstanden zu fühlen und ausreichend mitteilen zu können. Dies schließt die patientenseitige Artikulierung seines Verständnisses der Ursachen und Hintergründe der Erkrankung ein. Da viele Angstpatienten ihre Beschwerden und Symptome als bedrohliche Folge einer möglicherweise unerkannten körperlichen Erkrankung wahrnehmen, besteht therapieschulenübergreifend ein wesentlicher Schritt in der gemeinsamen Erarbeitung eines Krankheitsmodells der Angstentstehung und -wahrnehmung (z.B. (Subic-Wrana et al., 2006)). Dies ist Voraussetzung dafür, dass Angstpatienten sich mit Auslösern der Angst auseinandersetzen statt sie zu vermeiden. Übereinstimmend wird die Fähigkeit angestrebt, mit Anspannung umzugehen und damit eine Stärkung von Selbstvertrauen und Selbstwertgefühl zu erreichen. Dazu kommen die realistische Einordnung der Angsterkrankung in die aktuelle individuelle Lebenssituation und ggf. auch der Lebensgeschichte, die Bearbeitung der durch die Störung selbst geprägten Konzepte von Erkrankung und der eigenen Persönlichkeit. Für diese, sich bereits im Erstgespräch stellenden psychotherapeutischen Aufgaben sind starre Zeit- und Settingvorgaben nicht formuliert; ihre optimale Bewältigung hängt aber entscheidend von der Zeit und Intensität der Zuwendung wie auch der Erfahrung des Behandlers ab.

Zusammengefasst beinhaltet die psychotherapeutische Basisbehandlung von Angststörungen folgende Aspekte:

- aktives flexibles und ggf. stützendes Vorgehen, Vermittlung von Ermutigung und Hoffnung;
- empathische Kontaktaufnahme, Aufbau einer vertrauensvollen Beziehung
- Exploration des subjektiven Krankheitsmodells, Klärung aktueller Motivation und der Therapieerwartung des Patienten

- Vermittlung eines Verständnisses der Symptome, ihrer Behandelbarkeit und ihrer Prognose, Vermittlung eines „biopsychosozialen Krankheitsmodells“ zur Entlastung des Patienten von Schuldgefühlen, Selbstvorwürfen und Versagensgefühlen
- Ermutigung zur Auseinandersetzung mit Auslösern der Angst anstelle Vermeidung
- Klärung aktueller äußerer Problemsituationen, Entlastung von zurzeit überfordernden Pflichten und Ansprüchen am Arbeitsplatz und in der familiären Situation
- Unterstützung beim Formulieren und Erreichen konkreter, erreichbarer Ziele
- Vermittlung von Einsicht in die individuelle Notwendigkeit adäquater Therapien (z.B. Medikamente, Psychotherapie)
- Einbezug von Angehörigen, Stärken der Ressourcen.

5.1.1.5 Setting

Es gibt verschiedene Angebots- und Settingformen:

- ambulant, akutstationär oder in Rehabilitation
- im Einzelsetting, als Paar-, Familien- oder Gruppentherapie.

Bei Aufnahme einer ambulanten Psychotherapie wird wie folgt vorgegangen;

- Es kann eine maximal 12-stündige Akutbehandlung erfolgen oder
- es finden 2–4 probatorischen Sitzungen zur Einleitung einer Kurzzeit- oder Langzeittherapie statt.

Eine Kurzzeittherapie (12 Stunden, bei Verlängerung bis zu 24 Stunden) kann ohne Begutachtung beantragt werden.

Für eine Langzeittherapie muss die Psychotherapeutin/der Psychotherapeut die Kostenübernahme der Psychotherapie einen Bericht für den Gutachter erstellen, der die Psychotherapie als indiziert beurteilen muss. Die Kostenübernahme beträgt bei

- Verhaltenstherapie bis zu 60 Therapiestunden (bei Verlängerung bis zu 80 Stunden),
- für tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie bis zu 60 (bei Verlängerung bis zu 100),
- bei Analytischer Psychotherapie bis zu 160 (bei Verlängerung bis zu 300 Stunden).

5.1.1.6 Unerwünschte Wirkungen im Rahmen von Psychotherapien

Auch in einer Psychotherapie können Effekte auftreten, die nicht beabsichtigt waren und für den Patienten nachteilig sind. Unerwünschte Wirkungen von Psychotherapien sind bisher allerdings nur wenig untersucht. Nach Studien kann es im Rahmen von Psychotherapien zu folgenden unerwünschten Wirkungen kommen (Rozental et al., 2016; Strauss et al., 2012):

- Verstärkung der Beschwerden oder Auftreten neuer Krankheitssymptome: Man geht davon aus, dass es 5–10% der Patienten nach einer Therapie schlechter geht als vorher
- In einer Studie gaben als häufigste Nebenwirkung 38,4% der Patienten an, dass „unangenehme Erinnerungen wieder hochkommen“ (Rozental et al., 2016)
- Überforderung des Patienten
- Manche Patienten verweigern eine Expositionstherapie aus der Befürchtung heraus, von Angst überwältigt zu werden (Neudeck u. Lang, 2011). In einer Studie verweigerten 27% die in-vivo-Exposition (Garcia-Palacios et al., 2007)
- Mögliche Stigmatisierung, wenn das Umfeld eine ambulante oder stationäre Psychotherapie mitbekommt
- Gefühl der Abhängigkeit von der Psychotherapeutin oder dem Psychotherapeuten
- Als stärkster Risikofaktor für einen therapeutischen Misserfolg gilt eine problematische Beziehung zur Psychotherapeutin oder zum Psychotherapeuten (Eichenberg et al., 2009).

Wenn im Rahmen einer Psychotherapie eine dieser genannten Wirkungen auftritt, muss diese nicht notwendigerweise kausal mit dieser Therapie zusammenhängen.

5.1.1.7 Wartezeit

Die durchschnittliche Wartezeiten für eine Psychotherapie bei niedergelassenen Psychotherapeuten betragen nach einer Untersuchung der Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK, 2018):

- Wartezeit auf eine Sprechstunde: 5,7 Wochen
- Wartezeit auf eine Akutbehandlung: 3,1 Wochen
- Wartezeit auf eine Richtlinien-therapie: 19,9 Wochen

5.1.1.8 Verhaltenstherapeutische Verfahren

Die heutige Verhaltenstherapie umfasst, kognitive, verhaltensverändernde, emotionsfördernde sowie konfrontative Elemente.

5.1.1.8.1 Kognitive Verhaltenstherapie

Grundlage kognitiver Therapieansätze ist, dass Kognitionen die bei einem Individuum auftretenden Gefühle beeinflussen und die emotionale Reaktion der Betroffenen auf eine Situation auf der Interpretation dieser Situation beruht. Unterschiedliche Interpretationen einer Situation können somit zu unterschiedlichen emotionalen Reaktionen führen. Es wird davon ausgegangen, dass im Laufe der Sozialisation häufig auftretende einschneidende Lebensereignisse dazu führen, dass feste Grundannahmen bzw. Schemata herausgebildet werden. Beck nimmt für das kognitive Modell an, dass „verzerrtes oder dysfunktionales Denken (welches Stimmung und Verhalten des Patienten beeinflusst) ein gemeinsames Merkmal aller psychischen Störungen ist“ (Beck, 1999). Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass realistischere Bewertung und Modifikation des Denkens zu einer Verbesserung der Stimmung und des Verhaltens führt. Diese Bewertungen und Interpretationen (Grundannahmen oder Schemata können einseitig (z.B. negativ oder positiv) oder auch fehlerhaft (unrealistisch, unlogisch, etc.) sein und somit die emotionale und verhaltensmäßige Reaktion ungünstig beeinflussen. Dies kann zum Auftreten psychischer Störungsbilder (z.B. Angststörungen, aber auch affektiven Störungen etc.) führen.

Daraus folgend sollen die Patienten in der kognitiven Therapie lernen:

- Zwischen Gedanken und Emotionen zu unterscheiden
- Sich bewusst zu sein, dass Gedanken das Auftreten von Emotionen und situationsunangemessenen Verhaltensweisen in manchmal ungünstiger Weise beeinflussen
- Dass Gedanken teilweise automatisiert auftreten, ohne dass die Betroffenen realisieren, dass ihre Emotionen hierdurch beeinflusst werden. Die Patienten sollen in der kognitiven Therapie lernen, kritisch zu bewerten, ob die automatisch auftretenden Gedanken korrekt und/oder hilfreich sind.
- Fertigkeiten zu entwickeln, um dysfunktionale (einseitige, fehlerhafte) Gedanken, besonders aber die zugrundeliegenden Annahmen selbstständig zu erkennen, zu unterbrechen und zu korrigieren, um sich angemessener und situationsangepasster verhalten zu können.

Ein wesentlicher Bestandteil der Verhaltenstherapie ist die Konfrontation mit Angst auslösenden Situationen bzw. Stimuli.

5.1.1.8.2 KVT: Spezielles Vorgehen bei den einzelnen Störungsbildern

Zur speziellen Technik wird auf die einschlägige Literatur zur Panikstörung und Agoraphobie (z.B. Schneider et al., 1998, Lang, 2011, zur generalisierten Angststörung (z.B. Becker al., 2005; Wells al., 2009), zur spezifischen Phobie (z.B. Hamm et al., 2006) und zur sozialen Phobie (z.B. Stangier, 2006) hingewiesen (siehe auch (Bandelow u. Linden, 2016)). Zur Behandlung der einzelnen Angststörungen wurden zahlreiche Therapiemanuale veröffentlicht, die aber nie unadaptiert auf den jeweiligen Patienten durchgeführt werden sollten.

5.1.1.8.2.1 Panikstörung

In der Tabelle 22 werden Therapiebestandteile der kognitiv-behavioralen Therapie für die Panikstörung/Agoraphobie zusammengefasst.

Tabelle 22. Therapiebestandteile der kognitiv-behavioralen Therapie der Panikstörung/Agoraphobie

Therapiebestandteil	Erklärung
Psychoedukation	<ul style="list-style-type: none"> – Informationsvermittlung über das Störungsbild unter Einbezug häufig auftretender Sorgen und körperlicher Ausdrucksformen der Angst, basierend auf den Grundlagen psychophysiologischer Modelle wie dem „Teufelskreismodell der Angst“ bei der Panikstörung mit und ohne Agoraphobie oder dem „Stressmodell“ zur Erläuterung der Rolle der veränderten Wahrnehmungsschwelle körperlicher Symptomatik bei der Aufrechterhaltung der Panikstörung. – Empfehlung geeigneter Selbsthilfematerialien
<i>Spezifisch für Panikattacken</i>	
Interozeptive Exposition	– Zur Provokation von Körpersymptomen werden Patienten z. B. aufgefordert, zu hyperventilieren, die Luft anzuhalten, durch einen Strohhalm zu atmen, sich für 30 Sekunden auf einem Bürostuhl um die eigene Achse zu drehen oder schnell eine Treppe hinauf zu laufen
Abbau von Absicherungsverhalten	– Patienten werden gehalten, von Absicherungsverhalten Abstand zu nehmen (z.B. Verlangen nach einer erneuten EKG-Untersuchung bei Panikstörung, obwohl bereits mehrere ohne Befund waren)
Rückfallprophylaxe	– kognitive Vorbereitung des Patienten auf mögliche zukünftige Panikattacken
<i>Spezifisch für Agoraphobie</i>	

Kognitive Vorbereitung	<ul style="list-style-type: none"> – Exposition sollte nur nach vorheriger kognitiver Vorbereitung durchgeführt werden, da es sonst zu Überforderung des Patienten und zu Therapieabbrüchen kommen kann – Erarbeitung eines Störungsmodells – Erarbeitung von subjektiv vom Patienten erwarteten und gegenübergestellt realistischen Angstverläufen bei Konfrontationen mit den angstbesetzten Situationen oder Objekten – Informationen über Wirkungsweise und Effizienz der Therapie. Hierzu gehört vor allem, dass der Patient zu verstehen lernt, dass ein Zulassen der Angst und ihrer möglichen kurzfristigen Konsequenzen in der angstbesetzten Situation in der Regel dazu führt, dass die Angst schon kurzfristig abnimmt, wenn die Exposition nicht vorzeitig abgebrochen wird – Die auf den Patienten zukommenden Anforderungen (Belastungen durch Angst bei der Exposition, Mitarbeit, Selbständigkeit bei der Durchführung) sollten vorher besprochen werden
Exposition	<ul style="list-style-type: none"> – In-vivo-Exposition: In der Expositionstherapie werden die Patienten direkt mit der angstausslösenden Situation konfrontiert (z.B. Bus fahren). – Massive Exposition - bereits initial Exposition mit hoch angstbesetzten Situationen oder Objekten; intensive und lang (oft mehrere Stunden) andauernde Expositionen – Gestufte in-vivo-Exposition: Beginn mit „milden“ Konfrontationen; langsame Steigerungen der Intensität – Verzicht auf Sicherheitsverhalten (Vermeidung von Expositionen) – Imaginative Konfrontation: Der Patient wird gebeten, sich in der Vorstellung mit den angstbesetzten Situationen auseinanderzusetzen, wobei bei Aufkommen von Angst die Situation abgebrochen wird und der Patient sich wieder entspannen kann – Nach erfolgreicher Durchführung soll ein Patient gelobt werden, dass er in eine Angst auslösende Situation gegangen ist und nicht dafür, dass er diese angstfrei erlebt und bewältigt hat
Rückfallprophylaxe	<ul style="list-style-type: none"> – Patienten werden im Gespräch darauf vorbereitet, dass Panikattacken auch nach erfolgreicher Expositionstherapie auftreten können (Löschungslernen bewirkt Hemmung der Angst, aber kein Vergessen).

5.1.1.8.2.2 Generalisierte Angststörung

In der Tabelle 23 werden Therapiebestandteile der kognitiv-behavioralen Therapie der generalisierten Angststörung zusammengefasst.

Tabelle 23. Therapiebestandteile der kognitiv-behavioralen Therapie der generalisierten Angststörung

Therapiebestandteil	Erklärung
<i>Psychoedukation</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Informationsvermittlung über das Störungsbild unter Einbezug häufig auftretender Sorgen und körperlichen Ausdrucksformen der Angst – Empfehlung geeigneter Selbsthilfematerialien
<i>Kognitive und metakognitive Ansätze</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Bearbeitung von positiven und negativen Metakognitionen/Metasorgen (Ich mache mir Sorgen, dass meine Sorgen meine Gesundheit beeinträchtigen“, „Ich kann meine Sorgen nicht kontrollieren“, „Wenn ich mir Sorgen mache, bin ich besser vorbereitet“) – Neubeurteilung unrealistischer Annahmen bezüglich des Nutzens und der Nachteile von Sorgen – Erarbeitung einer realistischen Einschätzung der Wahrscheinlichkeit, dass Probleme zu negativen Konsequenzen führen und wie viel Leiden hierdurch verursacht wird – Umgang mit Problemen, die durch die Intoleranz gegenüber dem Gefühl der Unsicherheit und durch Perfektionismus entstehen
<i>Exposition</i>	<ul style="list-style-type: none"> – In-sensu-Exposition gegenüber befürchteten persönlichen Katastrophen und damit verbundenen Sorgen – Eliminierung von unangemessenem Sicherheitsverhalten – Lernen, angstbesetzte Erfahrungen zu tolerieren, anstatt diese zu vermeiden.
<i>Abbau von Sicherheitsverhalten</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Patienten werden gehalten, von Sicherheitsverhalten Abstand zu nehmen (z.B. Rückversicherungsanrufe einer Mutter, ob ihre Kinder auch gesund sind)
<i>Emotionsregulation</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Entspannungsverfahren – Strategien der Akzeptanz und Mindfulness (Achtsamkeit)
<i>Problemlösetechniken</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Einüben von Problemlösungsstrategien, um inadäquate Lösungsansätze („sich Sorgen machen“) zu reduzieren – Identifikation und Reduktion von Vermeidungsverhalten – Erwerb von interpersonellen Kompetenzen – Erarbeitung von Zielen und Lebensplanung, Durchführung angenehmer Aktivitäten, Steigerung der Wahrnehmung psychischen Wohlbefindens
<i>Rückfallprävention</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Vorbereitung für Zeitphasen, in denen erneut Ängste oder Ereignisse auftreten, die mit den vorherrschenden Sorgen in Bezug stehen

5.1.1.8.2.3 Soziale Phobie

In der Tabelle 24 werden Techniken der kognitiven Verhaltenstherapie bei sozialer Phobie aufgezeigt.

Tabelle 24. Soziale Phobie: Techniken der Verhaltenstherapie

Therapiebestandteil	Erklärung
<i>Psychoedukation</i>	– Bei der Sozialen Phobie wird entsprechend dem Modell der prädisponierenden, auslösenden und aufrechterhaltenden Faktoren der Zusammenhang zwischen unrealistischen Vorstellungen über soziale Standards, erhöhter Anspannung, dysfunktionalen Gedanken, erhöhter Aufmerksamkeitsfokussierung nach innen und Vermeidungsverhalten dargestellt.
<i>Kognitive Umstrukturierung</i>	– Übertrieben negative Selbsteinschätzungen werden mit der Realität abgeglichen.
<i>Training sozialer Kompetenz</i>	– Grundlage der Anwendung dieser Behandlungskomponente ist die Annahme, dass die Soziale Phobie durch soziale Kompetenzdefizite bedingt ist. In Rollenspielen soll der Patient eine Rede vor anderen Gruppenteilnehmern halten, ggf. mit Videofeedback.
<i>Exposition (Konfrontation)</i>	– Der Patient wird aufgefordert, sich bewusst in der Öffentlichkeit einer subjektiv besonders peinlichen Situation auszusetzen und die Reaktion der Umgebung zu beobachten (z. B. auf einem belebten Platz ein Lied zu singen).

5.1.1.8.2.4 Spezifische Phobie

Zur Behandlung der spezifischen Phobie wird vorwiegend die Expositionstherapie nach den oben geschilderten Prinzipien eingesetzt, wobei eine Konfrontationstherapie im Vordergrund steht.

5.1.1.9 Entspannungsverfahren

Entspannungsverfahren werden als eigenständige Therapieform eingesetzt oder aber als Bestandteil einer Verhaltenstherapie. Ein Problem ist, dass durch Entspannungsverfahren auch Angstsymptome wie Panikattacken ausgelöst werden können (Heide u. Borkovec, 1984).

5.1.1.9.1 Progressive Muskelrelaxation

In den meisten verhaltenstherapeutischen Behandlungsmanualen ist auch eine Entspannungskomponente enthalten. Dabei handelt es sich meistens um eine Form der progressiven Muskelrelaxation (Jacobson, 1938).

5.1.1.9.2 Applied Relaxation

Eine modifizierte Version der progressiven Muskelrelaxation ist die angewandte Entspannung („Applied Relaxation“, AR) nach Öst (1987). Die Patienten sollen durch Übungen mit leichtem Anspannen und Entspannen von bestimmten Muskelgruppen, Atemübungen u.a. lernen, in Anspannungssituationen Entspannung willkürlich herbeizuführen. AR wurde auch als alleinige Intervention untersucht. Es gibt zahlreiche Wirksamkeitsstudien, die meistens von der Arbeitsgruppe des Entwicklers der Methode durchgeführt wurden. Während in manchen Studien die AR als reine Entspannungstechnik durchgeführt wurde, gibt es Studien, in denen AR verhaltenstherapeutische Elemente enthielt (wie Konfrontation mit angstausslösenden Stimuli). Das Verfahren enthält aber in den Beschreibungen in der Literatur keine speziellen Techniken der Gesprächsführung.

5.1.1.10 Psychodynamische Therapieverfahren

In der Tabelle 25 werden psychodynamische Psychotherapiemethoden aufgelistet¹.

Tabelle 25. Von den Krankenkassen/Krankenversicherungen erstattete psychodynamische Therapien

Bezeichnung	Ziel	Setting
<i>Analytische Psychotherapie</i>	– Bearbeitung aktueller Konfliktthemen, Zentrierung auf aktuelle Symptome, Modifizierung neurotischer Objekt- und Selbstrepräsentanzen, bewusste Denkmuster wie dysfunktionale Überzeugungen, Problemlösestrategien, Gefühle, Motive und Affektregulierung	2–3 Sitzungen/Woche über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren
<i>Tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie</i>	– Fokussierte Bearbeitung von aktuellen interpersonellen Konflikten und ihrer Symptombildung	1 Sitzung pro Woche über bis zu 2 Jahre
<i>Fokaltherapie</i>	– Behandlung wird stark auf die Bearbeitung eines Fokus begrenzt	Kurztherapie
<i>Psychodynamische Gruppentherapie</i>	– Psychoanalytisch-interaktionelle Gruppentherapie: Bearbeitung der Interaktionen der Gruppenteilnehmer	Gruppentherapie

	<ul style="list-style-type: none"> – Tiefenpsychologisch fundierte Gruppentherapie: Ziel ist es, die Fähigkeit zu stärken, Beziehungen trotz Beziehungskonflikten zu sichern – Analytische Gruppentherapie: beschäftigt sich mit der gesamten Psychodynamik, unter Einbeziehung unbewusster infantiler Phantasien in einem Prozess wechselnder Regressionstiefe 	
--	---	--

5.1.1.10.1 Manualisierte psychodynamische Psychotherapie

In den letzten Jahren zeigt sich in der psychodynamischen Therapie ein Trend in Richtung störungsspezifischer Behandlungsansätze; zudem wurden manualisierte Behandlungen entwickelt (Beutel et al., 2020; Hoffmann, 2008):

- für die Panikstörung/Agoraphobie (Milrod et al., 1997; Subic-Wrana et al., 2012)
- für die soziale Phobie (Leichsenring et al., 2008)
- für die generalisierte Angststörung (Leichsenring et al., 2005)
- allgemein für Angststörungen (Hoffmann, 2008)

Die den einzelnen Angststörungen zugeordneten Dynamiken sind in psychodynamischen Modellen nur als grobe Orientierung zu verstehen, da es keine eindeutigen Zuordnungen von manifester Symptomatik und spezifischen unbewussten Determinanten geben kann. Zudem können alle Angststörungen auf unterschiedlichen Strukturniveaus entstehen. Auch das hohe Ausmaß von Komorbiditäten bei Angststörungen spricht gegen vereinfachte Zuordnungen.

5.1.1.10.2 Spezielles Vorgehen bei den einzelnen Störungsbildern

Erst in den neunziger Jahren wurden psychoanalytische Modelle zur Entstehung von spezifischen Angststörungen formuliert und um neurophysiologische und genetische Vulnerabilitätsmerkmale ergänzt (Busch et al., 1999; Shear et al., 1993). Vorher wurden die mit dem DSM-II eingeführten distinkten Kategorien bzw. operationale Definitionen von Angststörungen vor dem Hintergrund des konzeptuell breiter angelegten Angstverständnisses von Psychoanalytikern nur zögernd nachvollzogen.

5.1.1.10.2.1 Panikstörung

Die panikfokussierte psychodynamische Psychotherapie (Milrod et al., 1997; Subic-Wrana et al., 2012) fokussiert auf die zugrundeliegende emotionale Bedeutung von Körpersymptomen bei Panikattacken und das aktuelle soziale und emotionale Funktionsniveau. PFPP postuliert, dass Paniksymptome eine spezifische emotionale Bedeutung haben, bezogen auf intrapsychische und interpersonale Konflikte und dass sie andauern, bis der Patient diese Bedeutung und die dazugehörigen Konflikte tolerieren kann. PFPP hilft Patienten, ihre körperlichen Symptome zu verstehen und zu erkennen, dass die Furcht vor der aufkommenden Katastrophe einen inneren Konflikt widerspiegelt, der oft aus früheren, prägenden Beziehungen entstammt und nicht die aktuelle Realität widerspiegelt. Diese Einsicht hilft ihnen, autonomer zu werden. Da konflikthafte Erwartungen auch in der Interaktion mit dem Therapeuten auftreten, liegt eine starke Betonung auf der Arbeit in der Übertragung. Die Prinzipien einer psychodynamischen Behandlung der Panikstörung beinhalten nach Milrod et al. (1997):

- Fokussierung auf unbewusste Bedeutung der Paniksymptome (Umstände und Gefühle beim ersten Auftreten von Panik ebenso wie die persönliche Bedeutung der Symptome)
- Herausarbeitung idiosynkratischer psychodynamischer Konflikte der behandelten Patienten und der damit verbundenen Angstquellen (Unabhängigkeit und Trennung, Umgang mit Ärgerausdruck, sexuelle Erregung und deren wahrgenommene Gefährlichkeit)
- Bearbeitung der Vulnerabilität für die Ausbildung einer Panikstörung (Konflikte in aktuellen, früheren Beziehungen und in der Übertragung zum Therapeuten)
- Thematisierung der Probleme der Patienten mit „Trennung und Unabhängigkeit“. Die Beendigung der zeitlich begrenzten Psychotherapie wird dahingehend genutzt, dass der in dieser Trennung erlebte Konflikt aktiv thematisiert wird.

5.1.1.10.2.2 Generalisierte Angststörung

Die supportiv-expressive Psychotherapie wurde von Luborsky als eine psychoanalytische Fokalthherapie entwickelt (Leichsenring u. Leibing, 2007). Sie geht von der Annahme aus, dass Schilderungen von Beziehungserfahrungen prototypische und charakteristische Subjekt-Objekt-Handlungsrelationen enthalten. Das Zentrale Beziehungskonfliktthema (ZBKT) greift Erleben und Verhalten des Patienten in zwischenmenschlichen Konfliktsituationen auf. Dabei wird angenommen, dass psychischen Symptomen ein zentraler Beziehungskonflikt zugrunde liegt, auf den die meist als Kurzzeittherapie angelegte Behandlung fokussiert wird. Diese umfasst Konflikte in den aktuellen interpersonellen Beziehungen, in der Übertragung auf den Therapeuten und in früheren Beziehungen in Kindheit und Jugend. Wie bei anderen Kurzzeitpsychotherapien ist eine aktive therapeutische Haltung erforderlich (Leichsenring u. Salzer, 2015).

5.1.1.10.2.3 Soziale Phobie

Die supportiv-expressive Therapie wurde von Leichsenring, Beutel u. Leibing (2008) auf die soziale Phobie adaptiert. Bei Patienten mit sozialer Phobie hat die akzeptierend-haltgebende Beziehung zum Therapeuten eine spezifische Bedeutung.

- Sie bietet eine „sichere Basis“ (Bowlby, 1988), die Explorationsverhalten und damit die Selbstexposition ermutigt.
- Die akzeptierende Haltung korrigiert die Erfahrung, in wichtigen Beziehungen beschämt worden zu sein.
- Sie kann durch beginnende Internalisierung eines haltgebenden und wertschätzenden Objekts zur Verbesserung von Selbstwertregulierung und Impulssteuerung beitragen

Behandlungselemente bei der Sozialen Phobie beinhalten neben den bereits bei der Generalisierten Angststörung vorgestellten Behandlungselementen folgende, spezifische Komponenten, die mit einer speziellen Fremdbeurteilungsskala (PACS-SE; weiterführend zur Erfassung von Adhärenz und Kompetenz, vgl. Wiltink et al., 2010) erfasst werden können:

- Fokussierung der Scham als Leitaffekt
- Konfrontation mit überhöhten Selbstanforderungen
- Selbstexposition, d.h. der Patient wird ermutigt, sich angstauslösenden sozialen Situationen zu stellen und dies in der Therapie zu besprechen
- Berücksichtigung der sozialen Einschränkungen des Patienten mit sozialer Phobie
- Respekt vor dem Patienten durch Berücksichtigung der Gegenübertragung

Weitere Interventionen sind sog. Präskriptionen, die Patienten „verordnen“ sich, sich nicht ständig selbst abzuwerten. In dem sog. Bühnenparadigma wird der Patient aufgefordert, seine Erfahrungen wie eine Szene auf einer Bühne zu beschreiben und damit Distanz zu seinem selbstkritischen Erleben herzustellen. Mit Bedacht dosiert und eingeführt, kann Humor Patienten ermöglichen, sich von unrealistischen sozialen Ängsten zu distanzieren (Haselbacher et al., 2015).

5.1.1.11 Klientenzentrierte Gesprächspsychotherapie

Zu den Prinzipien der klientenzentrierten Gesprächspsychotherapie (Rogers, 1951) gehören bedingungsloses Akzeptieren des „Klienten“, einführendes Verstehen und Echtheit. Der Schwerpunkt bei der Behandlung einer Panikstörung mit Agoraphobie liegt bei folgenden Themen (Teusch u. Finke, 1995):

- Entkatastrophisierung funktioneller Beschwerden
- Förderung aktiver Angstbewältigung
- Sensibilisierung für die Zusammenhänge von Angstsymptomen und seelischen Belastungen

5.1.1.12 Interpersonelle Therapie (IPT)

Die interpersonelle Psychotherapie wurde von Gerald Klerman (Klerman u. Weissmann, 1987) anfangs als Placebo-Therapie in der Psychotherapieforschung konzipiert, erwies sich jedoch als effektiv bei der Behandlung bei Depressionen. Sie basierte ursprünglich auf psychoanalytischen Konzepten von Adolph Meyer (1866–1950) und dessen Mitarbeiter Harry Sullivan (1892–1949), integrierte aber verhaltenstherapeutische Elemente.

In der interpersonellen Therapie wird eine gestörte Kommunikation mit der Umwelt als Ursache psychischer Erkrankungen angesehen. Das Verfahren setzt direkt an den Lebensbezügen des Betroffenen an, die im unmittelbaren Zusammenhang mit der aktuellen Symptomatik stehen.

5.1.1.13 EMDR

Bei der „Eye Movement Desensitization and Reprocessing Therapy (EMDR)“ (Shapiro, 1996) verfolgt der Patient zwei Finger des Therapeuten mit den Blicken, bis sakkadische Blickfolgebewegungen (Endstellnystagmus) auftreten. Es wird auch mit doppelseitiger Beschallung gearbeitet (Fingerschnipsen vor beiden Ohren). Durch diese Methode sollen emotionale bzw. traumatische Erinnerungen beeinflusst werden. Die Methode wurde auch bei der Panikstörung untersucht, (zur Evidenz: Kapitel 6), mit negativem Ergebnis. Nach einer ausführlichen Analyse des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) lässt die schlechte Studienlage keine Aussagen zum Nutzen und Schaden von EMDR bei Angststörungen zu (IQWiG, 2020).

5.1.1.14 Sport (therapeutisches Ausdauertraining)

Ausgehend von der Hypothese, dass bei Patienten mit Angststörungen Annahmen bestehen, dass sie unter einer körperlichen Erkrankung leiden, die Schonung erfordert, wurde körperliches Ausdauertraining zur Behandlung von Angststörungen eingesetzt (Broocks et al., 1998; Broocks et al., 1997; Wedekind et al., 2010).

5.1.1.15 Künstlerische Therapien

Künstlerische Therapien (Musik-, Tanz-, Kunst-, Theater- und andere) werden oft im Rahmen der stationären psychiatrischen und psychosomatischen Behandlung angeboten. Die systematische Literaturrecherche ergab keine Studie zur Behandlung von Angstpatienten, die die Kriterien dieser Leitlinie erfüllt. Auch in Metaanalysen (Abbing et al., 2018; Koch et al., 2019) und einer Übersicht der WHO über 962 Studien (Fancourt u. Finn, 2019) fand sich keine entsprechende Studie.

In einer randomisierten Studie wurden Frauen mit anthroposophischer Kunsttherapie oder Warteliste (Abbing et al., 2019) behandelt. Kunsttherapie war der Warteliste überlegen. Die Studie erfüllt nicht die Kriterien dieser Leitlinie (keine DSM- oder ICD-Diagnosen; nur Frauen behandelt; gemischte Angststörungen, keine Verblindung u.a.).

5.1.2 Pharmakotherapie

Zahlreiche Psychopharmaka sind für die erfolgreiche Behandlung von Angststörungen verfügbar und werden im folgenden Kapitel besprochen. Zu den Details einer Psychopharmakabehandlung sei auf die Fachliteratur verwiesen (z.B. Bandelow et al. (2012b)).

Die medikamentöse Behandlung akuter Angstzustände im Rahmen von Psychosen, affektiven Störungen, akuter Belastungsreaktionen, posttraumatischer Belastungsstörungen, emotional instabilen Persönlichkeitsstörungen und anderen mit Angst einhergehenden psychischen Erkrankungen ist nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Nicht alle der aufgeführten Medikamente haben in Deutschland eine Zulassung für spezielle Angststörungen. Zulassungen gibt es nur für die drei wichtigsten Angststörungen (Panikstörung, generalisierte Angststörung und soziale Phobie). Für Medikamente mit älteren Zulassungen wurde die Zulassung nicht für ICD-10-definierte Krankheitsbilder erteilt, sondern für „akute und chronische Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände“. Dies trifft für die meisten Benzodiazepine zu. Es findet sich nicht immer eine Übereinstimmung zwischen Zulassungsstatus und Wirksamkeit in RCTs. Die Beurteilung wurde in dieser Leitlinie zunächst unabhängig vom Zulassungsstatus eines Medikaments in Deutschland vorgenommen, denn es gibt Medikamente wie Imipramin, deren Wirksamkeit gut nachgewiesen ist und die dennoch keine Zulassung haben (z.B. weil die Hersteller keine Zulassung beantragt haben). Andererseits werden in dieser Leitlinie auch Medikamente kritisch beurteilt, die eine Zulassung haben.

Bei der Verwendung von Medikamenten, die für eine Indikation nicht zugelassen sind, sind medizinrechtliche Fragen zu berücksichtigen. Nur wenn das Vorgehen durch ausreichende Evidenz gestützt ist, darf ein Arzt nicht zugelassene Medikamente verordnen. Der Patient ist auf darauf hinzuweisen.

5.1.2.1 Verfügbare Medikamente

Die Tabelle 26 enthält diejenigen Medikamente, die in Deutschland für die Behandlung von Angststörungen und –zuständen zugelassen sind. Die Wirksamkeitsnachweise finden sich im Kapitel 6, S. 85. Die Empfehlungen der Leitliniengruppe werden in den Kapiteln 1 und 6 aufgeführt.

Die unerwünschten Wirkungen, Kontraindikationen, Anwendungsbeschränkungen und Wechselwirkungen der Medikamente können in den folgenden Kapiteln nicht in ausreichender Ausführlichkeit dargestellt werden; es sei auf entsprechende Literatur und die aktuellen Fachinformationen verwiesen (Bandelow et al., 2012b).

Tabelle 26. Zulassungsstatus von Medikamenten für Angsterkrankungen. Die Nennung in dieser Tabelle ist unabhängig von den Empfehlungen der Leitliniengruppe. PDA = Panikstörung/Agoraphobie; GAD= generalisierte Angststörung; SP = soziale Phobie

Substanzgruppe	Medikamente	Zulassung in Deutschland	Tagesdosis
SSRI	Citalopram	PDA	20–40 mg ¹
	Escitalopram	PDA; GAD; SP	10–20 mg ¹
	Paroxetin	PDA; GAD; SP	20–50 mg
	Fluoxetin	-	20–40 mg
	Fluvoxamin	-	100–300 mg
	Sertralin	PDA, SP	50–150 mg
SNRI	Venlafaxin	PDA; GAD; SP	75–225 mg
	Duloxetin	GAD	60–120 mg
TZA	Clomipramin	PDA, Phobien	75–250 mg
	Imipramin	-	75–250 mg
Trizykl. Anxiolytikum	Opipramol	GAD	50–300 mg
Benzodiazepine	Alprazolam	Spannungs-, Erregungs- u. Angstzustände*	1,5–8 mg
	Diazepam	Spannungs-, Erregungs- u. Angstzustände	5–20 mg
	Lorazepam	Spannungs-, Erregungs- u. Angstzustände	2–8 mg
	Clonazepam	Spannungs-, Erregungs- u. Angstzustände	4–8 mg
5-HT _{1A} -Agonist (Azapiron)	Buspiron	Angst- und Spannungszustände	45 mg
Kalziumkanalmodulator	Pregabalin	GAD	150–600 mg
RIMA	Moclobemid	SP	300–600 mg

*Nur indiziert, wenn die Störung schwer oder behindernd ist oder wenn der Patient infolge der Störung unter extremen Beschwerden leidet.

**nach Bandelow et al. (2008)

5.1.2.2 Wirkmechanismen der Substanzklassen

Die Wirkmechanismen der Medikamente werden in Tabelle 27 aufgelistet.

Tabelle 27. Wirkmechanismen der Substanzklassen

Angstmedikament	Wirkmechanismus
Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin in die präsynaptische Zelle
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)	Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin in die präsynaptische Zelle
Trizyklische Antidepressiva	Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und/oder Noradrenalin in die präsynaptische Zelle
Monoaminoxidase-Hemmer (MAOH)	Hemmung des Abbaus von Serotonin und/oder Noradrenalin durch die Monoaminoxidase
Kalziumkanalmodulator Pregabalin	Inhibition des Einstroms von Kalziumionen
Azapiron Buspiron	Agonismus am Serotonin-1 _A -Rezeptor
Opipramol	Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und/oder Noradrenalin in die präsynaptische Zelle
Benzodiazepine	Verstärkung des GABA-induzierten Einstroms von Chloridionen und Verstärkung der GABA-Wirkung

5.1.2.3 Unerwünschte Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen der Angstmedikamente werden in der Tabelle 28 dargestellt. Es werden nur einige häufige oder wichtige unerwünschte Wirkungen angegeben. Die hier aufgeführte Liste ist möglicherweise unvollständig oder nicht auf dem neuesten Stand. Details und aktuelle Informationen sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen. Manche Symptome treten nur zu Beginn der Behandlung auf und bessern sich im Verlauf.

Mögliche langfristige Nebenwirkungen werden bei (Carvalho et al., 2016) beschrieben.

¹Die Regeldosis darf wegen einer möglichen QTc-Zeit-Verlängerung nicht überschritten werden.

Tabelle 28. Unerwünschte Wirkungen von in der Angstbehandlung eingesetzten Medikamenten (nur die wichtigsten genannt; Details sind der aktuellen Fachinformation zu entnehmen). Die Nennung in dieser Tabelle ist unabhängig von den Empfehlungen der Leitliniengruppe.

Gruppe	Unerwünschte Wirkung
<i>Selektive Serotonin-wiederaufnahme-hemmer (SSRI)</i>	Unruhe, Übelkeit, Durchfall, Verstopfung, Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen, verminderter oder gesteigerter Appetit, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, Schwitzen, Hitzewallungen, trockener Mund, Müdigkeit, Zittern, sexuelle Störungen, Alpträume, Manieauslösung, Absetzsymptome; QT _c -Intervall-Verlängerung (Citalopram und Escitalopram), Suizidgedanken bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese, und andere unerwünschte Wirkungen
<i>Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)</i>	Unruhe, Schlafstörungen, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Magen-Darm-Beschwerden, trockener Mund, Verstopfung, Schwitzen, Kopfschmerzen, Schwindel, Herzrasen, Blutdruckanstieg, Blutdruckabfall, Zittern, Schüttelfrost, sexuelle Störungen, Manieauslösung, Suizidgedanken bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese, Störungen beim Wasserlassen, Gefühlsstörungen, Sehstörungen, Verwirrtheit, Ohrgeräusch und andere unerwünschte Wirkungen
<i>Trizyklische Antidepressiva</i>	Müdigkeit, trockener Mund, niedriger Blutdruck, Schwindel, Zittern, Schwitzen, Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, Störungen beim Wasserlassen, Herzrasen, Sehstörungen, Verwirrtheit, Verstopfung, Manieauslösung, Absetzsymptome und andere unerwünschte Wirkungen
<i>Reversibler Monoaminooxidasehemmer Moclobemid</i>	Unruhe, Schlafstörungen, trockener Mund, Kopfschmerzen, Schwindel, Magen-Darm-Beschwerden, Übelkeit, Manieauslösung und andere unerwünschte Wirkungen
<i>Pregabalin</i>	Benommenheit, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Euphorie, Lethargie, Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen, Reizbarkeit, sexuelle Störungen, gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme, Schwindel, Bewegungsstörungen, Zittern, Gefühlsstörungen, Gleichgewichtsstörung, Sehstörungen, Erbrechen, Mundtrockenheit, Verstopfung, Blähungen, Ödeme, missbräuchliche Verwendung in erhöhten Dosen, Entzugssymptome nach Absetzen einer Kurz- oder Langzeittherapie und andere unerwünschte Wirkungen
<i>Opipramol</i>	Müdigkeit, Mundtrockenheit, verstopfte Nase, niedriger Blutdruck und andere unerwünschte Wirkungen
<i>Buspiron</i>	Brustschmerzen, Benommenheit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Alpträume, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Schwindelgefühl, Konzentrationsstörungen, Zorn, Feindseligkeit, Verwirrtheit, Depression, Erregung verschwommenes Sehen, Tinnitus, Halsentzündung, verstopfte Nase, Mundtrockenheit, gastrointestinale Beschwerden, Diarrhö, Schwächegefühl und andere unerwünschte Wirkungen
<i>Benzodiazepine</i>	Müdigkeit, „Hangover“, Schwindel, Verlängerung der Reaktionszeit, Sehstörungen, unsicherer Gang, verwachsene Sprache, Gedächtnisstörungen, Vergesslichkeit, Verwirrtheit, Hemmung der Atmung, paradoxe Unruhe, Muskelschwäche, Gewichtsänderung, Sturzgefahr bei älteren Patienten und andere unerwünschte Wirkungen. Bei längerem Gebrauch kann eine Abhängigkeit auftreten. Nach abruptem Absetzen können Entzugssyndrome auftreten (Unruhe, Schlaflosigkeit, Krankheitsgefühl, Übelkeit, Erbrechen, Herzrasen, Blutdruckabfall, Schwitzen, Zittern, Muskelverspannungen und andere Symptome).

5.1.2.4 Gegenanzeigen

Die Gegenanzeigen der jeweiligen Medikamente sind der aktuellen Fachinformation zu entnehmen.

5.1.2.5 Wechselwirkungen

Bei der Verordnung von Medikamenten sind deren Wechselwirkungen zu beachten. Detaillierte Darstellungen hierzu finden sich bei Bandelow et al. (2012b) und Muscatello et al. (2012). Hier werden nur die wichtigsten genannt:

- Die sedierenden Eigenschaften mancher in der Angstbehandlung eingesetzter Psychopharmaka (Benzodiazepine, trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Neuroleptika, Pregabalin, Opipramol) können sich mit der anderer sedierender Psychopharmaka oder Alkohol addieren.
- Die anticholinergen Eigenschaften trizyklischer Medikamente (Antidepressiva, Opipramol, Neuroleptika) können sich mit der anderer anticholinergem Medikamente addieren.
- Einige der eingesetzten Psychopharmaka können durch Enzyminhibition im Zytochrom-P-450-System den Abbau anderer Psychopharmaka behindern.
- Die blutdrucksenkenden Eigenschaften mancher Medikamente (z.B. trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika) können sich mit denen anderer blutdrucksenkender Medikamente addieren.
- SSRI (und möglicherweise auch SNRI) können bei gleichzeitiger Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), Thrombozytenaggregationshemmern oder Warfarin eine Blutungsneigung verstärken.
- Kontrazeptiva können den Effekt von Psychopharmaka abschwächen und unerwünschte Wirkungen verstärken.

5.1.2.6 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung und mögliche Behandlungsmaßnahmen sind der aktuellen Fachinformation zu entnehmen.

5.1.2.7 Dauer der Behandlung

Langzeitbehandlungen können für manche Patienten notwendig sein und sollten bei Bedarf auch angeboten werden. Wenn der Patient Fortschritte durch die Behandlung zeigt, sollte die Medikation für 6–12 Monate fortgesetzt werden. Anschließend kann die Dosis langsam reduziert werden.

5.1.2.8 Vergleichende Wirksamkeit und Tolerabilität der Substanzklassen

Keines der verfügbaren Medikamente kann als ideal für alle Patienten angesehen werden. In Tabelle 29 werden die Risiken und Vorteile der Präparate zusammengefasst. Bei der Wahl des Medikaments sollten berücksichtigt werden:

- Die Präferenzen der behandelten Person
- Die Wirksamkeit des Medikaments
- Das Ansprechen auf vorherige Behandlungsmethoden
- Potenzielle Risiken (Neben- oder Wechselwirkungen, Kontraindikationen, Toxizität bei Überdosierung u.a.)
- Das Alter des Patienten

Tabelle 29. Vor- und Nachteile der in der Angstbehandlung eingesetzten Medikamente

Substanz	Vorteile	Nachteile
SSRI	Keine Abhängigkeit Ausreichender Wirksamkeitsnachweis durch klinische Studien für alle Angststörungen Relativ sicher bei Überdosierung	Wirklatenz 2–6 Wochen unerwünschte Wirkungen: zu Beginn Unruhe, Übelkeit möglich, im weiteren Verlauf sexuelle Dysfunktionen, Absetzphänomene u.a.
SNRI	Keine Abhängigkeit Ausreichender Wirksamkeitsnachweis durch klinische Studien Relativ sicher bei Überdosierung	Wirklatenz 2–6 Wochen, unerwünschte Wirkungen : zu Beginn Unruhe, Übelkeit, Absetzphänomene und andere unerwünschte Wirkungen
Pregabalin	Rascher Wirkungseintritt	Wirksamkeitsnachweis nur für generalisierte Angststörung; unerwünschte Wirkungen: Sedierung, Schwindel, Absetzphänomene u.a. unerwünschte Wirkungen
TZA	Keine Abhängigkeit Ausreichende Wirkungsnachweise in klinischen Studien (Ausnahme: SAS)	Wirklatenz 2–6 Wochen; unerwünschte Wirkungen: anticholinerge Wirkungen, kardiale unerwünschte Wirkungen, Gewichtszunahme und andere unerwünschte Wirkungen; mögliche Letalität bei Überdosierung
Opipramol	Keine Abhängigkeit	Wirklatenz 2–6 Wochen, nicht ausreichende Studienergebnisse, unerwünschte Wirkungen: Sedierung u.a. unerwünschte Wirkungen
Moclobemid	Keine Abhängigkeit Relativ wenig unerwünschte Wirkungen, relativ sicher bei Überdosierung	Wirklatenz 2–6 Wochen, inkonsistente Studienergebnisse bei sozialer Phobie, keine Wirksamkeitsnachweise bei anderen Angststörungen
Buspiron	Keine Abhängigkeit Relativ sicher bei Überdosierung	Wirklatenz 2–6 Wochen; Wirksamkeitsnachweis nur für generalisierte Angststörung; unerwünschte Wirkungen: Somnolenz, Übelkeit und andere unerwünschte Wirkungen
Hydroxyzin	Keine Abhängigkeit Rascher Wirkungseintritt	Wirksamkeitsnachweis nur für generalisierte Angststörung; unerwünschte Wirkungen: Sedierung und andere unerwünschte Wirkungen; keine Erfahrungen mit Langzeitbehandlung

5.1.2.8.1 Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRIs)

Wirksamkeit (Kapitel 6): Die Wirksamkeit der SSRIs bei Angststörungen (Panikstörung, generalisierter Angststörung und sozialer Phobie) wurde in zahlreichen kontrollierten Studien nachgewiesen (Kapitel 6).

Wirkeintritt: Der anxiolytische Effekt kann mit einer Latenz von 2–4 Wochen auftreten (in manchen Fällen auch später).

Unerwünschte Wirkungen: Die unerwünschten Wirkungen werden ausführlich in Tabelle 28 dargestellt. Unruhe, Nervosität, Zunahme der Angstsymptomatik und Schlaflosigkeit in den ersten Tagen oder Wochen der Behandlung können die Therapieadhärenz negativ beeinflussen. Patienten mit Angststörungen reagieren sensibel auf Antidepressiva und setzen nicht selten das Medikament wegen einer zu Beginn auftretenden Unruhe und Nervosität ab. Durch eine niedrige Dosis zu Beginn kann diese Überstimulierung vermieden werden. Sexuelle Dysfunktionen können bei Langzeitbehandlungen ein Problem darstellen. Absetzphänomene wurden beobachtet (Price et al., 1996; Stahl et al., 1997). Insgesamt haben die SSRIs jedoch ein benignes Nebenwirkungsprofil.

Dosierung (siehe Tabelle 26): Die SSRIs haben eine flache Dosis-Response-Kurve, d.h. dass schätzungsweise 75% der Patienten bereits auf die initiale (niedrige) Dosis reagieren. In manchen Fällen können Dosierungen am oberen Ende des

indizierten Dosisbereichs notwendig sein und sollten bei Bedarf auch angeboten werden. Bei manchen Patienten kann es sinnvoll sein, mit der Hälfte der empfohlenen Dosis zu beginnen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen können Dosierungsanpassungen erforderlich sein. Um Überstimulierung und Schlaflosigkeit zu verhindern, sollte die Dosis morgens oder mittags gegeben werden.

5.1.2.8.2 Selektiver Serotonin/Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRI)

Wirksamkeit (Kapitel 6): Die Wirksamkeit der selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin (generalisierte Angststörung, soziale Phobie und Panikstörung) und Duloxetin (generalisierte Angststörung) konnte in zahlreichen kontrollierten Studien gezeigt werden.

Wirkeintritt: Der anxiolytische Effekt kann mit einer Latenz von 2–4 Wochen auftreten (in manchen Fällen auch später).

Unerwünschte Wirkungen. Die unerwünschten Wirkungen werden ausführlich in Tabelle 28 dargestellt. Unruhe, Nervosität, Zunahme der Angstsymptomatik und Schlaflosigkeit in den ersten Tagen oder Wochen der Behandlung können die Therapieadhärenz negativ beeinflussen. Patienten mit Angststörungen reagieren sensibel auf Antidepressiva und setzen nicht selten das Medikament wegen einer zu Beginn auftretenden Unruhe und Nervosität ab. Durch eine niedrige Dosis zu Beginn kann diese Überstimulierung vermieden werden. Der Blutdruck kann erhöht werden. Sexuelle Dysfunktionen können bei Langzeitbehandlungen ein Problem darstellen. Absetzphänomene wurden beobachtet. Insgesamt haben die SNRIs jedoch ein gutartiges Nebenwirkungsprofil.

Dosierung (siehe Tabelle 26): Die SNRIs haben eine flache Dosis-Response-Kurve, d.h. dass viele der Patienten bereits auf die initiale (niedrige) Dosis reagieren. In manchen Fällen können Dosierungen am oberen Ende des indizierten Dosisbereichs notwendig sein und sollten bei Bedarf auch angeboten werden. Bei manchen Patienten kann es sinnvoll sein, mit der Hälfte der empfohlenen Dosis zu beginnen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen können Dosierungsanpassungen erforderlich sein. Um Überstimulierung und Schlaflosigkeit zu verhindern, sollte die Dosis morgens oder mittags gegeben werden.

5.1.2.8.3 Pregabalin

Wirksamkeit (Kapitel 6): Pregabalin, eine dem Antikonvulsivum Gabapentin ähnliche Substanz, die ihre Wirkung über die α_2 -Untereinheit der spannungsabhängigen Kalziumkanäle ausübt, ist bei der generalisierten Angststörung wirksam.

Wirkeintritt: Die Wirkung setzt bereits in den ersten Tagen ein.

Unerwünschte Wirkungen (Tabelle 28): Zu den wichtigsten unerwünschten Wirkungen gehören Sedierung und Benommenheit, die besonders zu Beginn der Behandlung auftraten. Eine Abhängigkeitsentwicklung wie bei den Benzodiazepinen ist nicht bekannt. Es sind jedoch Einzelfälle berichtet worden, in denen Patienten mit einer Polytoxikomanie Pregabalin in überhöhten Dosen einnahmen. Bei Personen mit einer Suchtanamnese, insbesondere bei Hinweisen auf Opioid-Schmerzmittelabusus oder Polytoxikomanie, darf Pregabalin nicht angewendet werden.

Dosierung: Pregabalin sollte mit einer niedrigen Dosis (150 mg/Tag, ggf. weniger) begonnen werden, um initiale unerwünschte Wirkungen wie Sedierung und Benommenheit zu vermeiden.

5.1.2.8.4 Trizyklische Antidepressiva (TZA)

Wirksamkeit (Kapitel 6): Die Wirksamkeit der trizyklischen Antidepressiva bei den Angststörungen (außer: soziale Phobie) ist nachgewiesen, vor allem für die Medikamente Imipramin und Clomipramin.

Wirkeintritt: Die Patienten sollten informiert werden, dass der anxiolytische Effekt eine Wirklatenz von 2–4 Wochen hat (in manchen Fällen bis zu 6–8 Wochen).

Unerwünschte Wirkungen: Besonders zu Beginn der Behandlung kann die Therapieadhärenz durch unerwünschte Wirkungen wie anfänglich gesteigerte Angst, Mundtrockenheit, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, Sedierung, sexuelle Funktionsstörungen, psychomotorische Einschränkungen, Verlängerung der Reaktionszeiten u.a. unerwünschte Wirkungen beeinträchtigt werden. Eine Gewichtszunahme kann bei Langzeitbehandlung problematisch werden. Insgesamt ist die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen bei den TZAs größer als bei moderneren Antidepressiva wie den Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) oder selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs). Daher sollten die letzteren Medikamente in der Regel zuerst versucht werden, bevor eine Therapie mit TZAs begonnen wird.

Dosierung: Trizyklische Antidepressiva sollten in einer niedrigen Dosierung begonnen werden und alle 3–5 Tage erhöht werden. Die Dosis sollte so lange erhöht werden, bis der höchste empfohlene Bereich erreicht ist, wenn eine anfängliche Behandlung mit einer niedrigen oder mittleren Dosis nicht erfolgreich war. Bei älteren Patienten werden niedrigere Dosen verwendet.

5.1.2.8.5 5HT_{1A}-Agonist Bupiron

Wirksamkeit (Kapitel 6): Der 5 HT_{1A}-Agonist Bupiron ist bei der generalisierten Angststörung wirksam, wie in einigen kontrollierten Studien gezeigt werden konnte; allerdings war die Wirkung geringer als bei anderen Medikamenten und nicht durchgängig in allen Studien nachweisbar. Für die anderen Angststörungen liegen keine Wirksamkeitsnachweise vor.

Wirkeintritt: Der anxiolytische Effekt kann mit einer Latenz von 2–4 Wochen auftreten (in manchen Fällen auch später).

Unerwünschte Wirkungen: siehe Tabelle 28

Dosierung: siehe Tabelle 26

5.1.2.8.6 Opipramol

Wirksamkeit (Kapitel 6): Opipramol ist eine trizyklische Substanz, die Ähnlichkeit mit den TZAs hat (jedoch nicht als Antidepressivum zugelassen ist). Es existiert lediglich eine kontrollierte Studie zur Behandlung der generalisierten Angststörung. Für andere Angststörungen liegen keine Wirksamkeitsnachweise vor.

Wirkeintritt: Der anxiolytische Effekt kann mit einer Latenz von 2–4 Wochen auftreten (in manchen Fällen auch später).

Unerwünschte Wirkungen: siehe Tabelle 28

Dosierung: siehe Tabelle 26

5.1.2.8.7 Reversibler Inhibitor für Monoaminoxidase A (RIMA) Moclobemid

Wirksamkeit (Kapitel 6): Die Ergebnisse mit dem reversiblen Inhibitor der Monoaminoxidase A (RIMA) Moclobemid waren inkonsistent (siehe Kapitel 0). Obwohl die Wirksamkeit von Moclobemid bei sozialer Phobie in einigen Placebo-kontrollierten Studien gezeigt wurde, konnte manche Studie keinen Unterschied zu Placebo feststellen, und eine Studie zeigte nur marginale Effekte. Bei der Panikstörung versagte Moclobemid in einem Doppelblind-Vergleich mit Placebo, war aber in Referenzvergleichsuntersuchungen ebenso wirksam wie die Vergleichssubstanz (Abschnitt 6.3.2.4, S. 158). Bei anderen Angststörungen ist das Medikament nicht untersucht worden.

Wirkeintritt: Der anxiolytische Effekt kann mit einer Latenz von 2–4 Wochen auftreten (in manchen Fällen auch später).

Unerwünschte Wirkungen: siehe Tabelle 28.

Dosierung (siehe Tabelle 26): Um Überstimulierung und Schlaflosigkeit zu vermeiden, sollte das Medikament morgens oder mittags gegeben werden.

5.1.2.8.8 Benzodiazepine

Wirksamkeit (Kapitel 6): Die Wirksamkeit der Benzodiazepine bei Angststörungen wurde in zahlreichen kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen. Die große Anzahl von Benzodiazepinen hat Zulassungen für die Behandlung von „Angstzuständen“ erhalten. Wegen ihres Suchtpotenzials können die Benzodiazepine zur Behandlung von Angststörungen aber nicht empfohlen werden. Ausnahmen sind Situationen, bei denen andere Maßnahmen nicht eingesetzt werden können (z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen, Kontraindikationen für andere Behandlungsformen, Suizidalität (Jonas u. Hearron, 1996)). Wenn komorbide Angststörungen behandelt werden, sollte berücksichtigt werden, dass Benzodiazepine nur eine begrenzte Wirkung auf die begleitenden Störungen haben, wie z.B. Depressionen oder Zwangsstörungen.

Wirkeintritt: Die anxiolytische Wirkung tritt sofort nach oraler oder parenteraler Applikation ein.

Unerwünschte Wirkungen (Tabelle 28): Im Gegensatz zu den Antidepressiva führen die Benzodiazepine nicht zu Unruhe zu Beginn der Behandlung. Bei der Behandlung mit Benzodiazepinen kann es zu Sedierung, Schwindel, verlängerter Reaktionszeit u.a. unerwünschte Wirkungen kommen. Kognitive Funktionen und Fahrtüchtigkeit können beeinträchtigt werden. Nach langfristiger Behandlung mit Benzodiazepinen kann sich eine Abhängigkeit entwickeln (Bradwejn, 1993; Livingston, 1994; Nelson u. Chouinard, 1999; Rickels et al., 1990; Schweizer et al., 1990b; Shader u. Greenblatt, 1993; Smith u. Landry, 1990) – besonders bei prädisponierten Patienten (Schweizer et al., 1998). Eine Benzodiazepinabhängigkeit wird häufig nicht entdeckt und behandelt. Während nach einer Repäsentativerhebung eine Prävalenz von mindestens 1,9 Mio. Arzneimittelabhängigen in Deutschland geschätzt wurde (Kraus u. Augustin, 2001), wurden im Jahr 2002 weniger als 0,01% von insgesamt 4,3 Mio. AOK-Versicherten aufgrund der ICD-Diagnose F13 in stationären Einrichtungen behandelt (Soyka et al., 2005). Absetzphänomene haben ihr Maximum nach 2 Tagen bei Benzodiazepinen mit kurzer Halbwertszeit und bei 4–7 Tagen bei Benzodiazepinen mit langer Halbwertszeit (Rickels et al., 1990).

Besondere bei älteren Patienten ist wegen der Sturzgefahr besondere Vorsicht bei der Anwendung von Benzodiazepinen geboten.

Dosierung: siehe Tabelle 26: Benzodiazepin-Dosierungen sollten so niedrig wie möglich, aber auch so hoch wie notwendig eingestellt werden.

5.1.2.8.9 Antihistamine

Wirksamkeit (Kapitel 6): Das Antihistamin Hydroxyzin war bei generalisierter Angststörung in doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien wirksam. Wegen sedierender Effekte sollte das Antihistamin nur dann verwendet werden, wenn andere Medikamente nicht wirksam waren oder die Behandlung nicht vertragen wurde. Hydroxyzin ist in Deutschland nicht für die Behandlung der definierten Angststörungen zugelassen, sondern für „Angst- und Spannungszustände und nicht-psychotische, emotional bedingte Unruhezustände“.

Wirkeintritt: Antihistaminika üben ihre angstlösende Wirkung bereits nach einigen Stunden aus.

Unerwünschte Wirkungen: siehe Tabelle 28

Dosierung: siehe Tabelle 26

5.1.2.8.10 Antipsychotika

Neuroleptika werden seit den 70er Jahren zur Behandlung von Angststörungen eingesetzt. Hoch- oder niedrigpotente (typische) Neuroleptika wurden dabei niedriger dosiert, als dies in der Schizophreniebehandlung üblich ist. Die Anwendung sollte allerdings kritisch gesehen werden. Die Studien, die in den 70er und 80er Jahren bei Patienten mit „Angstneurosen“ durchgeführt wurden, hatten einige methodische Schwächen. Außerdem sollte Neuroleptika bei nichtpsychotischen Patienten nicht länger als drei Monate eingesetzt werden, da sonst das Risiko für irreversible Spätdyskinesien erhöht sein kann. Bei den Angststörungen sind jedoch in der Regel längere Behandlungsperioden notwendig; daher wird die Verwendung von typischen Neuroleptika nicht empfohlen.

Wirksamkeit (Kapitel 6): In der jüngsten Zeit wurde das atypische Antipsychotikum Quetiapin bei der generalisierten Angststörung untersucht und zeigte Effekte, die mit derzeit üblichen Anxiolytika vergleichbar sind. Eine Zulassung in Europa wurde jedoch nicht erteilt. Das Medikament kommt also nur infrage, wenn Standardtherapien nicht wirksam waren oder nicht vertragen wurden.

Wirkeintritt: Die Wirkung von Quetiapin tritt innerhalb von wenigen Tagen ein.

Unerwünschte Wirkungen: Tabelle 28

Dosierung: 50–300 mg/Tag

5.1.2.8.11 Irreversibler Monoaminoxidaseinhibitor-Hemmer (MAOH)

Wirksamkeit (Kapitel 6): Die Wirksamkeit des irreversiblen MAOH Phenelzin bei Panikstörung und sozialer Phobie wurde in einigen kontrollierten Studien gezeigt; über den in Deutschland erhältlichen MAOH Tranylcypromin liegen allerdings keine ausreichenden Daten vor.

Unerwünschte Wirkungen: siehe Tabelle 28. Wegen der Möglichkeit schwerer Neben- bzw. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder Nahrungsmittelkomponenten werden die MAO-Hemmer Phenelzin und Tranylcypromin nicht als Medikamente der ersten Wahl angesehen. Sie sollten nur von erfahrenen Psychiatern angewendet werden, wenn andere Behandlungsmöglichkeiten nicht wirksam waren oder nicht toleriert wurden.

Wirkeintritt: Die Patienten sollten informiert werden, dass der anxiolytische Effekt eine Wirklatenz von 2 Wochen hat (Bereich 1–6 Wochen).

Dosierung: siehe Tabelle 26. Zur Vermeidung von Überstimulierung und Schlaflosigkeit sollten diese Medikamente ebenfalls nur morgens oder mittags gegeben werden.

5.1.2.8.12 Antikonvulsiva

Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Valproat, Lamotrigin oder Gabapentin haben in einigen vorläufigen Studien Wirksamkeit bei Angststörungen gezeigt und sollten weiter erforscht werden; allerdings werden sie nicht in der Routinebehandlung verwendet. Sie kommen lediglich bei therapieresistenten Erkrankungen infrage.

5.1.2.8.13 Betablocker

Da Betablocker autonome Angstsymptome wie Herzklopfen, Tremor usw. beeinflussen können, wurden sie zur Behandlung von Angststörungen verwendet. Allerdings zeigten die verfügbaren Doppelblindstudien keine Wirksamkeit von Betablockern bei Angststörungen (Wirksamkeit Kapitel 6). Zudem leiden viele Patienten mit Angststörungen unter niedrigem Blutdruck oder orthostatischer Dysregulation; dies kann durch Betablocker noch verstärkt werden. Betablocker wurden verwendet, um periphere Angstsymptome (wie z.B. Tremor) bei Musikern mit Lampenfieber zu behandeln, aber diese Ergebnisse können nicht ohne weiteres auf Patienten mit einer sozialen Angststörung übertragen werden. Insgesamt sind Betablocker daher in der Angstbehandlung obsolet.

5.1.2.8.14 Pflanzliche Präparate

Als einziges pflanzliches Präparat wurde ein Lavendelölextrakt untersucht. Zur Wirksamkeit siehe Abschnitt 6.2.2.12.1. Unerwünschte Wirkungen: Häufig Magen-Darm-Beschwerden (vornehmlich Aufstoßen) und allergische Hautreaktionen.

5.1.2.8.15 Homöopathische Präparate

Für homöopathische Präparate gibt es keine wissenschaftlichen Nachweise. Außerdem sind viele dieser Präparate nicht einer geeigneten Sicherheitsüberprüfung unterzogen worden.

5.1.2.9 Pharmakotherapie bei besonderen Patientengruppen

5.1.2.9.1 Ältere Patienten

Bei der Behandlung älterer Patienten müssen folgende Faktoren beachtet werden: Erhöhte Sensibilität in Hinblick auf anticholinerge Eigenschaften, erhöhtes Risiko für orthostatische Hypotonie und EKG-Veränderungen und mögliche paradoxe Reaktionen auf Benzodiazepine. SSRIs, Buspiron und Moclobemid erscheinen als relativ sicher in der Behandlung älterer Patienten (Benitez et al., 2008).

5.1.2.9.2 Demenz

Bei Patienten mit Demenz können Angstsymptome auftreten, die dann nicht zu den Angststörungen im engeren Sinne zu rechnen sind. Je nach der Natur dieser Angstsymptome (z.B. hirnnorganisch bedingte psychotische Angst) erfolgt die Behandlung nach allgemeinen medizinischen Prinzipien und unter Berücksichtigung der speziellen Interaktionen und Kontraindikationen.

5.1.2.9.3 Epilepsie

Übersichtsarbeiten zur Behandlung von Epilepsie-Patienten mit Antidepressiva kommen insgesamt zu dem Schluss, dass Antidepressiva aus der Gruppe SSRIs/SNRIs in der Behandlung sicher sind, aber die Medikamente Bupropion, Clomipramin und Maprotilin vermieden werden sollen (Craig u. Osborne, 2020; Gorska et al., 2018; Johannessen Landmark et al., 2016; Kanner, 2013; Mula, 2016).

Die Tabelle 30 enthält die Medikamente, die von der S3-Leitlinie Angststörungen unterschiedliche Empfehlungsgrade bekommen haben. Bei der Auswahl des Medikaments muss das Risiko zur Auslösung von Krampfanfällen, mögliche Wechselwirkungen mit Antikonvulsiva sowie der Empfehlungsgrade beachtet werden.

Insgesamt sind SSRI und SNRI am geeignetsten für die Behandlung von Angststörungen bei Patienten mit Epilepsie. Das trizyklische Antidepressivum Clomipramin sollte vermieden werden. Benzodiazepine haben eine gute Wirkung auf Angstsymptome. Da sie antikonvulsiv wirken, ist eine Zunahme von Krampfanfällen nicht zu befürchten. Allerdings werden Benzodiazepine nur in Ausnahmesituationen empfohlen. Bei Patienten mit Epilepsie sollte sie nur in Fällen angewendet werden, wenn andere Medikamente nicht vertragen wurden, nicht wirksam waren oder wegen möglicher Wechselwirkungen nicht verwendet werden konnten.

Da Pregabalin auch antikonvulsive Eigenschaften hat, ist eine Zunahme von Krampfanfällen unter Pregabalin nicht zu befürchten.

Zu einer Erhöhung der Anfallshäufigkeit unter Buspiron, Moclobemid und Opipramol liegen in der Literatur keine Hinweise vor.

Tabelle 30. Pharmakologische Behandlung von Angststörungen bei Patienten mit Epilepsie. Empfehlungsgrad der S3-Leitlinie für Angststörungen (Bandelow et al, 2021): A = „Soll“-Empfehlung; B = „Sollte“-Empfehlung; O = „Kann“-Empfehlung; KKP = Expertenkonsens (Evidenzlage lässt keine eindeutige Bewertung zu). Wechselwirkungen nach (Bandelow et al., 2012a)

Medikamente	Einfluss auf das Anfallsrisiko	Interaktionen mit Antiepileptika	Empfehlungsgrad
SSRIs	Geringer oder kein Einfluss, evtl. gesenktes Risiko	Erhöhter Plasmaspiegel von Carbamazepin und seinen Metaboliten. Durch Enzyminduktion durch Carbamazepin und Phenytoin verminderter Plasmaspiegel mancher SSRIs. Fluoxetin inhibiert den Abbau von Lamotrigin, Phenytoin und Valproat. Bei Kombination von Carbamazepin/Oxcarbazepin mit SSRIs kann es zu Hyponatriämie kommen.	A
SNRIs	Geringer oder kein Einfluss, evtl. gesenktes Risiko	Venlafaxin inhibiert den Abbau von Antikonvulsiva nicht signifikant. Der Abbau von Venlafaxin und Duloxetin wird nicht signifikant durch enzyminhibierende Antikonvulsiva beeinflusst.	A
Clomipramin	Hoch	Durch Enzyminduktion durch Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Topiramal verminderte Plasmaspiegel von Clomipramin.	B

		Erhöhung des Plasmaspiegels von Phenytoin durch Clomipramin.	
Benzodiazepine	Kein Einfluss bzw. gesenktes Risiko	Additive ZNS-Dämpfung bei Kombination mit Valproat. Valproat hemmt den Abbau und verstärkt somit die Wirkung von Benzodiazepinen. Erhöhter Diazepamspiegel durch Verdrängung aus der Proteinbindung durch Valproat. Erhöhung des Plasmaspiegels von Phenytoin durch Benzodiazepine	Nur in Ausnahmefällen empfohlen
Pregabalin	Kein Einfluss bzw. gesenktes Risiko bzw. gesenktes Risiko	Durch additive ZNS-Dämpfung kann es bei Kombination von Pregabalin mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen (Benzodiazepine, Antiepileptika) zu verstärkter Sedierung kommen.	B
Buspiron	Keine Hinweise auf erhöhtes Risiko	-	0
Opipramol	Keine Hinweise auf erhöhtes Risiko	Durch additive ZNS-Dämpfung kann es bei Kombination von Opipramol mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen (Benzodiazepine, Pregabalin, andere Antiepileptika) zu verstärkter Sedierung kommen.	0
Moclobemid	Keine Hinweise auf erhöhtes Risiko	Topiramamat kann den Abbau von Moclobemid reduzieren.	KKP

5.1.2.9.4 Schwangerschaft

Der Mehrzahl der Übersichtsarbeiten zufolge stellt die Behandlung mit SSRIs und TZAs in der Schwangerschaft kein erhöhtes Risiko für das Kind dar, obwohl geringfügige Anomalien, Frühgeburten und neonatale Komplikationen im Zusammenhang mit diesen Medikamenten berichtet wurden. Ein Zusammenhang zwischen intrauterinem Tod und größeren fetalen Missbildungen mit einer SSRI- oder eine TZA-Exposition während der Schwangerschaft oder Stillzeit konnte nicht festgestellt werden (Altshuler et al., 1996; Altshuler et al., 2001; Austin u. Mitchell, 1998; Emslie u. Judge, 2000; Ericson et al., 1999; Misri et al., 2000a; Misri et al., 2000b; Rubinchik et al., 2005; Tuccori et al., 2009).

Während einige Autoren ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte sehen (Oyebode et al., 2012), ist für diesen Zusammenhang nach anderen Autoren die Evidenz nicht ausreichend (Gentile, 2008).

In einigen Fallberichten und Studien traten direkte Medikamentenwirkungen oder Absetzphänomene bei einigen Neugeborenen auf, deren Mütter kurz vor der Niederkunft Antidepressiva eingenommen hatten (Nordeng et al., 2001; Wisner et al., 1999). Bei Vorschulkindern, die in utero einer Fluoxetinbehandlung der Mutter exponiert waren, konnten keine neurobehavioralen Änderungen nachgewiesen werden (Goldstein u. Sundell, 1999). Die Mehrheit der Studien fand keinen Zusammenhang zwischen der neurobehavioralen Entwicklung der Kinder und Antidepressivabehandlung der Mutter (Gentile u. Galbally, 2011).

Eine neuere Metaanalyse kam zu dem Schluss, dass Antidepressiva relativ sicher in der Schwangerschaft sind, dass aber bestimmte Sicherheitsbedenken bestehen bleiben, insbesondere eine höheres Risiko für Frühgeburten, Anpassungsstörungen der Neugeborenen und Missbildungen mit Paroxetin (Udechuku et al., 2010).

Zwischen der Anwendung von Benzodiazepinen und kongenitalen Missbildungen wurde ein Zusammenhang angenommen (Laegreid et al., 1990); es gibt jedoch keine konsistenten Befunde, die auf eine Gefährlichkeit einer Behandlung mit Benzodiazepinen hinweisen. Aufgrund der verfügbaren Arbeiten scheint die Einnahme von Diazepam oder Chlordiazepoxid während der Schwangerschaft sicher zu sein. Es ist jedoch diskutiert worden, ob die Verwendung von Alprazolam während der Schwangerschaft vermieden werden sollte (Iqbal et al., 2002). Um ein potenzielles Risiko kongenitaler Defekte zu vermeiden, sollten in begründeten Ausnahmefällen Benzodiazepine verwendet werden, zu denen jahrelange Erfahrungen vorliegen.

5.1.2.9.5 Stillzeit

SSRIs und TZAs gehen in die Muttermilch über; im Serum von Säuglingen wurden niedrige Konzentrationen gefunden (Misri et al., 2000b; Simpson u. Noble, 2000; Spigset u. Hägg, 1998). Es scheint nach der Literatur nicht gerechtfertigt, Müttern, die TZAs erhalten, vom Stillen abzuraten (Ausnahme: Doxepin). Möglicherweise sollte Fluoxetin während der Stillzeit vermieden werden (Spigset u. Hägg, 1998). Behandlungen mit anderen SSRIs (Citalopram, Fluvoxamin, Paroxetin oder Sertralin) scheinen während der Stillzeit unproblematisch zu sein, obwohl diese Feststellung mangels vorliegender Daten als vorläufig anzusehen ist (Spigset u. Hägg, 1998).

Unter der Behandlung mit Citalopram kam es zu unerwünschte Wirkungen bei Säuglingen. Daher sollten Säuglinge, deren Mütter mit Medikamenten behandelt wurden, sorgfältig in Hinblick auf unerwünschte Wirkungen wie Sedierung, Lethargie, Saugschwäche oder Gewichtsverlust beobachtet werden. Wenn größere Dosen über einen längeren Zeitraum verwendet wurden oder eine weitere Behandlung notwendig ist, sollte möglicherweise ein Abstillen empfohlen werden (Iqbal et al., 2002; Spigset u. Hägg, 1998).

5.1.2.10 Vorgehen bei Nichtansprechen einer Pharmakotherapie

Die Behandlungsanamnese des Patienten sollte bei der Planung der Therapie berücksichtigt werden. Bevor ein Patient als „therapieresistent“ eingestuft wird, sollten folgende Faktoren sichergestellt werden: eine korrekte Diagnose, die zuverlässige Einnahme, eine Dosis im therapeutischen Bereich und eine adäquate Behandlungsdauer. Gleichzeitig gegebene andere Medikamente (z.B. Enzyminduktoren oder -inhibitoren) können die Wirkung eines Anxiolytikums beeinflussen. Auch psychosoziale Faktoren können die Behandlung erschweren; insbesondere können komorbide Persönlichkeitsstörungen, Substanzmissbrauch und Depressionen die Prognose ungünstig beeinflussen.

- Serumspiegelbestimmung: In der Routinebehandlung werden selten Serumkonzentrationen der Angstmedikamente bestimmt, unter anderem weil die Korrelationen zwischen Serumkonzentration und klinischer Wirkung häufig nicht ausreichend sind. Nur in den Fällen, in denen eine mangelnde Wirkung aufgrund eines verstärkten Abbaus, eine erhöhte Nebenwirkungsrate aufgrund verminderten Abbaus oder eine mangelnde Einnahmезuverlässigkeit vermutet wird, sollte die Serumkonzentration bestimmt werden.
- Metabolisierungsbesonderheiten, Genotypisierung: In solchen Fällen kann auch eine Genotypisierung erfolgen. Bestimmte Zytochrom-Enzyme sind bei bestimmten Personen nicht ausreichend bzw. in erhöhtem Maße vorhanden, so dass der Abbau der Medikamente beeinflusst werden kann. Die Genotypisierung ist zurzeit wegen der damit verbundenen hohen Kosten keine Routinemaßnahme.
- Wechsel zu oder Kombination mit einer Psychotherapie (Siehe Abschnitt 6.1.8, S. 122)
- Wechsel des Medikaments: Wenn es unter einer Standardmedikation nicht zu einer Besserung kommt, muss der Arzt entscheiden, wann ein Medikationswechsel durchgeführt werden soll; da jedoch kontrollierte Studien zu dieser Fragestellung fehlen, können keine wissenschaftlich abgesicherten Regeln aufgestellt werden, wann ein solcher Medikamentenwechsel stattfinden sollte. Allgemein wird empfohlen, die Medikation zu wechseln, wenn ein Patient nach einer Behandlungsdauer von 4–6 Wochen in adäquater Dosis keine Response¹ zeigt. Wenn nach dieser Periode allerdings eine partielle Besserung beobachtet wird, besteht häufig noch eine Chance, dass es nach weiteren 4–6 Wochen zu einer Response kommt – daher sollte in einem solchen Fall die Therapie zunächst einmal fortgeführt werden – ggf. in erhöhter Dosierung. Bei älteren Patienten kann es länger dauern, bis eine Remission eintritt. Obwohl Studien zum Wechsel von Medikamenten fehlen, kommt es bei therapieresistenten Patienten manchmal zu einer Response, wenn der Patient auf andere Medikamente der gleichen oder einer anderen Substanzgruppe umgestellt wird (z.B. Wechsel von einem SSRI zu einem anderen oder zu einem TZA), da sich die einzelnen Medikamente innerhalb der Gruppen chemisch unterscheiden.
- Kombination. Unter Kombination versteht man die Hinzugabe eines weiteren Medikaments, wenn das ursprüngliche Medikament nur eine Teilbesserung ergab. Außer für die Kombination von Antidepressiva mit Benzodiazepinen ist keine andere Kombination in Studien untersucht worden. Es wird empfohlen, einen Wechsel des Medikaments einer Kombination vorzuziehen. Gründe hierfür sind: Mögliche Interaktionen, höhere Kosten sowie das Problem, dass bei Wirksamkeit einer Kombination nicht klar ist, ob nun die Kombination oder nur das neue Medikament geholfen hat.
- Augmentation. Unter Augmentation versteht man im engeren Sinne, dass zwei Medikamente oder Therapien kombiniert werden, deren Wirkmechanismen sich ergänzen, so dass ihre Wirkung nicht einfach nur additiv verstärkt wird. Für die Angststörungen gibt es bis auf die Augmentation eines SSRIs mit Pindolol oder einer KVT mit glutamatergen Substanzen keine Studien zu Augmentationsstrategien.

Mögliche Therapiestrategien bei Non-Response werden in Tabelle 8 (S. 23) aufgeführt. Bei Verwendung von Medikamenten, die für eine Indikation nicht zugelassen sind, sind medizinrechtliche Fragen zu berücksichtigen. Nur wenn das Vorgehen durch ausreichende Evidenz gestützt ist, darf ein Arzt nicht zugelassene Medikamente verordnen. Der Patient ist auf darauf hinzuweisen.

5.1.2.10.1 Kombinationen bei therapieresistenten Angststörungen

Eine Monotherapie ist grundsätzlich vorzuziehen; Kombinationen sind nur in therapieresistenten bzw. schweren Fällen anzuraten. Evidenzen liegen nur für die Kombination von Antidepressiva mit Benzodiazepinen vor (Goddard et al., 2001; Pollack et al., 2003), die jedoch nicht empfohlen wird.

5.1.3 Abwägung der Risiken und Nutzen von Pharmako- und Psychotherapie und deren Kombination

In der täglichen Praxis kann zwischen einer Psychotherapie oder einer Pharmakotherapie als Behandlungsform gewählt werden; zudem werden häufig medikamentöse und psychotherapeutische Verfahren kombiniert. Die Datenlage zu diesem Thema ist im Kapitel 6 dargelegt.

Neben Wirksamkeitserwägungen sind auch andere Gesichtspunkte für die Wahl einer Behandlungsmodalität entscheidend:

¹Response wird unterschiedlich definiert; z.B. häufig als 50%ige Abnahme der Skalenwerte auf der Hamilton-Angstskala; Remission oft als ein Hamilton-Wert ≤ 7

- Präferenz des Patienten
- Wirkeintritt der Behandlung
- unerwünschte Wirkungen der Medikamente
- Schweregrad der Erkrankung
- Komorbidität
- Verfügbarkeit der Psychotherapie
- Ökonomische Überlegungen

Bei einer medikamentösen Therapie kann im Falle einer Non-Response die Dosis gesteigert oder ein Medikamentenwechsel vorgenommen werden. Während es zahlreiche kontrollierte Studien gibt, die eine Dose-Response-Beziehung zeigen (in der Regel in der Richtung, dass durch höhere Dosen im Rahmen des Regeldosisbereichs eine bessere Wirkung erzielt wird), gibt es nur vereinzelte Studien zum Wechsel von ein Medikament auf ein anderes. Zum Wechsel von einer Psychotherapie auf eine andere liegen keine kontrollierten Studien vor.

Bei der Kombination von Psycho- und Pharmakotherapie müssen die Vor- und Nachteile gegenüber einer Monotherapie abgewogen werden.

Nachteile:

- Zusätzliche Kosten: Eine Kombinationstherapie ist teurer als eine Monotherapie. Da aber alle anxiolytischen Medikamente als Generika zur Verfügung stehen, ist der Anteil der Medikamente am Gesamtpreis als vernachlässigbar einzuschätzen.
- Mögliche Abschwächung der Wirkung: Es wurde hypothetisiert (Fava et al., 2017), dass die zusätzliche Gabe eines Benzodiazepins oder eines Antidepressivums zu einer kognitiven Verhaltenstherapie bei Angststörungen zu einer Verschlechterung im Vergleich zu Placebo beim Follow-up führe könne. Dies sei aber eine Hypothese, die noch getestet werden müsse. Aus Metaanalysen (siehe Kapitel 6. Evidenz) geht allerdings nicht hervor, dass sich diese Hypothese belegen lässt.

Vorteile:

- Metaanalysen (siehe Kapitel 6. Evidenz) zeigen eine Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber den Monotherapien.
- Während eine Wartezeit bis zur Aufnahme einer Psychotherapie besteht (ca. 20 Wochen im Durchschnitt), kann die Gabe eines Medikaments sofort erfolgen.

5.1.4 Einfluss komorbider psychischer Störungen

Das Vorliegen von komorbiden psychischen Störungen, insbesondere Persönlichkeitsstörungen, verschlechtert nach einer Metaanalyse die Behandlungsergebnisse (Sanchez-Meca et al., 2010), während eine andere Metaanalyse von 148 Behandlungsstichproben zu dem Schluss kam, dass Komorbidität die Effektstärken nicht signifikant beeinflusst (Olatunji et al., 2010).

Allerdings werden die meisten klinischen Studien nicht mit Patienten mit „reinen“ Angststörungen durchgeführt. Ausgeschlossen werden in der Regel nur Patienten mit komorbiden Störungen, die die Validität der Studie beeinträchtigen würden bzw. die Angsterkrankung in den Hintergrund treten lassen würden, wie Psychosen, Suchterkrankungen, Persönlichkeitsstörungen oder schwere Depressionen bzw. Suizidalität. Andere komorbide Störungen sind in der Regel zugelassen (wie andere Angststörungen oder mittelgradige Depressionen).

5.1.5 Einfluss komorbider körperlicher Erkrankungen

Angsterkrankungen sind überzufällig häufig mit körperlichen Erkrankungen wie Schilddrüsenerkrankungen, Atemwegserkrankungen, Arthritis, Migräne oder Allergierkrankungen assoziiert (Sareen et al., 2006). Bei Patienten mit vorbestehenden Angststörungen, die eine schwere körperliche Erkrankung bekommen, kommt es zu verstärktem subjektivem Leiden, reduzierten psychologischen Copingmöglichkeiten, negativen Auswirkungen auf die medizinische Behandlung und Rehabilitation, verminderter Lebensqualität und stärkeren psychosozialen Einschränkungen (Kapfhammer, 2015; Roy-Byrne et al., 2008).

Als Folge von schweren, vor allem lebensbedrohlichen körperlichen Erkrankungen kann es im Rahmen von Anpassungsstörungen zu Angstsymptomen kommen, die einer eigenständigen Angsterkrankung ähneln können. Anpassungsstörungen sind allerdings nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

5.1.6 Allgemeine Behandlungsprinzipien

5.1.6.1 Therapeutische Beziehung

Grundlage jeder Intervention sollte die Entwicklung und Aufrechterhaltung einer tragfähigen therapeutischen Beziehung sein, deren Qualität zum Behandlungserfolg beiträgt.

5.1.6.2 Diagnose

Die Patienten sollen über ihre Diagnose ausführlich informiert werden.

5.1.6.3 Aufklärung und partizipative Entscheidungsfindung

Nach § 630e BGB ist der Behandelnde verpflichtet, den Patienten über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären. Dazu gehören insbesondere Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten im Hinblick auf die Diagnose oder die Therapie. Ärzte und psychologische Psychotherapeuten müssen Patienten sachgerecht und objektiv über die Besserungschancen durch die jeweiligen Therapieformen unter Berücksichtigung der Evidenzlage informieren. Bei der Aufklärung ist auch auf Alternativen zur Maßnahme hinzuweisen, wenn mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können. Bei der Auswahl der Behandlungsmethode sollten frühere erfolgreiche bzw. nicht erfolgreiche Therapieversuche berücksichtigt werden. Die Patienten sollten auf die Wirklatenz der Antidepressiva hingewiesen werden, die in der Regel 2 Wochen beträgt (Bereich 1–6 Wochen). Auch die Wirkung einer Psychotherapie kann mit Verzögerung eintreten.

Es versteht sich von selbst, dass Aufklärungsgespräche in allgemeinverständlicher Sprache geführt werden sollten. Ein Ziel des ersten Aufklärungsgesprächs ist es, Hoffnung zu vermitteln. Hilfreich sind Aufklärungsbroschüren oder Hinweise auf Selbsthilfematerialien, wenn sie evidenzbasiert sind. Im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung sollte der Patient zu jeder Zeit bei der Wahl des Therapieverfahrens mitbeteiligt werden.

5.1.6.3.1 Risiken

Patienten, die Medikamente erhalten, müssen, wie es allgemeinem ärztlichem Handeln entspricht, über unerwünschte Wirkungen, absolute und relative Gegenanzeigen, Wechselwirkungen, Risiken bei Überdosierungen und Warnhinweise aufgeklärt werden. Insbesondere muss dabei auf häufige und/oder schwerwiegende unerwünschte Wirkungen hingewiesen werden.

5.1.6.3.2 Zeitaufwand und Kosten

Mit dem Patienten sollte der mit einer Behandlung verbundene Zeitaufwand besprochen werden (Stundenzahl, Anfahrt, Dauer der Therapie, notwendige Laborkontrollen bei medikamentöser Therapie usw.).

Die für den Patienten entstehenden Kosten (sofern anwendbar; z.B. Zuzahlung bei Medikamenten, Selbstbeteiligung bei privat Versicherten, ggf. Ausfalls-/Bereitstellungshonorar bei einem vom Patienten verschuldetem Ausfall einer Therapie-sitzung gemäß schriftlichem Vertrag zwischen Patient und Therapeut) sollten offengelegt werden.

5.1.6.3.3 Verfügbarkeit

Mit dem Patienten zusammen sollte erörtert werden, ob eine vorgeschlagene Therapie in einem angemessenen Zeitraum begonnen werden kann. Wenn zum Beispiel aufgrund der örtlichen Gegebenheiten mit einer mehrmonatigen Wartezeit bis zum Beginn einer Psychotherapie zu rechnen ist, sollte ggf. eine Alternative vorgeschlagen werden (z.B. eine medikamentöse Therapie oder Selbsthilfemaßnahmen).

5.1.6.3.4 Verbesserung der Therapieadhärenz/Einnahmezuvverlässigkeit

Patienten mit Angststörungen haben bei bestimmten Therapien oft übergroße Bedenken (z.B. Angst vor Panikattacken, die durch eine Expositionstherapie ausgelöst werden können). Patienten mit Angststörungen haben auch häufig unbegründete oder übertriebene Furcht vor den unerwünschte Wirkungen psychopharmakologischer Medikamente, wie z.B. Furcht vor einer Suchtauslösung bei Medikamenten ohne Abhängigkeitspotential, mit der Folge, dass die Medikamentencompliance oft sehr gering ist (Keene et al., 2005; Stein et al., 2006). Durch geeignete Aufklärung kann die Einnahmezuvverlässigkeit bzw. Therapieadhärenz verbessert werden.

5.1.7 Behandlungsziele

Ziele der Behandlung sind:

- Angstsymptome und Vermeidungsverhalten zu reduzieren
- die Rückfallwahrscheinlichkeit zu reduzieren

- die Einschränkungen im Alltagsleben zu reduzieren
- die soziale Integration und gesellschaftliche Teilhabe zu verbessern
- die berufliche Leistungsfähigkeit wiederherzustellen

5.1.8 Indikation für eine Behandlung

Als Indikation für eine Behandlung gelten:

- Bestehen einer Angststörung nach ICD-10
- ein mittlerer bis schwerer Leidensdruck des Patienten
- psychosoziale Einschränkungen
- mögliche Komplikationen einer Angsterkrankung (wie Suchterkrankungen u.a.)

5.1.9 Abwendbare gefährliche Verläufe

Abwendbare gefährliche Verläufe sollten erkannt und durch eine geeignete und frühzeitige Behandlung verhindert werden. Dazu gehören:

- Übersehen einer somatischen Erkrankung
- Sekundäre Depression
- Suizidalität
- Suchtentwicklung
- Sozialer Rückzug und Isolation
- Entstehen und Verstärken von Beziehungsproblemen
- Berufliche Einschränkungen

5.1.10 Einbezug von Angehörigen

Mit Einverständnis des Patienten sollten die Angehörigen in die Behandlung mit einbezogen werden, nach folgenden Prinzipien:

- Erhebung der Fremdanamnese mit Einverständnis des Patienten
- Wecken von Verständnis für die Symptome des Patienten
- Psychoedukation über Angststörungen
- Einbindung in die Therapie (so sollten Angehörige nicht das Vermeidungsverhalten durch Trost verstärken, sondern dessen Abbau fördern)
- Unterstützung der Therapieadhärenz durch die Angehörigen

5.2 Versorgung von Menschen mit Angsterkrankungen

5.2.1 Versorgung auf Hausarztebene

Angststörungen gehören zu den häufigsten psychischen Krankheiten in der Hausarztpraxis (Amendt et al., 2004; Sielk et al., 2009). Bei der Versorgung von Angststörungen nehmen Hausärzte als erste Ansprechpartner eine wichtige Rolle ein. Etwa 20% der Patienten (Frauen 24%, Männer 16%) mit Angststörungen suchen zur Versorgung ihre Hausärzte auf (Wittchen u. Jacobi, 2004). Knapp ein Drittel der Patienten verbleibt ausschließlich beim Hausarzt (Schulz et al., 2008). Hausärzte behandeln somit einen hohen Anteil von Patienten mit Angststörungen (Wittchen u. Jacobi, 2004), häufig mit psychischen oder körperlichen Komorbiditäten (Seidscheck, 2006).

Niedergelassene Ärzte, die Leistungen der psychosomatischen Grundversorgung (psychodiagnostisches Gespräch, psychotherapeutische Intervention, Entspannungsverfahren) für gesetzlich krankenversicherte Patienten abrechnen wollen, müssen sich zusätzlich qualifizieren. Die psychosomatische Grundversorgung ist jedoch weder Ersatz noch Konkurrenz für eine Psychotherapie durch ärztliche oder psychologische Psychotherapeuten. Vielmehr lernen die darin ausgebildeten Ärzte unter anderem, Patienten bei entsprechender Indikation für eine psychotherapeutische Behandlung zu gewinnen und eine Psychotherapie einzuleiten.

Der hausärztlichen Versorgungsebene kommen somit folgende Funktionen zu:

- Erkennung von Angststörungen und korrekte Diagnosestellung einschließlich Abklärung möglicher somatischer Differenzialdiagnosen, da Patienten mit einer Angststörung sich oft mit somatischen Beschwerden (Symptome wie Herzrasen, Engegefühl in der Brust etc.) beim Hausarzt oder Internisten vorstellen (Geiser et al., 2012; Kroenke et al., 1997; Nisenon et al., 1998).
- Vermittlung der Diagnose an den Patienten: Den Hausärzten kommt eine besondere Rolle beim Aufbau einer empathischen und vertrauensvollen Arzt-Patienten-Beziehung sowie der Entwicklung eines angemessenen Verständnisses der Krankheit, ihrer Symptome, ihrer Behandlung und ihrer Prognose für Betroffene und deren Umfeld zu.

- In einer Studie wurde die Behandlung von Patienten mit einer Panikstörung im hausärztlichen Bereich untersucht. Ein Therapieprogramm, das Elemente der KVT einschließlich Expositionsübungen umfasste, ein Therapiebegleitbuch mit Psychoedukationselementen sowie Anleitungen der Expositionsübungen und bei dem die Patienten 4 Hausarzttermine hatten sowie von einem Praxisteam aus medizinischen Fachangestellten therapeutisch begleitet wurden, war wirksamer als eine „Behandlung wie üblich“ (Gensichen et al., 2019). Die Patienten wurden nicht randomisiert zugeteilt, aber die Arztpraxen wurden nach einem Randomisierungsplan ausgewählt.
- Einleitung der Therapie (Beratung, Medikation): Die Klassifizierung der Angstproblematik und die gemeinsame Entscheidungsfindung mit dem Patienten (partizipative Entscheidungsfindung) zu einem Behandlungspfad (Behandlungsmethode) unter Berücksichtigung der in den Versorgungsebenen zur Verfügung stehenden Fachärzte und Psychotherapeuten bestimmen das weitere Vorgehen bzw. das mögliche Setting einer Therapie.
- Ggf. Überweisung zum Facharzt zu weiterer Abklärung und Therapie: Hausärzten kommt eine wichtige Beratungsfunktion zu, inwieweit Fachärzte, psychologische und ärztliche Psychotherapeuten sowie komplementäre Dienste in die Behandlung einbezogen werden sollen. Folgende Indikationskriterien für unterschiedliche Stufen der Versorgung sind sinnvoll: Bei leichten bis mittelschweren Angststörungen kann eine alleinige ambulante Behandlung nach *lege artis* durchgeführter somatischer, psychopathologischer und psychologischer Diagnostik von allen relevanten Behandlungsgruppen, d.h. auch von Hausärzten – speziell bei Allgemeinärzten mit der Qualifikation „Psychosomatische Grundversorgung“ durchgeführt werden. Bei hausärztlicher Behandlung ist nach spätestens sechs Wochen bei nicht ausreichender Besserung die Konsultation bei einem Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, einem Facharzt für psychosomatische Medizin und Psychotherapie, einem psychologischen Psychotherapeuten oder einem ärztlichen Psychotherapeuten zu erwägen.
- Koordination weiterer Behandlungen: In der Langzeit-Versorgung werden Patienten mit Angststörungen neben einer fachspezifischen Therapie der Angststörungen – besonders im ambulanten Setting – auch weiterhin von ihren Hausärzten versorgt. Beim Übergang eines Patienten zurück in die ambulante Versorgungsebene können durch Versorgungsengpässe z. B. bei Wartezeiten erhebliche Belastungen für den Patienten und auch für den Hausarzt durch erforderliche zusätzliche Betreuungsleistungen entstehen. Generell sind bei der Versorgung von Patienten mit Angststörungen „abwendbar gefährliche Verläufe“ frühzeitig zu erkennen und zu berücksichtigen (Schneider et al., 2012). Erhebliche Veränderungen der Lebenssituationen des Patienten bzw. das Eintreten von Life Events, welche im Rahmen einer intensiven hausärztlichen Versorgung frühzeitig identifiziert werden können, sind als höheres Risiko für die Verstärkung einer Angststörung mit Ausbildung von Komorbiditäten bzw. auch Suizidalität zu berücksichtigen. Verschlechterungen bzw. fehlender Erfolg einer eingeschlagenen Therapie sollten daher im Rahmen eines systematischen Monitorings der Patienten identifiziert werden und zum Überdenken der Behandlungsstrategie führen.

Für die Versorgung auf Hausarztebene wird auf die Praxisempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin zum Umgang mit Patientinnen und Patienten mit Angst verwiesen (DEGAM, 2016).

Stellungnahme der DEGAM zur Verwendung von Pregabalin in der Hausarztpraxis. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) hat eine von der Einschätzung der Leitliniengruppe abweichende Stellungnahme zur Verwendung von Pregabalin in der Hausarztpraxis abgegeben:

„In der Hausarztpraxis werden häufig Patienten mit generalisierten Angststörungen behandelt. Bei einigen Medikamenten, aber insbesondere bei Pregabalin, kann es beim Absetzen zu Reboundphänomenen kommen, die ein völliges Absetzen der Medikamente erschweren. Bei Personen, die darauf angewiesen sind, Fahrzeuge und Maschinen zu bedienen, kann eine Fahrtüchtigkeit unter Pregabalin nicht sicher gewährleistet werden. Zusätzlich gibt es Berichte über ein Missbrauchsrisiko (MHRA, 2019), die in Großbritannien zu Vorsichtsmaßnahmen bei der Verschreibung und Einschränkungen in der Empfehlung der nationalen Leitlinien (NICE, 2019) geführt haben. Aus diesen Gründen ist in der Hausarztpraxis Pregabalin kein Medikament der ersten Wahl und sollte erst nachrangig nach SSRI oder SNRI eingesetzt werden.“

5.2.2 Fachspezifische ambulante Versorgung

Bei einem wesentlichen Teil der Patienten erfolgt dieser Zugang zur fachspezifischen Behandlung per Überweisung durch den Hausarzt, den somatischen Facharzt oder eine stationäre Einrichtung. Bei der Entscheidung über die Zuweisung zur fachspezifischen Versorgung ist zu gewährleisten, dass die Patienten über ihre Erkrankung und die evidenzbasierten Behandlungsmöglichkeiten entsprechend den Empfehlungen der gültigen Leitlinien angemessen informiert sind und die Patientenpräferenzen explizit erfragt und bei der Entscheidung über die Zuweisung in besonderer Weise beachtet werden. Patienten mit Angststörungen können grundsätzlich auch einen direkten Zugang zur fachspezifischen ambulanten Versorgung wählen.

Die fachspezifische psychotherapeutische Versorgung von erwachsenen Patienten mit Angsterkrankungen wird in Deutschland durch psychologische Psychotherapeuten, Fachärzte für psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie sowie psychotherapeutisch tätige Ärzte mit einer Facharztweiterbildung in einem nicht-psychotherapeutischen Fachgebiet und einer Zusatzweiterbildung „Psychotherapie, fachgebunden“ geleistet (Diese Berufsgruppen werden im Folgenden, wenn sie als Gesamtgruppe angesprochen werden, unter dem Begriff Psychotherapeuten zusammengefasst). Die psychotherapeutische Versorgungsdichte variiert dabei sehr stark in Abhängigkeit von Regionen, zwischen Großstädten und ländlichen Regionen und zwischen alten und neuen Bundesländern.

In Deutschland sind nehmen an der vertragsärztlichen Versorgung teil (www.kbv.de; Stand 2018):

Nervenärzte/Neurologen/Psychiater	5955
Ärztliche Psychotherapeuten	6219
davon Ärzte für Psychosomatik und Psychotherapie	2579
Psychotherapeuten ohne ärztliche Psychotherapeuten	28.116
Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten	6268
Psychologische Psychotherapeuten	21.848

Von den Fachärzten verfügen 64% über die Fachkunde in tiefenpsychologisch fundierter Psychotherapie (TfP), 7% über die Fachkunde in TfP und analytischer Psychotherapie, 16% in analytischer Psychotherapie (AP) und 13% in Verhaltenstherapie (VT) (Mehrfachnennungen möglich). Von den psychologischen Psychotherapeuten verfügen 47% über eine Fachkunde in Verhaltenstherapie, während 36% über eine Fachkunde in TfP, 5% in TfP und AP und 12% in analytischer Psychotherapie verfügen (Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung, 2010).

Psychotherapeuten behandeln das gesamte Spektrum der Angststörungen. Zudem umfasst das Leistungsangebot die psychopathologische Differenzialdiagnostik, die Erfassung der psychosozialen Situation des Patienten, bei den Fachärzten auch die fachspezifische psychopharmakologische Behandlung und die ggf. noch erforderliche Veranlassung der somatischen Differenzialdiagnostik zum Ausschluss organischer Ursachen der Beschwerden (vgl. Kap. 4.5).

Wegen der häufigen Komorbidität von Angsterkrankungen mit somatischen Erkrankungen ist in vielen Fällen eine enge Kooperation von Hausärzten, somatischen Fachärzten und Psychotherapeuten erforderlich.

Die psychiatrischen Institutsambulanzen (PIA) erfüllen einen spezifischen Versorgungsauftrag speziell für Patienten, die wegen der Art, Schwere oder Dauer ihrer Erkrankung eines solchen besonderen, krankenhaushen Versorgungsangebotes bedürfen. Ziel ist es, Krankenhausaufnahmen zu vermeiden, stationäre Behandlungszeiten zu verkürzen und Behandlungsabläufe zu optimieren. In Deutschland existieren zurzeit etwa 500 psychiatrische Institutsambulanzen; entsprechend werden derzeit zunehmend auch psychosomatische Institutsambulanzen eingerichtet.

5.2.3 Krankenhaus- und tagesklinische Versorgung

In der Regel können Angsterkrankungen ambulant behandelt werden. Indikationen für eine stationäre Behandlung der Angsterkrankung können sein:

- Suizidalität
- ausgeschöpfte oder nicht verfügbare ambulante Behandlungsmaßnahmen
- eine besondere Schwere der Angstsymptomatik (z.B. ausgeprägtes Vermeidungsverhalten bei Agoraphobie)
- Ko- und Multimorbidität, belastendes soziales Umfeld bzw. familiäre Desintegration

Stationäre und teilstationäre Behandlungen erfolgen an Fachkrankenhäusern, Universitätsabteilungen sowie Fachabteilungen in Allgemeinkrankenhäusern. Der multimodale Ansatz beinhaltet Einzel- und Gruppenpsychotherapie inkl. Psychoedukation, ggf. eine psychopharmakologische Behandlung sowie ergänzende therapeutische Angebote (z.B. Ergotherapie, Physiotherapie, Sport- und Bewegungstherapie).

- Stationäre psychiatrisch-psychotherapeutische Behandlung: Im Jahr 2011 gab es in Deutschland 412 Fachkliniken für Psychiatrie und Psychotherapie sowie entsprechende Fachabteilungen an Allgemeinkrankenhäusern mit ca. 54 000 Betten (Statistisches Bundesamt, 2013). Der Anteil an Patienten mit Angsterkrankung als Hauptdiagnose ist mit durchschnittlich 4,2% (Schulz et al., 2008) im Vergleich zu anderen Erkrankungsgruppen eher gering.
- Die stationäre psychosomatisch-psychotherapeutische Behandlung wird in eigenen Fachkrankenhäusern, in Abteilungen für psychosomatische Medizin und Psychotherapie an Allgemeinkrankenhäusern und Universitätskliniken durchgeführt. Im Jahr 2011 existierten in Deutschland 190 Fachkrankenhäuser bzw. -abteilungen für psychosomatische Medizin und Psychotherapie bzw. psychotherapeutische Medizin mit ca. 8 400 Betten. Der Anteil an Patienten mit Angsterkrankung als Hauptdiagnose liegt bei durchschnittlich 14,2% (Schulz et al., 2011).

Ergänzend zum vollstationären Angebot halten mittlerweile zahlreiche Einrichtungen teilstationäre bzw. tagesklinische Angebote vor. Rund 16 % der Betten in Fachkrankenhäusern und Fachabteilungen für Psychiatrie und Psychotherapie und rund 10 % der Betten in Fachkrankenhäusern und Fachabteilungen für psychosomatische Medizin und Psychotherapie sind als tagesklinischer (teil-stationärer) Behandlungsplatz ausgewiesen (Arbeitsgruppe Psychiatrie der Obersten Landesgesundheitsbehörden, 2007). Die Behandlung findet in der Woche tagsüber statt; die Patienten übernachten zu Hause.

Tageskliniken können Schutz und Struktur bei gleichzeitiger Förderung von Eigenverantwortlichkeit bieten. Die Behandlungsprogramme der Kliniken reichen von rein stützenden Angeboten bis hin zu intensiven multimodalen, integrativen Konzepten (Schulz et al., 2008; Zeeck et al., 2002).

Wird eine stationäre Behandlung durchgeführt, ist spätestens im letzten Drittel des Aufenthaltes die ambulante Weiterversorgung bzw. Nachsorge des Patienten im Sinne eines systematischen Entlassmanagements zu initiieren, um eine möglichst hohe Behandlungskontinuität sicherzustellen und „Drehtüreffekte“ zu verhindern. Das Entlassmanagement besteht aus der Information, Beratung und Motivierung des Patienten sowie der Auswahl, Planung und möglichst konkreten Anbahnung der Weiterversorgung. Um eine größtmögliche inhaltliche Behandlungskontinuität sicherzustellen, sollten die Weiterbehandelnden (z.B. Hausarzt, ambulanter Psychotherapeut) zeitnah über Behandlungsverlauf und -ergebnis informiert werden.

Stationäre Selbsteinweisungen kommen – gerade bei nicht fachgerecht behandelten Patienten bzw. bei Patienten mit unzureichender Adhärenz – häufig vor; sie resultieren oft aus der Angstsymptomatik selbst, bei der Patienten in subjektiv lebensbedrohlich empfundene Situationen (z.B. im Rahmen einer Panikattacke mit der Überzeugung, einen Herzinfarkt zu erleiden) stationäre Aufnahmen (häufig zunächst in eine somatische Fachabteilung) anstreben.

5.2.4 Rehabilitation

Nach einer norwegischen Längsschnittstudie (Mykletun et al., 2006), in der ein Gesundheitssurvey (N>45000) mit administrativen Daten zu Rentenanträgen in den folgenden 6–30 Monaten abgeglichen wurden, waren Angststörungen und Depressionen (und insbesondere komorbide Erkrankungen) die stärksten Prädiktoren für spätere Rentenanträge. Diese Befunde gelten für jüngere (Alter: 18–44) noch stärker als für ältere (45–66) Patienten. Patienten mit einer Angsterkrankung werden nach den Erfahrungen in der Praxis nicht selten berentet, ohne dass alle evidenzbasierten ambulanten und stationären Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft worden sind (Bandelow, 2000); allerdings fehlen hierzu konkrete Zahlen. Eine Rehabilitationsbehandlung erfordert den Antrag des Versicherten und ein ärztliches Gutachten, aus dem die Indikation zur Rehabilitationsbehandlung und die individuelle Zielsetzung des Patienten hervorgeht und dokumentiert, dass alle evidenzbasierten ambulanten Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind und dass keine Indikation für eine Krankenhausbehandlung vorliegt. Bei Patienten mit langen Arbeitsunfähigkeitszeiten wird oft über die Krankenkasse der Medizinische Dienst zur Prüfung eingeschaltet, ob die laufenden ambulanten Behandlungen ausreichend sind oder ob die Indikation für eine stationäre Krankenhausbehandlung oder Rehabilitationsbehandlung vorliegt.

In der medizinischen Rehabilitation, d.h. in ca. 190 Einrichtungen in Deutschland mit ca. 13000 stationären Behandlungsplätzen und 1000 ganztägig ambulanten Behandlungsplätzen für den Bereich „psychische/psychosomatische Störungen“ werden die Behandlungen vorrangig im Auftrag der Rentenversicherungsträger durchgeführt. Die Zielsetzungen der Rehabilitation beinhalten in besonderer Weise die Unterstützung der Krankheitsbewältigung sowie die Auseinandersetzung mit den individuellen und sozialen Folgen von Krankheit und den damit verbundenen Beeinträchtigungen der Teilhabe. Dabei ist das zentrale Anliegen der Erhalt der Teilhabe am Erwerbsleben. Patienten, die in der Rehabilitation behandelt werden, weisen in der Regel hohe Komorbiditäten mit anderen Erkrankungen sowie eine ausgeprägte Chronifizierung mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 8 Jahren auf; etwa jeder vierte Patient ist vor Beginn der Rehabilitationsbehandlung bereits länger als ein halbes Jahr arbeitsunfähig gewesen (Barghaan et al., 2005). Patienten mit Angststörungen erhalten dort psychotherapeutische Behandlungen, insbesondere Gruppenpsychotherapie mit ergänzender Einzelpsychotherapie sowie ggf. ärztliche Behandlung einschließlich Medikation. Krankengymnastik, Sport und Bewegungstherapie, Ergotherapie, Psychoedukation und Sozialarbeit ergänzen die Behandlung. Wesentlicher Teil der rehabilitativen Behandlung ist außerdem die Diagnostik von Funktions-, Aktivitäts- und Teilhabestörungen im Sinne der ICF (Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit). Dies führt ggf. zu speziellen Interventionen (z. B. Medizinisch-berufsorientierte Rehabilitation, MBOR). Zum Abschluss jeder Rehabilitationsbehandlung erfolgt eine sozialmedizinische Leistungsbeurteilung. Bei qualitativer oder quantitativer Einschränkung des Leistungsvermögens sind ggf. medizinisch/berufliche Orientierungsmaßnahmen in die Rehabilitationsbehandlung zu integrieren.

Zur Wirksamkeit stationärer psychosomatischer Rehabilitationsbehandlung liegt eine Metaanalyse von 56 auswertbaren unkontrollierten Studien vor, die zum Teil ebenfalls eine Katamnese einschließen (Steffanowski et al., 2007). Der gemittelte gewichtete Vorher-Nachher-Gesamteffekt (Cohen's d) beträgt 0,51. Insgesamt 46 berichten Ergebnisse einer katamnestischen Befragung, die im Durchschnitt ein Jahr nach Entlassung aus der Klinik durchgeführt wurde. Der gemittelte gewichtete Gesamteffekt beträgt $d=0,41$. Allerdings litten nur 8.1% der darin eingeschlossenen Patienten unter Angststörungen, so dass die Ergebnisse nicht generalisiert werden können. In einer observationalen Studie wurde die stationäre Behandlung von 5022 Patienten mit Angststörungen und anderen komorbiden Störungen untersucht, die in psychotherapeutischen/psychosomatischen Einrichtungen mit verschiedenen Formen der Psychotherapie und zum Teil mit Medikamenten behandelt wurden (Beutel et al., 2011). Höhere Effektstärken zwischen 0,78 (Selbsteinschätzung) und 1,97 (Fremdbeurteilung) wurden für die verschiedenen Angststörungen berichtet (Beutel et al., 2010). Die wissenschaftliche Aussagefähigkeit dieser Studien ist wegen der fehlenden Vergleiche mit unbehandelten Kontrollgruppen eingeschränkt.

Indikationen zur Rehabilitation bei Angststörungen sind:

- Eingetretene oder drohende Chronifizierung trotz Ausschöpfung der ambulanten Behandlungsmöglichkeiten

- Gefährdung der Teilhabe am Erwerbsleben, vor allem bei längerdauernder (> 6 Wochen) Arbeitsunfähigkeit als Folge der Angststörung (Zuständigkeit der gesetzlichen Rentenversicherung)
- Gefährdung der Teilhabe am gesellschaftlichen Leben beziehungsweise der Selbstständigkeit als Folge der Angststörung (Zuständigkeit der gesetzlichen Krankenversicherung).

5.2.5 Arbeitsplatzbezogene Ängste

Arbeitsplatzphobie und arbeitsbezogene Ängste bedürfen aufgrund ihrer besonderen sozialmedizinischen Begleitprobleme ((Langzeit-) Arbeitsunfähigkeit oder gar Arbeitsplatzverlust) einer Behandlung unter Berücksichtigung der Kontextfaktoren (stufenweise Wiedereingliederung, Betriebliches Eingliederungsmanagement (BEM), *in sensu*-Expositionen, Arbeitserprobungen). Behandlungsansätze (Muschalla et al., 2016; Muschalla u. Muschalla) müssen das Thema Arbeit und typische Anforderungen am Arbeitsplatz aufgreifen (Selbstpräsentation, soziale Spielregeln, Arbeitsorganisation und Problemlösen, Umgang mit chronischer Erkrankung und Beeinträchtigung). Initiatives Verhalten und Kommunikation sind hilfreich, ebenso wie ggf. Erwartungskorrekturen und Normalisierung von alltäglichen Arbeitsproblemen.

5.2.6 Patientenselbsthilfe

Neben der professionellen Versorgung und oft in Kooperation mit ihr hat sich in Deutschland eine vielfältige Selbsthilfegruppen-Landschaft entwickelt – mehr als in jedem anderen Land in Europa (Matzat, 2017). Selbsthilfegruppen arbeiten ohne professionelle Leitung, viele ziehen aber gelegentlich Fachkräfte zur Beratung oder Supervision hinzu. Sie nutzen die Erfahrung der Betroffenen mit ihrer Erkrankung und deren Behandlung, das besondere Verständnis füreinander, Solidarität und wechselseitige Unterstützung. Die Zahl der Selbsthilfegruppen wird insgesamt auf ca. 100 000 geschätzt, davon ca. 10 000 für Suchtkranke und ca. 5 000 für Menschen mit psychischen Störungen wie Angsterkrankungen, Depression u.a. Die meisten ihrer Mitglieder haben vorher bereits Psychotherapie (einzeln oder in Gruppe, ambulant oder stationär) in Anspruch genommen. Sie nutzen Selbsthilfegruppen als eine Nachsorgemöglichkeit. Andere nehmen eine Einzeltherapie wahr und sind ergänzend in einer Selbsthilfegruppe. Inzwischen gibt es neben der Vielzahl von Erfahrungsberichten Betroffener auch gute Hinweise aus der Forschung auf positive Effekte von Selbsthilfegruppen für Menschen mit psychischen Störungen (Pistrang et al., 2008). Voraussetzung dürfte die „Passung“ dieses Gruppenkonzepts zum jeweiligen Patienten sein.

Mehr als Selbsthilfegruppen zu anderen Themen stehen die psychologisch-therapeutisch orientierten Selbsthilfegruppen in Kontakt zu professionell betriebenen Selbsthilfe-Kontaktstellen, von denen es bundesweit ca. 300 gibt (also nahezu flächendeckend). Diese stehen Betroffenen, Angehörigen und Fachleuten für Information und Beratung, ggf. auch zur Unterstützung von Neugründungen, zur Verfügung und dienen als „Drehscheibe“ zwischen dem professionellen Versorgungssystem und der gemeinschaftlichen Selbsthilfe. Sie sind auch für Menschen mit Angststörungen das beste „Tor“ zu Selbsthilfegruppen. Die Adressen örtlicher Selbsthilfe-Kontaktstellen findet man auf der Website der Nationalen Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen (NAKOS) unter www.nakos.de. Darüber hinaus vermittelt auch die Deutsche Angst-Selbsthilfe (DASH; www.angstselbsthilfe.de) bundesweit an örtliche Selbsthilfegruppen.

Es gibt einige RCTs, die Selbsthilfestrategien wie Bibliothherapie untersucht haben (den Boer et al., 2004; Morgan u. Jorm, 2009). Diese sind in den jeweiligen Kapiteln zur Evidenz (Kapitel 6, S. 85) aufgeführt. Die Wirksamkeit von Selbsthilfegruppen bei Angststörungen wurde in einigen Studien untersucht (Daum, 1984; Engelhardt, 1995; Hartmann, 2006; Matzat, 2004; Matzat, 2007; Matzat u. Spangenberg, 1989; Taubmann u. von Wietersheim, 2008); es fehlen aber randomisierte kontrollierte Studien zu der Fragestellung, ob sich die Angstsymptomatik bei Patienten, die an einer Selbsthilfegruppe teilnehmen, stärker bessert als bei Patienten, die nicht an einer solchen Gruppe teilnehmen (den Boer et al., 2004; Pistrang et al., 2008).

Patienten und Angehörige sollen über Selbsthilfe- und Angehörigengruppen informiert und, wenn angebracht, zur Teilnahme motiviert werden (KKP).

5.2.7 Ausblick

Angststörungen verlaufen oft chronisch und beeinträchtigen durch das charakteristische Vermeidungsverhalten die Partizipation der Erkrankten in sozialer, beruflicher und gesellschaftlicher Hinsicht. Trotz vielfältiger Behandlungsangebote in den verschiedenen Sektoren der Behandlung, die in diesem Kapitel dargestellt wurden, gibt es aus Sicht der Leitlinien-gruppe vielfältige Versorgungsprobleme, vor allem an den Schnittstellen, die zu langen Arbeitsunfähigkeitszeiten und Frühberentungen beitragen. Eine systematische Aufarbeitung der Versorgungssituation und die Ausarbeitung diesbezüglicher Empfehlungen war im Rahmen des Entwicklungsprozesses der Leitlinie nicht möglich, sollte aber in der künftigen Neuauflage ein wesentlicher, weiterer Schwerpunkt werden, möglichst unter Einbeziehung der entsprechenden Fachdisziplinen. Dabei ist auch auf Forschungsbedarf bzgl. zentraler Fragen der Nutzung des Versorgungssystems durch Menschen mit Angsterkrankungen hinzuweisen, die im Text angemerkt wurden.

6 Evidenz

In diesem Kapitel wird die Evidenz für die Wirksamkeit der verschiedenen Therapieformen dargestellt. Die Suchalgorithmen und die Methodik zur Auswahl der Studien wird in Abschnitt 8.4 (S. 182) dargestellt. Alle verwerteten Studien werden im Folgenden aufgeführt.

Es besteht ein Ungleichgewicht in der Studienlage zwischen psychopharmakologischen und psychotherapeutischen Studien sowie zwischen den Therapieschulen. Insgesamt ist Psychotherapieforschung im Vergleich zu pharmakologischer und zu neurobiologischer Grundlagenforschung erheblich unterfinanziert (Nature Editorial, 2012). Daher ist die Evidenzlage zu einzelnen wichtigen Fragen der Angstbehandlung (psychodynamische Verfahren, Therapiedauer, Langzeitwirkungen, differenzielle Indikation, Komorbidität, Altersbezug, etc.) nicht ausreichend. Die Leitliniengruppe empfiehlt daher, verstärkt diese wichtigen Fragen zu beforschen und entsprechend die Forschung zu fördern.

Wenn die Evidenz in vorliegenden Leitlinien abgebildet wurde, wurde der Evidenzgrad übernommen bzw. im Falle von Diskrepanzen verschiedener Leitlinien von der Leitliniengruppe analysiert und konsentiert. Gleichwohl werden alle zugrundeliegenden Studien im Text aufgeführt und bewertet. Wenn in bisherigen Leitlinien keine ausreichenden Recherchen zu bestimmten Fragestellungen vorlagen, wurden eigene Recherchen der Leitliniengruppe durchgeführt. Details zu diesen Studien finden sich im Abschnitt 8.4 (S. 182). In Fällen, in denen aus den vorhandenen Leitlinien keine bzw. keine konsistenten Empfehlungen hervorgingen und eine eigene Recherche nicht für notwendig erachtet wurde, wurde die Evidenz per „Expertenkonsens“ analysiert und die Empfehlungen ggf. als „Klinischer Konsenspunkt (KKP)“ ausgesprochen.

Die Empfehlungen des Leitlinienkonsortiums sind in einer Übersicht in der Tabelle 31 zusammengestellt.

Die in dieser Leitlinie dargestellten Evidenzen basieren in der Regel auf der Signifikanz von Mittelwertsunterschieden bzw., wenn diese nicht publiziert wurden, in einzelnen Studien von Responseraten. Wenn eine signifikante Überlegenheit einer Behandlung gegenüber einer Kontrollbedingung festgestellt wird, sagt dies noch nichts über die Effektstärke oder klinische Relevanz des Unterschieds aus. Solche Aussagen können nur in Metaanalysen getroffen werden (Abschnitt 2.3.4.8, S. 44).

Praktisch alle ausgewerteten Studien wurden in ambulanten Settings durchgeführt, so dass die Empfehlungen nur für ambulante und nicht für stationäre oder teilstationäre Behandlungen gemacht werden können.

Für manche in diesem Kapitel genannten Medikamente ist die Wirksamkeit in klinischen Studien nachgewiesen, ohne dass eine Zulassung besteht. Wenn solche Medikamente verordnet werden (Off-Label-Gebrauch), sind medizinrechtliche Fragen zu beachten.

Tabelle 31. Verzeichnis der Empfehlungen

Empfehlung 1. Panikstörung/Agoraphobie: Kognitive Verhaltenstherapie (KVT); geprüft 2020 (100% Konsens)	88
Empfehlung 2. Panikstörung/Agoraphobie: Therapiedauer einer KVT; geprüft 2020 (100% Konsens)	91
Empfehlung 3. Panikstörung/Agoraphobie: Expositionselemente in einer KVT; geprüft 2020 (100% Konsens)	92
Empfehlung 4. Panikstörung/Agoraphobie: Anwesenheit des Therapeuten bei der Exposition; geprüft 2020 (100% Konsens)	92
Empfehlung 5. Panikstörung/Agoraphobie: Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) in Gruppen; geprüft 2020 (100% Konsens)	92
Empfehlung 6. Panikstörung/Agoraphobie: Virtuelle-Realität-Expositionstherapie; neu 2020 (100% Konsens)	93
Empfehlung 7. Panikstörung/Agoraphobie: KVT-basierte Internetintervention; neu 2020 (100% Konsens)	95
Empfehlung 8. Panikstörung/Agoraphobie: Psychodynamische Psychotherapie; geprüft 2020 (100% Konsens)	101
Empfehlung 9. Panikstörung/Agoraphobie: Gesprächspsychotherapie (klientenzentrierte Psychotherapie); geprüft 2020 (100% Konsens)	102
Empfehlung 10. Panikstörung/Agoraphobie: EMDR; geprüft 2020 (100% Konsens)	104
Empfehlung 11. Panikstörung/Agoraphobie: SSRIs; geprüft 2020 (100% Konsens)	106
Empfehlung 12. Panikstörung/Agoraphobie: SNRI Venlafaxin; geprüft 2020 (100% Konsens)	107
Empfehlung 13. Panikstörung/Agoraphobie: Trizyklisches Antidepressivum Clomipramin; geprüft 2020 (100% Konsens)	109
Empfehlung 14. Panikstörung/Agoraphobie: Benzodiazepine; geprüft 2020 (100% Konsens)	112
Empfehlung 15. Panikstörung/Agoraphobie: Dauer der medikamentösen Behandlung; geprüft 2020 (100% Konsens)	115
Empfehlung 16. Panikstörung/Agoraphobie: Psychotherapie oder Pharmakotherapie; Vorgehen bei Therapieresistenz; ; geprüft 2020 (100% Konsens)	120
Empfehlung 17. Panikstörung/Agoraphobie: Sport; geprüft 2020 (100% Konsens)	121
Empfehlung 18. Generalisierte Angststörung: Kognitive Verhaltenstherapie (KVT); geprüft 2020 (100% Konsens)	123
Empfehlung 19. Generalisierte Angststörung: Therapiedauer einer KVT; geprüft 2020 (100% Konsens)	125
Empfehlung 20. Generalisierte Angststörung: Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) in Gruppen; geprüft 2020 (100% Konsens)	125
Empfehlung 21. Generalisierte Angststörung: KVT-basierte Internetintervention; neu 2020 (100% Konsens)	126
Empfehlung 22. Generalisierte Angststörung: Applied Relaxation; geprüft 2020 (100% Konsens)	127

Empfehlung 23. Generalisierte Angststörung: Psychodynamische Psychotherapie; geprüft 2020 (100% Konsens).....	129
Empfehlung 24. Generalisierte Angststörung: SSRIs; geprüft 2020 (100% Konsens)	131
Empfehlung 25. Generalisierte Angststörung: SNRIs (Venlafaxin, Duloxetin); geprüft 2020 (100% Konsens)	132
Empfehlung 26. Generalisierte Angststörung: Pregabalin; geprüft 2020 (100% Konsens).....	133
Empfehlung 27. Generalisierte Angststörung: Buspiron; geprüft 2020 (100% Konsens)	134
Empfehlung 28. Generalisierte Angststörung: Opipramol; geprüft 2020 (100% Konsens).....	135
Empfehlung 29. Generalisierte Angststörung: Trizyklisches Antidepressivum Imipramin; geprüft 2020 (100% Konsens) ..	136
Empfehlung 30. Generalisierte Angststörung: Quetiapin; geprüft 2020 (100% Konsens)	137
Empfehlung 31. Generalisierte Angststörung: Benzodiazepine; geprüft 2020 (100% Konsens)	138
Empfehlung 32. Generalisierte Angststörung: Dauer der medikamentösen Behandlung; geprüft 2020 (100% Konsens).....	141
Empfehlung 33. Generalisierte Angststörung: Psycho- und Pharmakotherapie; Vorgehen bei Therapieresistenz; geprüft 2020 (100% Konsens)	144
Empfehlung 34. Soziale Phobie: Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) ; geprüft 2020 (100% Konsens)	147
Empfehlung 35. Soziale Phobie: Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) in Gruppen; geprüft 2020 (100% Konsens).....	147
Empfehlung 36. Soziale Phobie: Internetintervention; neu 2020 (100% Konsens).....	149
Empfehlung 37. Soziale Phobie: Virtuelle-Realität-Expositionstherapie; neu 2020 (100% Konsens)	150
Empfehlung 38. Soziale Phobie: Applied Relaxation; geprüft 2020 (100% Konsens)	150
Empfehlung 39. Soziale Phobie: Psychodynamische Psychotherapie; geprüft 2020 (100% Konsens).....	153
Empfehlung 40. Soziale Phobie: Systemische Therapie; neu 2020 (100% Konsens).....	155
Empfehlung 41. Soziale Phobie: SSRIs (Paroxetin, Sertralin oder Escitalopram); geprüft 2020 (100% Konsens).....	157
Empfehlung 42. Soziale Phobie: SNRI Venlafaxin; geprüft 2020 (100% Konsens)	158
Empfehlung 43. Soziale Phobie: Moclobemid; geprüft 2020 (100% Konsens)	159
Empfehlung 44. Soziale Phobie: Benzodiazepine; geprüft 2020 (100% Konsens)	160
Empfehlung 45. Soziale Phobie: Psychotherapie oder Pharmakotherapie; Vorgehen bei Therapieresistenz; geprüft 2020 (100% Konsens)	165
Empfehlung 46. Spezifische Phobie: Verhaltenstherapie unter Nutzung von Expositionstechniken; geprüft 2020 (100% Konsens).....	167
Empfehlung 47. Spezifische Phobie: Virtuelle-Realität-Exposition; geprüft 2020 (100% Konsens)	169

Empfehlungen, die in der Version 2 der S3-Leitlinie hinzugekommen sind, sind in der Überschrift als „neu“ gekennzeichnet und in roter Farbe gehalten.

6.1 Panikstörung/Agoraphobie

6.1.1 Psychotherapie

6.1.1.1 Verhaltenstherapie

6.1.1.1.1 Akutstudien

Zur Wirksamkeit der kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) bei Panikstörung/Agoraphobie liegt eine Reihe von RCTs vor.

6.1.1.1.1.1 Kontrollierte Studien

6.1.1.1.1.1.1 Vergleiche mit Warteliste

Kognitive Verhaltenstherapie erwies sich in einer Vielzahl von RCTs der Warte-Kontroll-Bedingung überlegen (Barlow et al., 1989; Beck et al., 1994; Clark, 1994; Clark et al., 1999b; Ito et al., 2001; Kenardy et al., 2003; Klosko et al., 1990; Margraf et al., 1993; Meyerbroecker et al., 2013; Ost et al., 2004; Sharp et al., 2004; Swinson et al., 1995; Telch et al., 1993; Telch et al., 1995; Tsao et al., 2005; Williams u. Falbo, 1996).

6.1.1.1.1.1.2 Vergleiche mit psychologischem oder Pillen-Placebo

Auch im Vergleich mit Placebobedingungen stellten einige Untersuchungen eine Überlegenheit der KVT fest: vs. psychologisches Placebo (supportive Therapie zum Ausschluss von Spontanheilungs- und Therapeutenkontakteeffekten)(Beck et al., 1992; Craske et al., 1995; Milrod et al., 2016)–Penn oder vs. Pillen-Placebo (Barlow et al., 2000; Klosko et al., 1990; Marks et al., 1983; Marks et al., 1993; Sharp et al., 1996). In einer Studie war die KVT einer interpersonellen Therapie überlegen (Vos et al., 2012).

Eine Reihe von Studien fand allerdings keine Unterschiede zu den Placebo-Kontrollbedingungen: vs. Pillen-Placebo (Bakker et al., 1999; Black et al., 1993); vs. Programmed Practice (Selbstexposition) (Mavissakalian u. Michelson, 1986a); vs. progressive Muskelrelaxation (Michelson et al., 1988); vs. nichtvorschreibende Therapie/reflektives Zuhören (Shear et al., 1994); vs. psychologisches Placebo (supportive Therapie)/Pillenplacebo (Marchand et al., 2008), vs. Applied Relaxation (Milrod et al., 2016)–Cornell. Eine Studie fand keinen Unterschied zu „treatment as usual“ (TAU; kein Haupteffizienzkriterium angegeben)(Addis et al., 2004).

6.1.1.1.2 Metaanalysen

Zahlreiche Metaanalysen bestätigen die Wirkung von KVT bzw. Exposition (Bandelow et al., 2007a; Furukawa et al., 2006; Furukawa et al., 2009; Mitte, 2005b; Norton u. Price, 2007; Ruhmland u. Margraf, 2001b; van Balkom et al., 1997; Westen u. Morrison, 2001), wobei die Wirksamkeit gegenüber Wartelistenbedingungen als gesichert gilt, während die Wirkung gegenüber aktiven Kontrollbedingungen als uneindeutig eingeschätzt wird (Haby et al., 2006; Hofmann u. Smits, 2008).

6.1.1.1.3 Referenzleitlinien

Die Empfehlungen von Referenzleitlinien zur KVT sind in Tabelle 32 aufgelistet. In dieser Tabelle und in allen folgenden ist zu berücksichtigen, dass bei der Erstellung früherer Leitlinien nicht alle Studien zur Verfügung standen, die in der vorliegenden Leitlinie berücksichtigt wurden.

Tabelle 32. Panikstörung/Agoraphobie: KVT (Kognitive Verhaltenstherapie). Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien. Die Erklärung der Evidenz- und Empfehlungsgrade findet sich im Anhang (8.3.1, S. 175)

Leitlinien	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Exposition/KVT ist wirksam (keine Evidenzgraduierung)	Empfohlen (keine Graduierung)
WFSBP	CBT/exposure therapy for panic disorder/agoraphobia is more effective than a wait list condition and is superior to a psychological/pill placebo in the majority of studies (keine Empfehlungsgraduierung)	Empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
CPA	1	First-line treatment; CBT is the most consistently efficacious psychological treatment for PD
APA	KVT ist wirksam (A)	Empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
NICE	KVT ist wirksam	Empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
DGPs	Panikstörung ohne Agoraphobie: KVT ist wirksam Panikstörung mit Agoraphobie: KVT ist wirksam Agoraphobie ohne Panikstörung: KVT mit Fokus auf situativer Exposition ist wirksam	Empfohlen (keine Graduierung)
RANZCP	I	First-line choice 8-12 sessions of face to face CBT or guided digital CBT (dCBT) for panic disorder
BAP	I (M)	Empfohlen Cognitive-behaviour therapy ist recommended as an evidence-based acute treatment (A) A general range of 8–20 h of sessions of CBT may be needed in the treatment of anxiety disorders. In panic disorder, a typical treatment course consists of approximately 16–20 h, up to half of which can be conducted by the patient in supervised 'homework' sessions, over a period of approximately four months (IV)
ADAC	1 Significantly favoured over medication in one meta-analysis	First-line choice Usually 12-14 weekly sessions, but 6-7 sessions or 13 sessions over 3 weeks are as effective

MOH	Psycho-education has been shown to improve quality of life, reduce symptoms, and improve treatment outcomes. Cognitive behaviour therapy is the only type of psychotherapy shown to be efficacious in the treatment of panic disorder, with or without agoraphobia.	The treatment components of cognitive behaviour therapy may include: psycho-education, in-vivo exposure to feared situations, interoceptive exposure, cognitive restructuring, continuous panic monitoring, breathing retraining
------------	--	---

6.1.1.1.4 Zusammenfassende Beurteilung

Empfehlung 1. Panikstörung/Agoraphobie: Kognitive Verhaltenstherapie (KVT); geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Panikstörung/ Agoraphobie	Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)	Ia (Leitlinienadaptation)	Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie soll eine KVT angeboten werden (A+).
		Expertenkonsens	Die KVT soll sich an empirisch fundierten Manualen orientieren (KKP+).

6.1.1.1.2 Langzeiteffekte der Verhaltenstherapie

RCTs mit Verhaltenstherapie wurden in Hinblick auf die Frage untersucht, ob eine Verhaltenstherapie eine dauerhafte Wirkung hat, d.h. dass nach Beendigung der Therapie die Erfolge über einen gewissen Zeitraum bestehen bleiben.

6.1.1.1.2.1 Follow-Up

Um festzustellen, ob diese dauerhafte Besserung nur bei denjenigen Patienten beobachtet wird, die in der Akutphase mit KVT/Exposition behandelt worden waren oder ob auch in den Kontrollgruppen, wurden zunächst direkte Vergleiche überprüft.

6.1.1.1.2.2 Direkte Vergleiche

Nur in 7 der 22 verfügbaren Studien gab es zum Follow-up-Zeitpunkt eine Kontrollgruppe. Als Kontrollgruppe dienen ein Arm mit psychologischem Placebo („Clinical Management“ bzw. „Applied Relaxation/„angewandte Entspannung“) oder Pillenplacebo, welche bei Therapieende abgesetzt wurden. Bei 14 von 21 Studien handelt es sich um Wartelisten-Vergleiche, d.h. nach Beendigung der eigentlichen Therapie bekamen die Patienten in der Warteliste jetzt auch die aktive Therapie, so dass sie nicht als Kontrollgruppe zum Follow-up-Zeitpunkt zur Verfügung standen. Der Range der Follow-up-Perioden beträgt für die Panikstörung 1,5–24 Monate.

Bei den Untersuchungen mit Kontrollgruppe wurde teilweise durch die lange Follow-up-Periode die drop-out-Rate so hoch, dass signifikante Gruppenunterschiede schwer zu erzielen waren. Eine Analyse aller VT-Studien bei Panikstörung/Agoraphobie, die ein Follow-up-Assessment hatten, ergab:

- Die Überlegenheit einer VT gegenüber einer Kontrollgruppe wurde in 2 Studien gezeigt (Clark et al., 1994; Marks et al., 1993).
- 5 Studien zeigten keine Überlegenheit einer VT gegenüber einer Kontrollgruppe im Follow-up (Barlow et al., 2000; Cohen et al., 1984; Loerch et al., 1999; Marks et al., 1983; Mavissakalian u. Michelson, 1986b).
- Die übrigen 14 Follow-up-Untersuchungen fanden ohne eine Kontrollgruppe in der post-treatment-Phase statt, meist, da die Wartelistenkontrollgruppe nach der Akuttherapie die aktive Therapie erhielt (Beck et al., 1992; Kenardy et al., 2003; Lidren et al., 1994; Ost et al., 2004; Schmidt et al., 2000; Telch et al., 1993; Telch et al., 1995; Tsao et al., 2005; Williams u. Falbo, 1996).

In den Studien von Clark et al 1994 und Cohen et al 1984 wurde zum Follow-up-Zeitpunkt gegen angewandte Entspannung (AR) getestet (Clark et al., 1994; Cohen et al., 1984). Shear und Kollegen testeten gegen ein psychologisches Placebo (nicht-direktive Therapie) (Shear et al., 1994). In der Studie von Marks et al. (1993) wurde gegen ein Pillenplacebo und zusätzlicher angewandter Entspannung getestet. Bei Mavissakalian und Michelson (1986b) wurde Verhaltenstherapie mit einem Pillenplacebo und zusätzlichen vorgegebenen Trainingseinheiten verglichen. In den Studien von Barlow et al. und Marks et al. 1983 wurde jeweils gegen ein Pillenplacebo getestet (Barlow et al., 2000; Cohen et al., 1984; Loerch et al., 1999; Marks et al., 1983; Mavissakalian u. Michelson, 1986b).

6.1.1.1.2.3 Responderaten in langfristigen Katamnesen

Die Responderraten nach einer therapiefreien Zeit sind in den einzelnen Studien sehr variabel; dies mag auch an der unterschiedlichen Definition der Response liegen. Auch unterscheiden sich die Studien insofern, wie die Inanspruchnahme anderer Therapien in der Follow-up-Zeit erfolgte. In vielen Publikationen werden hierzu keine adäquaten Angaben gemacht (Bakker et al., 1998).

In den kontrollierten Studien fanden sich sehr unterschiedliche Responseraten nach der therapiefreien Zeit: In einer Studie waren Panikpatienten nach 1 Jahr zu 70% gebessert (Clark et al., 1994). Ein halbes Jahr nach Expositionstherapie waren in einer Studie noch 62% gut bzw. sehr gut gebessert (Marks et al., 1993). In der Studie von Barlow et al. (2000) waren nach einem halben Jahr nur noch 32% der Patienten Responder. In der Studie von Loerch et al. (1999) waren nach einem halben Jahr von den Patienten, die KVT erhalten hatten, nur noch 18% gebessert und benötigten keine weiteren Therapien.

Kontrollierte Studien decken nur Follow-up-Zeiträume von in der Regel 6–12 Monaten ab. In einigen naturalistischen Studien wurden Patienten, die eine KVT oder Expositionstherapie erhalten hatten, nach längeren Zeiträumen nachuntersucht. In solchen Studien können natürlich Spontanheilungseffekte nicht kontrolliert werden. In einer Studie waren nach 1 Jahr 89% der Patienten panikattackenfrei, aber 28% hatten noch agoraphobe Symptome (Stuart et al., 2000). Zwei Jahre nach einer Studie von Marks et al. (1983) waren noch zwei Drittel der Patienten nach einer Expositionstherapie gebessert (Cohen et al., 1984). Nach 2 Jahren waren in einer weiteren Studie nur 25% symptomfrei (Hunt u. Andrews, 1998). In einer Studie hatten nach 2 Jahren 25% noch Panikattacken und 27% waren noch in Behandlung (Brown u. Barlow, 1995). In einer anderen Studie waren nach 1 Jahr 30% panikfrei, nach bis zu 5 Jahren nur noch 10% (Cowley et al., 1996). In einer Studie waren nach 2–5 Jahren je nach Definition 33–44% der Patienten remittiert (Bruce et al., 1999). In einem Follow-up waren 96% nach 2 Jahren in Remission, 77% nach 5 Jahren, 68% nach sieben Jahren und 62% nach 10 Jahren (Fava et al., 2001). In einer Analyse von 8 RCTs zur KVT bei Angststörungen (davon 4 mit Panikstörung) waren nach 2–14 Jahren Follow-up noch 48% weiter symptomatisch; nur 18% waren in Remission (Durham et al., 2005).

In der Zusammenschau dieser langfristigen Katamnesen wird deutlich, dass die Effekte einer KVT/Expositionstherapie bei Panikstörung mit zunehmendem Abstand vom Therapieende abnehmen, wenn auch die Responseraten sehr variabel ausfallen.

6.1.1.1.2.4 Metaanalyse

Da die überwiegende Mehrzahl der Psychotherapiestudien eine Warteliste als Kontrollbedingung verwendet, steht bei diesen Studien für die Follow-up-Periode keine Kontrollgruppe mehr zur Verfügung, da die Wartelistenbedingungen ja nun der aktiven Therapie zugeführt werden. Daher kann nicht gesagt werden, ob eine dauerhafte Besserung nun auf eine echte, den eigentlichen Therapiezeitraum überdauernde, Wirkung hat, oder ob die beobachteten stabilen Werte ein Ausdruck der Spontanheilung oder anderer unspezifische Effekte ist.

Daher wurde eine Metaanalyse durchgeführt, mit dem Ziel, die Wirkungen von Psychotherapien im Follow-up Zeitraum mit Kontrollen zu vergleichen (Bandelow et al., 2018). Alle auswertbaren Follow-up Studien (mit Follow-up-Intervallen von bis zu zwei Jahren) mit Psychotherapie bei Angststörungen wurden verglichen mit Studien, in denen Patienten mit angstlösenden Medikamenten behandelt wurden und auch nach dem Absetzen der Medikamente nachbeobachtet wurden. Als weitere Kontrollgruppe wurden Patienten genommen, die eine Placebobedingung (Pillenplacebos oder psychologische Placebos) abgesetzt hatten. Die Psychotherapiestudien wurden noch unterteilt in KVT-Studien und andere Psychotherapien (Applied Relaxation u.a.). Diese Metaanalyse ergab, dass es in keiner der 4 Vergleichsgruppen zu einem signifikanten Rückfall kam. Bei Patienten, die mit KVT behandelt worden waren, zeigte sich sogar eine signifikante (wenn auch minimale) Verbesserung der Werte. Die Psychotherapien unterschieden sich nicht von den Medikamenten, was die dauerhafte Wirkung anging. Die KVT, nicht aber die anderen Psychotherapien, unterschied sich signifikant von Placebo. Die weitverbreitete Annahme, dass die Wirkung der Angstmedikamente sofort nach dem Absetzen aufhört, kann durch die Studie nicht gestützt werden. Dass sich Medikamente in ihrer dauerhaften Wirkung von den Psychotherapien nicht unterschieden, kann daran liegen, dass sie tatsächlich überdauernde Veränderungen (zum Beispiel durch eine Normalisierung der Serotoninneurotransmission) hervorrufen. Da aber auch die Placebobedingungen keine signifikanten Verschlechterungen nach Absetzen des Placebos zeigten, muss man davon ausgehen, dass die beobachteten dauerhaften Wirkungen auf Spontanheilungseffekte zurückgehen. Daher sind alle Follow-up Studien, die im Follow-up Zeitraum keine Kontrollgruppe mitführen, kritisch zu beurteilen.

Diese Metaanalyse wurde kritisiert (Leichsenring u. Hoyer, 2018); siehe hierzu auch die Entgegnung der Autoren (Bandelow et al., 2018).

6.1.1.1.2.5 Zusammenfassung

Die Effekte einer Psychotherapie verbleiben nach Beendigung der Behandlung noch lange (bis zu 2 Jahre) auf einem hohen Level; nach Jahren kann es aber wieder zu Rückfällen kommen. Naturalistische Nachbeobachtungen über mehrere Jahre lassen darauf schließen, dass es Jahre nach Beendigung einer KVT zu einem Wiederauftreten der Symptome in nicht unerheblichem Ausmaß kommt.

Daher werden oft sogenannte Booster-Sitzungen vorgeschlagen, um die Erfolge einer KVT zu stabilisieren; In einigen Studien wurden Booster-Sessions angewendet (Panikstörung: (Brown et al., 1997; Brown u. Barlow, 1995; Clark et al., 1994; Margraf et al., 1993), GAD: (Butler et al., 1991); soziale Phobie: (Clark et al., 2006; Mörtberg et al., 2006; Stangier et al., 2011); allerdings fehlen kontrollierte Studien zum Vergleich von Follow-up-Perioden mit oder ohne Booster-Sessions.

In einer Studie wurden Patienten zunächst offen mit KVT behandelt und dann randomisiert einer 9-monatigen Erhaltungs-KVT oder keiner weiteren Behandlung zugeteilt. Bei der Erhaltungs-KVT gab es signifikant weniger Rückfälle (White et al., 2013).

6.1.1.1.2.6 Behandlung von älteren Patienten

Es gibt nur eine unkontrollierte Studie zur KVT bei älteren Patienten, in der KVT wirksam war (Swales et al., 1996).

6.1.1.1.2.7 Empfehlungen zur notwendigen Dauer einer Verhaltenstherapie bei Panikstörung mit/ohne Agoraphobie

Da bisher keine Analysen vorhandener RCTs zur notwendigen Dauer einer KVT vorlagen, wurde eine eigene Recherche durchgeführt. Die analysierten Studien sind im Anhang (Abschnitt 8.5.3.17, S. 265) aufgelistet.

Um eine Empfehlung zur notwendigen Dauer einer KVT bei Panikstörung mit/ohne Agoraphobie abgeben zu können, wurden über computergestützte Recherche gefundene RCTs mit therapeutengestützten Interventionen analysiert. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde die Therapiedauer minutengenau in Zeitstunden (60 min.) umgerechnet. RCTs zur therapeutengestützten Verhaltenstherapie wurden über einen Bereich zwischen 6 bis 24 Zeitstunden durchgeführt. Im Mittel ergibt sich einer durchschnittliche Therapiedauer von ca. 13 Stunden.

Durch eine Auswertung von Follow-up-Untersuchungen konnte nicht die Frage geklärt werden ob längere Behandlungen im Follow-up dauerhaftere Wirkungen erzielen als kürzere, da die wenigen auswertbaren Studien nach der Follow-up-Periode keinen Vorteil gegenüber einer Kontrollgruppe zeigten.

Drei Studien testeten kürzere vs. längere Therapiedauern. In einer Studie war eine „ultrakurze“ (insgesamt 2 Zeitstunden) einer „kurzen“ (6 Std.) Therapie unterlegen (Sharp et al., 2000). Diese Studie hatte kein Follow-up. Bei Kenardy et al. (Kenardy et al., 2003) waren 12 Sitzungen und 6 Sitzungen CBT einer Warteliste überlegen; 12 Sitzungen (insgesamt 12 Zeitstunden) waren dabei den 6 Sitzungen überlegen (Kenardy et al., 2003); allerdings gab es im Follow-up keinen Unterschied mehr. In einer Studie war eine 7-stündige KVT bei Therapieende sowie beim 1- und 2-Jahres-Follow-up ebenso wirksam wie eine 14-stündige Gruppen- und eine 14-stündige Einzeltherapie; die Power dieser Studie dürfte für einen solchen Vergleich unzureichend sein (Marchand et al., 2009). In einer dreiarmligen RCT wurden 12 einstündige Therapiesitzungen, eine Kurztherapie von 5 Sitzungen und eine Wartelisten-Kontrollgruppe verglichen. Die Autoren fanden in den Follow-up-Untersuchungen nach 3 bzw. 12 Monaten keinen Unterschied in der Wirkung der beiden Therapiearme; beide zeigten aber signifikante Verbesserungen gegenüber der Kontrollbedingung (Clark et al., 1999a).

Da eine 10-Stunden-Behandlung in mehreren Studien erfolgreich war, erscheint es angemessen, für eine VT mindestens 10 Zeitstunden anzusetzen.

Nach klinischen Erfahrungen kann im Einzelfall bei schwer verlaufenden Fällen eine längere Therapiedauer notwendig sein, wie z.B. bei Komorbidität mit Persönlichkeitsstörungen (siehe S3-Leitlinie Persönlichkeitsstörungen; AWMF, 2008). Allerdings gibt es keine belastbare Evidenz aus RCTs für eine bessere Wirksamkeit längerer Therapien in therapierefraktären Fällen.

6.1.1.1.2.7.1 Zusammenfassende Beurteilung

Die RCTs zu Panikstörung/Agoraphobie belegen eine gute Wirksamkeit im Zeitraum von 10 bis 25 Therapiestunden. Evidenzbasierte Aussagen zur notwendigen Dauer der Therapie können angesichts der gegenwärtigen Studienlage nicht gemacht werden. Bezüglich der Wirksamkeit längerer Therapien besteht Forschungsbedarf.

Die Therapiedauer sollte entsprechend der Krankheitsschwere, Komorbidität und psychosozialer Rahmenbedingungen individuell geplant werden (Expertenkonsens). Die Empfehlungen anderer Leitlinien zur Dauer der KVT sind in Tabelle 33 aufgelistet.

6.1.1.1.2.7.2 Referenzleitlinien

Tabelle 33. Panikstörung/Agoraphobie: Dauer einer KVT/Expositionstherapie. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Nicht Thema der Leitlinie	Nicht Thema der Leitlinie
WFSBP	Nicht Thema der Leitlinie	Nicht Thema der Leitlinie
CPA	This protocol typically includes 12 sessions; about one-half of patients show substantial benefit after 3 to 6 sessions, while patients with more severe agoraphobic avoidance may require more than 12 sessions. A protocol developed by David Clark and colleagues places more emphasis on cognitive change and involves a similar number of sessions for the treatment of PD with no more than mild agoraphobia. A brief form of this treatment, with only 6.5 hours of therapist time, has been shown to be as efficacious. It is generally accepted that more severe agoraphobic avoidance requires more intensive situational exposure	3–12 Stunden Keine eindeutige Empfehlung

APA	Panic-focused CBT is generally administered in 10–15 weekly sessions.	10–15 Stunden Keine eindeutige Empfehlung
NICE		Empfohlene Dauer 7–14 Stunden (A); die Behandlung sollte 1–2 Wochenstunden umfassen und nach spätestens 4 Monaten beendet sein. Kürzere Therapien sollten 7 Stunden umfassen und mit strukturiertem Selbsthilfematerial unterstützt werden
DGPs	Keine Evidenzrecherche	Keine Empfehlungen
RANZCP	I	Empfohlen. Exposition sollte im Therapieplan berücksichtigt werden.
BAP		A general range of 8–20 h of sessions of CBT may be needed in the treatment of anxiety disorders. In generalised anxiety disorder and panic disorder, a typical treatment course consists of approximately 16–20 h, up to half of which can be conducted by the patient in supervised 'homework' sessions, over a period of approximately four months.
ADAC	1	Empfohlen. Strategies that included exposure were the most effective for panic measures. Interoceptive exposure was superior to relaxation therapy.
MOH	Cognitive behaviour therapy is the only type of psychotherapy shown to be efficacious in the treatment of panic disorder, with or without agoraphobia.	The treatment components of cognitive behaviour therapy may include: psycho-education in-vivo exposure to feared situations interoceptive exposure cognitive restructuring continuous panic monitoring breathing retraining

6.1.1.1.2.7.3 Zusammenfassende Beurteilung

Die RCTs zu Panikstörung/Agoraphobie belegen eine gute Wirksamkeit im Zeitraum von 10 bis 25 Therapiestunden. In begründeten Fällen können längere Therapiedauern erforderlich sein.

Empfehlung 2. Panikstörung/Agoraphobie: Therapiedauer einer KVT; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Thema	Evidenzgrad	Empfehlung
Panikstörung/Agoraphobie	Therapiedauer einer KVT	Evidenzbasierte Aussagen zur notwendigen Dauer der Therapie können angesichts der gegenwärtigen Studienlage nicht gemacht werden (Expertenkonsens).	Bei Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie sollte die Therapiedauer sollte entsprechend der Krankheitsschwere, Komorbidität und psychosozialer Rahmenbedingungen individuell geplant werden (KKP+).

6.1.1.1.2.8 Kontraindikationen

Als Kontraindikation für eine Expositionstherapie kann eine instabile kardiovaskuläre Erkrankung gelten.

6.1.1.1.3 Vergleiche verschiedener VT-Techniken

6.1.1.1.3.1 Expositionstherapie vs. KVT

Etwa zwei Drittel der Patienten mit einer Panikstörung haben eine Agoraphobie. Insgesamt treten nur 31% der Panikattacken in typischen agoraphoben Situationen auf (de Beurs et al., 1994), während Panikattacken oft situationsungebunden aus heiterem Himmel auftreten; die *in-vivo*-Exposition in den typischen gefürchteten Situationen deckt also nur einen Teil der Panikattacken, nämlich die situationsgebundenen ab. Manche Metaanalysen finden höhere Effektstärken, wenn eine Exposition *in vivo* durchgeführt wird (z. B. (Clum et al., 1993; Gould et al., 1995; Ruhmland u. Margraf, 2001b), während andere keinen Unterschied zwischen reiner Expositionstherapie und KVT sehen (Mitte, 2005b). Allerdings beinhalten Programme zur KVT häufig Expositionsanteile. In einer Metaanalyse wurde für eine reine kognitive Therapie eine Effektstärke von 0,34, für Expositionstherapie von 1,53, und für die Kombination aus Exposition und kognitiver Therapie 1,29 gefunden; der Anteil der Exposition *in vivo* scheint umso wichtiger sein, je stärker das agoraphobische Vermeidungsverhalten ausgeprägt ist (Sanchez-Meca et al., 2010).

Eine Metaanalyse ergab für Therapien, die mit *in-vivo*-Exposition durchgeführt wurden, eine signifikant bessere Akzeptabilität, aber nur geringe zusätzliche Effekte auf die Wirksamkeit (Pompoli et al., 2018).

Eine Variabilität der Expositionsübungen und Kontexte wird empfohlen, um das Lernen zu konsolidieren (Alpers, 2012).

Empfehlung 3. Panikstörung/Agoraphobie: Expositionselemente in einer KVT; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Panikstörung/ Agoraphobie	Expositionselemente	Expertenkonsens (basierend auf Metaanalysen mit heterogenen Studien)	Bei Patienten mit einer Panikstörung soll die KVT beim Vorliegen von agoraphobischem Vermeidungsverhalten Expositionselemente (Konfrontation mit Angst auslösenden Situationen) beinhalten (KKP+).

6.1.1.1.3.2 Anwesenheit des Therapeuten bei der Exposition

Eine große Studie untersuchte, ob die Anwesenheit des Therapeuten während der Exposition notwendig ist oder ob eine theoretische Instruktion des Patienten in der Therapiesitzung ausreicht. Beide Formen waren nach Therapieende signifikant besser als eine Warteliste, und die therapeutengestützte Exposition war auf 2 der 4 Haupteffizienzkriterien wirksamer als die KVT ohne Anwesenheit des Therapeuten (Gloster et al., 2011); Details und SIGN-Statement: Abschnitt 8.5.1.1, S. 201.

Empfehlung 4. Panikstörung/Agoraphobie: Anwesenheit des Therapeuten bei der Exposition; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Panikstörung/ Agoraphobie	Anwesenheit des Therapeuten bei der Exposition	Expertenkonsens	Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie sollte Expositionstherapie in Begleitung eines Therapeuten angeboten werden (KKP+).

6.1.1.1.3.3 Gruppentherapie

- KVT in Form von Gruppentherapie ist wirksamer als eine Wartelistenbedingung (Telch et al., 1993). In dieser Studie war Gruppentherapie nicht schlechter wirksam als Einzeltherapie; die Power dieser Studie reichte aber für einen Non-inferiority-Vergleich nicht aus.
- In einer Studie waren Einzel-KVT und Gruppentherapie wirksamer als Warteliste und gleich wirksam; in Hinblick auf klinische Signifikanz war Einzel-KVT überlegen (Sharp et al., 2004).
- In einer Studie war Gruppen-KVT ebenso wirksam wie Paroxetin (Dannon et al., 2004); die Power dieser Studie reichte aber für einen Non-inferiority-Vergleich nicht aus.

Insgesamt gibt es keine ausreichende Evidenz, dass Gruppen-KVT ebenso gut wirkt wie Einzel-KVT.

Empfehlung 5. Panikstörung/Agoraphobie: Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) in Gruppen; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Panikstörung/ Agoraphobie	Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) in Gruppen	Es gibt keine ausreichende Evidenz zu der Frage, ob eine Gruppentherapie ebenso wirksam ist wie eine Einzeltherapie (Expertenkonsens).	Patienten mit einer Panikstörung/ Agoraphobie kann KVT als Gruppentherapie angeboten werden (KKP). Wenn eine KVT-Einzelbehandlung nicht zur Verfügung steht, sollte KVT als Gruppentherapie angeboten werden (KKP+).

6.1.1.1.3.4 Wöchentliche Sitzungen vs. zeitlich konzentrierte KVT

In einer Studie wurde KVT mit 13 wöchentlichen Sitzungen mit zeitlich konzentrierter KVT (gleiche Zeitstundenanzahl auf 3 Wochen konzentriert) verglichen; es ergab sich kein Unterschied (Bohni et al., 2009). Allerdings war die Fallzahl für einen Non-Inferiority-Vergleich zu klein.

6.1.1.1.3.5 Atemtraining

Atemtraining (breathing retraining) hat keine zusätzliche Wirkung im Rahmen einer KVT (Craske et al., 1997; De Ruiter et al., 1989; Schmidt et al., 2000). Eine Metaanalyse ergab für Therapien, die mit Atemtraining durchgeführt wurden, eine signifikant bessere Akzeptabilität, aber nur geringe zusätzliche Effekte auf die Wirksamkeit (Pompoli et al., 2018).

6.1.1.1.3.6 Interozeptive Exposition

Eine Metaanalyse ergab für Therapien, die mit interozeptiver Exposition durchgeführt wurden, eine signifikant bessere Wirksamkeit (Pompoli et al., 2018).

6.1.1.1.3.7 Muskelrelaxation

Eine Metaanalyse ergab für Therapien, die mit Muskelrelaxation durchgeführt wurden, eine signifikant geringere Wirksamkeit (Pompoli et al., 2018).

6.1.1.1.3.8 Virtuelle Realität-Expositionstherapie

Es gibt keine Studie, die bei PDA reine Virtuelle-Realität-Therapie (VR) mit einer Kontrollgruppe verglich. Die folgenden Studien sind Kombinationsbehandlungen mit KVT, so dass nicht gesagt werden kann, ob nun die virtuelle Realität oder die KVT oder beide wirksam war. Zudem zeigten die beiden Studien keinen Unterschied zwischen Therapien mit oder ohne VR.

- Eine Studie verglich Medikamente + KVT, Medikamente + virtuelle Realität + KVT und Medikamente + Warteliste für eine Psychotherapie bei Patienten mit chronischer Agoraphobie. Es gab sich kein zusätzlicher Nutzen einer zusätzlichen KVT bzw. einer zusätzlichen virtuelle-Realität-Behandlung (Peñate Castro et al., 2014).
- Eine Studie kann nicht als Evidenzbeweis für die virtuelle Therapie gewertet werden, da nicht reine virtuelle Therapie, sondern eine Kombination aus KVT und VR untersucht wurden. Die Studie verglich KVT + in-vivo-Exposition mit KVT + virtuelle-Realität-Exposition und einer Warteliste bei PDA (10/10/16 auswertbare Patienten). Beide aktiven Kontrollbedingungen waren wirksamer als Warteliste. Bei einer Skala gab es einen Vorteil für die in-vivo-Exposition im Vergleich zur virtuellen Realität. Da kein Haupteffizienzkriterium genannt wurde und die Stichprobengröße für einen Non-inferiority-Vergleich zu klein war, kann dieses Ergebnis nicht gewertet werden (Meyerbroecker et al., 2013).

Eine Metaanalyse ergab für Therapien, die mit virtueller Realität durchgeführt wurden, eine signifikant geringere Wirksamkeit (Pompoli et al., 2018).

Empfehlung 6. Panikstörung/Agoraphobie: Virtuelle-Realität-Expositionstherapie; neu 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Panikstörung/ Agoraphobie	Virtuelle-Realität-Expositionstherapie	Es gibt keine ausreichende Evidenz zur Wirksamkeit	Virtuelle-Realität-Expositionstherapie sollte nicht angeboten werden (B-)

6.1.1.1.3.9 Behandlung via Telefon

- Eine Telefontherapie war wirksamer als eine Warteliste (Swinson et al., 1995).
- Eine Expositionstherapie über Telefon war wirksamer als Entspannungstraining (Mcnamee et al., 1989).

Es fehlen allerdings Vergleiche mit einer Standard-KVT; daher kann die Telefontherapie nicht empfohlen werden.

6.1.1.1.4 KVT-basierte Internetintervention

KVT-basierte Internetinterventionen kombinieren meist Computerprogramme mit zusätzlichem minimalen persönlichem Therapeutenkontakt über E-Mails, SMS usw., wobei der zeitliche Aufwand für den Therapeuten in der Regel deutlich geringer ist als bei einer Therapie von Angesicht zu Angesicht.

Die Beurteilung der Evidenz von Internetinterventionen ist erschwert, da sie auf Selbstbeurteilungen beruht, und die Probanden nicht verblindet werden können; außerdem können als Kontrollgruppe nur Wartelisten und nicht psychologische Placebos genommen werden (Details siehe Abschnitt 2.3.4.7.5, S. 42.)

Metaanalysen zeigten für Therapien, die von Angesicht zu Angesicht durchgeführt wurden, eine bessere Wirksamkeit (Andersson et al., 2019; Bandelow et al., 2015; Pompoli et al., 2018).

- Mehrere Studien zeigten eine bessere Wirkung einer KVT-basierten Internetintervention beim Vergleich mit einer Warteliste (Allen et al., 2016; Carlbring et al., 2006; Carlbring et al., 2001; Klein u. Richards, 2001; Klein et al., 2006; Oromendia et al., 2016; Richards et al., 2006; Wims et al., 2010).
- In einer Studie wurden eine 12-stündige und eine 6-stündige therapeutengestützte KVT sowie eine Computer-gestützte 6-stündige Behandlung mit einer Warteliste verglichen. Die 12-stündige wirkte besser als die 6-stündige therapeutengestützte KVT. Die Computer-gestützte 6-stündige Behandlung fiel in die Mitte, unterschied sich aber nicht von den beiden aktiven Behandlungen (Kenardy et al., 2003).

- In einer Studie war eine KVT-basierte Internetintervention wirksamer als die Kontrollgruppe „Entspannung“ (Marks et al., 2004).
- In mehreren Studien konnte kein Unterschied zwischen einer KVT-basierten Internetintervention und einer therapeutengestützten Gruppen- oder Einzel-KVT gefunden werden (Bergstrom et al., 2010; Carlbring et al., 2005; Kiropoulos et al., 2008; Marks et al., 2004). Obwohl die Stichproben mittelgroß waren, reichte die Teststärken wahrscheinlich nicht für einen Test auf Gleichwirksamkeit.
- In einer Studie wurde KVT-basierte Internetintervention ohne Therapeutenkontakt mit KVT-basierter Internetintervention mit Videokontakt (15-30 min. Skype mit Therapeuten) verglichen; beide aktiven Bedingungen waren besser als Warteliste. Die Behandlung mit Videokontakt war in 1 von 2 Haupteffizienzkriterien besser (Ciuca et al., 2018).

Es fehlen ausreichend teststarke Vergleiche einer Internet-basierten Therapie mit Therapeutenunterstützung mit einer KVT mit persönlichem Therapeutenkontakt sowie Vergleiche mit psychologischem Placebo.

6.1.1.1.4.1 Referenzleitlinien

Tabelle 34. Panikstörung/Agrophobie: Nicht-therapeutengestützte KVT. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinien	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt
WFSBP	Keine Evidenzgraduierung	Keine Empfehlung
CPA	-	Keine eindeutige Empfehlung: CBT can be delivered in different formats, including individual therapy, group therapy, self-directed therapy (that is, bibliotherapy), or minimal intervention therapy. Minimal intervention therapies include abbreviated treatments with a therapist (for example, a single session for a specific phobia), treatments offered via the Internet (for example, online group or individual therapy sessions), or interaction via telephone (telemedicine). These strategies may be useful in cases where in-person therapy is not an option because of distance or other issues. ...
APA	Inkonsistente Evidenz: Nicht-therapeutengestützte KVT wirksam, aber "live CBT" hat niedrigere drop-out-Raten (A; A-)	Eingeschränkte Empfehlung Computergestützte KVT kann für Panikpatienten angeboten werden, die keinen Zugang zu einem Spezialisten haben. Eine auf den Prinzipien der KVT basierte Bibliotherapie sollte angeboten werden
NICE	Wirksamkeit bei mittelschweren und schweren Angststörungen nicht nachgewiesen	Nicht empfohlen
DGPs	„Wirksam“ (Ergebnisse als vorläufig anzusehen; abschließende Einschätzung der Wirksamkeit von internet- oder computerbasierten Ansätzen (im Vergleich z.B. zur Standard-KVT) ist zurzeit noch nicht möglich): Selbständige und / oder begleitete Bearbeitung von Aufgaben, die per Email zugeschickt wurden; Selbständige und / oder begleitete Bearbeitung von Aufgaben, die per PC gestellt wurden; Information auf Webseiten und Expositionsaufgaben per Email oder per Internet-Manual; Information auf Webseiten ohne Exposition; Standardtherapie mit Exposition in virtueller Realität „Möglicherweise wirksam“: KVT per Videokonferenz mit Inhalten der Standard-Therapie; Internetmanual mit Therapeutenunterstützung, aber ohne Exposition	Empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung; vorläufige Einschätzung)
RANZCP	Nicht erwähnt	-
BAP	Nicht erwähnt	-
ADAC	Minimal intervention formats, such as self-help books (bibliotherapy), treatment via telephone/ videoconferencing, and internet-based CBT (ICBT) have been shown to be more effective than wait-list or relaxation controls, as effective as face-to-face CBT	When using bibliotherapy, providing information all at one time was as effective as pacing, and therapist support does not appear to be essential. Most ICBT programs have some therapist contact by either telephone or email, and once weekly contact appeared to be as effective as more frequent contact.
MOH	Nicht erwähnt	-

6.1.1.1.4.2 Zusammenfassende Beurteilung

Die Evidenz für Internetinterventionen ist derzeit nicht ausreichend; sie beruht zum Teil auf Vergleichen mit einer Warteliste oder auf nicht ausreichend teststarken Vergleichen mit einer therapeutengestützten Einzel-KVT; in manchen Studien waren sie der nicht-therapeutengestützten KVT unterlegen; in einer Studie ergab sich kein Unterschied zu einer Placebokontrolle.

Es bestehen generelle methodologische Probleme bei der Evaluation von Internetinterventionen (siehe S. 42.). Daher fehlt ausreichende Evidenz, dass diese Therapieformen ebenso gut wirken wie die etablierte Einzel-KVT.

Wegen dieser Problematik kann derzeit eine Empfehlung nur für den Fall ausgesprochen werden, dass eine KVT wegen räumlicher Distanz oder aus anderen Gründen (z.B. Bewegungseinschränkung durch eine körperliche Krankheit) nicht möglich ist.

Empfehlung 7. Panikstörung/Agoraphobie: KVT-basierte Internetintervention; neu 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Panikstörung/Agoraphobie	KVT-basierte Internetintervention	Expertenkonsens (basierend auf einzelnen RCTs)	Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie kann zur Überbrückung bis zum Therapiebeginn oder als therapiebegleitende Maßnahme eine KVT-basierte Internetintervention im Sinne einer Anleitung zur Selbsthilfe angeboten werden (Expertenkonsens/KKP+). Eine KVT-basierte Internetintervention soll nicht als alleinige Behandlungsmaßnahme angeboten werden (Expertenkonsens/KKP-).

6.1.1.1.1 Andere nichttherapeutengestützte KVT-Interventionen

6.1.1.1.1.1 Bibliotherapie

Unter Bibliotherapie versteht man die Selbstbehandlung mit Hilfe eines Buches über die Prinzipien der KVT.

- In einer Studie war Bibliotherapie besser als eine Warteliste (Nordin et al., 2010).
- In 2 Studien war Bibliotherapie besser wirksam als eine Warteliste und ebenso wirksam wie eine therapeutengestützte Einzel- bzw. Gruppen-KVT (Gould et al., 1993; Lidren et al., 1994). Für den Test auf Gleichwirksamkeit waren diese Studien allerdings zu klein. In der Studie von Gould et al. (1993) unterschied sich Bibliotherapie nicht von der Warteliste (siehe Lewis et al., 2012), während bei Lidren et al. (1994) ein Unterschied gefunden wurde.
- Eine umfassende Selbsthilfemaßnahme (Bibliotherapie, Video, Entspannungstonband) war nicht besser als eine Warteliste (Gould u. Clum, 1995) (siehe Lewis et al. (2012)).
- In einer Studie wurden 3 Gruppen verglichen: Normaler Therapeutenkontakt war wirksamer als Bibliotherapie (Kontrollgruppe), während sich minimaler Therapeutenkontakt nur in wenigen Maßen von der Kontrollgruppe unterschied (Sharp et al., 2000).

Die derzeitige Datenlage reicht nicht aus, um nachzuweisen, dass eine Bibliotherapie ebenso wirkt wie eine therapeutengestützte KVT.

6.1.1.1.1.2 Audiotapes

- In einer Studie erhielten Patienten entweder selbstangewendete KVT (mit Tonbändern und einem Selbsthilfebuch) plus Sertralin, selbstangewendete KVT plus Placebo, Sertralin allein oder Placebo allein (Koszycki et al., 2011). Es ist unklar, welche Skala als Haupteffektivitätskriterium gewählt wurde; eine Skala (BSQ) scheint eines der primären Outcome-Maße gewesen sein. Es fand sich ein signifikanter Vorteil für selbstangewendete KVT plus Sertralin gegenüber den anderen 3 Gruppen auf der BSQ, nicht aber auf den anderen Maßen. Die Mehrzahl der sekundären Maße ergab, dass nur selbstangewendete KVT plus Sertralin sich von Placebo unterschied. Selbstangewendete KVT plus Placebo war in keinem Vergleich signifikant besser als Placebo. Die Verwendung von Skalen in dieser Studie war problematisch; es wurden verschiedene Skalen verwendet, die jeweils nur einzelne Aspekte der Panikstörung erfassen (wie die BSQ), so dass die Identifikation signifikanter Unterschiede erschwert wurde. Möglicherweise war die Studie für eine Kombinationstherapie auch nicht ausreichend gewertet (43–46/Gruppe).

6.1.1.1.1.3 Metaanalysen

Eine Metaanalyse fand für Selbsthilfeinterventionen moderate Effektstärken im Vergleich zu den Kontrollgruppen ($d=0.56$ nach Behandlung und $d=0.53$ Follow-up) (Hirai u. Clum, 2006). Sie fanden im Vergleich zu therapeutengestützter KVT eine vergleichbare Wirksamkeit.

6.1.1.1.2 Komorbide Störungen

- In einer Studie war bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit und komorbider Panikstörung KVT + TAU nicht wirksamer als TAU (Bowen et al., 2000).
- In einer kleinen Studie zeigte sich, dass eine KVT auch komorbide Erkrankungen bei Patienten mit einer Panikstörung bessert (GAD, soziale und spezifische Phobie) (Tsao et al., 2005).

6.1.1.2 Entspannungstechniken

6.1.1.2.1 Progressive Muskelrelaxation (PR)

Die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson ist eine Entspannungstechnik, die als eigenständige Therapiemodalität angesehen wird, aber auch oft ein Baustein einer KVT ist. In einer Studie war PR weniger wirksam als Applied Relaxation (Ost, 1988). Es wurden auch negative Effekte der Relaxation gefunden, insofern, dass durch die Relaxation Angst ausgelöst werden kann (Heide u. Borkovec, 1983; Heide u. Borkovec, 1984): Patienten, die während der Relaxationstherapie Angst entwickelten, zeigten eine geringere Besserung (Borkovec et al., 1987).

6.1.1.2.2 Applied Relaxation (AR)

Applied Relaxation (Angewandte Entspannung; AR) nach Öst ist eine Entspannungstechnik, die als eigenständiges Therapieverfahren für die Panikstörung vorgeschlagen wurde. Ein Problem bei der Beurteilung der Studien besteht darin, dass manche Studien eine modifizierte Form der AR anwendeten, die verhaltenstherapeutische Elemente beinhalteten, wie Psychoedukation, Exposition sowie stützende psychologische Gespräche, so dass nicht klar ist, ob die Effekte auf die reine Muskelentspannung oder auf eine KVT-ähnliche Therapie zurückgehen. Es gibt keine Studien, die zeigen, dass AR als zusätzlicher Baustein bei einer KVT eine zusätzliche Wirkung hat.

6.1.1.2.2.1 Kontrollierte Studien

AR zeigte inkonsistente Studienergebnisse.

- In 3 Studien war AR zwar gleich wirksam wie eine KVT (Arntz, 2003; Ost u. Westling, 1995; Ost et al., 1993); die Studien hatten aber keine ausreichende Teststärke für einen Non-inferiority-Vergleich.
- AR war in einer Studie besser wirksam als Progressive Muskelrelaxation (Ost, 1988).
- In einer Studie war AR besser als eine Warteliste, aber weniger wirksam als KVT (Arntz u. van den Hout, 1996).
- Bei einer Studie war AR auf der PDSS (dem Haupteffizienzmaß) weniger gut wirksam als psychodynamische Therapie, während die HAMA Gleichwirksamkeit zeigte (Milrod et al., 2007a).
- In einer weiteren Studie war eine um Expositionsübungen ergänzte AR wirksamer als eine Warteliste, aber weniger wirksam als KVT bzw. Imipramin (Clark et al., 1994).
- Im Follow-up war eine um Expositionsübungen ergänzte AR weniger wirksam als KVT und als ein Medikament (Clark et al., 1994).

Eine Metaanalyse kontrollierter Studien kam zu dem Schluss, dass Entspannungstherapien weniger wirksam sind als KVT (Siev u. Chambless, 2007).

6.1.1.2.3 Referenzleitlinien

Tabelle 35. Panikstörung/Agoraphobie: Applied Relaxation (AR). Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Nicht erwähnt	-
WFSBP	Nicht erwähnt	
CPA	3-4	Data are currently insufficient to recommend routine use
APA	AR weniger wirksam als KVT: Although one controlled study found applied relaxation to be as effective as CBT and exposure therapy (218), (A), a recent metaanalysis suggested that relaxation training is less effective than CBT for patients with panic disorder (219), (E).	Eingeschränkte Empfehlung (Keine Empfehlungsgraduierung)
NICE	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt
DGP's	Panikstörung ohne Agoraphobie: wirksam Panikstörung mit Agoraphobie: bislang ohne ausreichenden Wirksamkeitsnachweis Agoraphobie ohne Panikstörung: bislang ohne ausreichenden Wirksamkeitsnachweis	Panikstörung ohne Agoraphobie: empfohlen (keine Evidenzgraduierung)
RANZCP	Nicht erwähnt	
BAP	Nicht erwähnt	

ADAC	Nicht erwähnt	
MOH	Nicht erwähnt	

6.1.1.2.3.1 Zusammenfassende Beurteilung

Es gibt keine ausreichende Evidenz, dass Progressive Muskelrelaxation zur Behandlung einer Panikstörung/Agoraphobie wirksam ist. Es gibt keine ausreichende Evidenz, dass Applied Relaxation ebenso gut wirkt wie eine KVT; eine Metaanalyse ergab geringere Wirksamkeit. Es fehlen Vergleiche mit einem psychologischen Placebo.

6.1.1.3 Psychoanalytische (psychodynamische) Methoden

Psychodynamische Methoden (im Folgenden abgekürzt PDTh) wurden in den vorhandenen Angstleitlinien zum Teil nicht systematisch untersucht bzw. nicht empfohlen (Tabelle 36). Daher wurde eine eigene Recherche durchgeführt (siehe Anhang, Abschnitt 8.4.1.2. S. 184).

Daten zur psychoanalytischen Methoden liegen im Wesentlichen für manualisierte psychodynamischen Therapie vor. Die verfügbaren Studien differenzieren nicht zwischen „tiefenpsychologisch fundierter Psychotherapie“, „analytischer Psychotherapie“ oder anderen Formen.

6.1.1.3.1 Kontrollierte Studien

6.1.1.3.1.1 Milrod et al. (2007a)

Eine RCT wurde zur Behandlung der Panikstörung mit einer psychodynamischen Methode durchgeführt (Milrod et al., 2007a). Es zeigte sich eine bessere Wirkung bei „panikfokussierter psychodynamischer Therapie“ gegenüber einer Kontrollgruppe mit „Applied Relaxation“ (AR), einem Entspannungsverfahren, auf der PDSS-Skala, dem Haupteffektivitätskriterium. Auch die Response war signifikant besser. Die Skalen HAMA und HAMD zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Die Analyse dieser Studie mit dem SIGN-Statement ergab folgende methodische Einschränkungen (Details siehe Anhang):

- Kleine Stichprobengröße (PDTh: n=26; AR: n=23)
- Die Drop-out-Raten waren stark unterschiedlich: 7% bei psychodynamischer Therapie, 34% bei Applied Relaxation.
- Die Skalenwerte wurden nicht – wie üblich – auch als Zwischenmessungen erhoben, sondern erst am Ende der Studie („Um die Übertragung nicht zu stören“). Bei den Patienten, die die Therapie vorzeitig beendeten und die nicht mehr zu einer Studienabschluss-Beurteilung zur Verfügung standen, wurden in Ermangelung von Zwischenwerten die Ausgangswerte als Endwerte genommen. Wegen der großen Unterschiede in den Drop-out-Raten kann es daher zu einer erheblichen Überschätzung der Wirksamkeit der PDTh kommen, so dass nicht klar ist, ob die signifikanten Unterschiede nicht allein durch die naturgemäß schlechten Ausgangswerte der ausgeschiedenen Patienten zustande gekommen sind. Daher bieten die Autoren noch eine andere Auswertung an – ohne 7 von 10 Patienten, die ausgeschieden waren. Diese basiert nun aber nur noch auf 42 bzw. 41 Patienten. Es geht nicht aus der Arbeit hervor, wie viele Patienten aus welcher Gruppe in diese Analyse eingingen. Die Auswertung ohne die ausgeschiedenen Teilnehmer ergab weiterhin signifikante Effekte bzgl. der PDSS. Es werden aber keine Skalenwerte für diese Subgruppe genannt. Für den Responderstatus wird keine korrigierte Auswertung angeboten.
- Die Interventions- und Kontrollgruppe waren zu Studienbeginn nicht vergleichbar: Männeranteil trotz Randomisierung 15% bei PDTh und 47% bei Applied Relaxation; es wurde eine Korrektur gerechnet, aber nur für die PDSS; diese ergab keinen signifikanten Einflusseffekt des Geschlechts; wegen der geringen Stichprobengröße ist ein solcher jedoch nicht reliabel auszuschließen.
- Die Patienten nahmen zusätzlich Medikamente (SSRI) ein: 19 % in der AR-Gruppe und 17 % in der Gruppe mit PDTh.

6.1.1.3.1.2 (Milrod et al., 2016)

Die Studie wurde in 2 Zentren durchgeführt, in Cornell und Penn. Die Studie wurde nicht wie geplant gemeinsam ausgewertet (was gegen wissenschaftliche Prinzipien verstößt, u.a. weil die Powerberechnung für die gemeinsame Auswertung durchgeführt wurde). Lediglich werden an einer Stelle die Responderraten für beide Zentren gemeinsam angegeben, ohne Signifikanztest. Als Grund für die getrennte Auswertung wurde angegeben, dass sich nachher herausstellte, dass die Patienten in den beiden Zentren sehr unterschiedlich waren. Daher werden hier die Auswertung der beiden Zentren als 2 Studien betrachtet.

Die Analyse dieser Studie mit dem SIGN-Statement ergab folgende methodische Einschränkungen (Details siehe Anhang):

- Die Studie war als Multicentre-Studie geplant, es fehlt die Gesamtauswertung.
- Es werden für das Haupteffizienzmaß nicht die Mittelwerte (+- SD) angegeben.
- Es ist fraglich, ob die Ergebnisse auf die klinische Realität übertragen werden können, da in den beiden Zentren extrem unterschiedliche Ergebnisse erzielt wurden
- Die dropout-Raten in der AR-Gruppe sind sehr hoch.
- Der Frauenanteil ist in den 3 Gruppen sehr unterschiedlich, was für mangelhafte Randomisierung spricht.
- Die auswertbaren Patientenzahlen in der Kontrollgruppe sind grenzwertig klein (11 bzw. 12 Patienten)

- In PENN nahmen 48% der Patienten zusätzlich bis zu 4 verschiedene anxiolytische Medikamente ein

6.1.1.3.1.2.1.1 Milrod et al., 2016 - CORNELL

In einer Studie wurden KVT: 40/31, PDTh: 39/29 und AR: 20/11 verglichen. AR (Applied Relaxation) wurde als weniger wirksame Kontrollgruppe verwendet, deswegen wurde bei AR wegen des zu erwartenden größeren Effektstärkenunterschieds nur halb so viele Patienten eingeschlossen. Auf der PDSS zeigte sich kein Unterschied zwischen den 2 Behandlungen und der Kontrollgruppe. Diese Studie kann wegen der zu kleinen Fallzahl für einen Non-inferiority-Vergleich nicht zum Beleg der Gleichwirksamkeit von PDTh und KVT herangezogen werden.

6.1.1.3.1.2.1.2 Milrod et al., 2016 - PENN

In einer Studie wurden KVT (41/30), PDTh: 42/33 und AR 19/12 verglichen. Auf der PDSS zeigte sich kein Unterschied zwischen der KVT und der Kontrollgruppe. PDTh war weniger wirksam als KVT und als die Kontrollgruppe.

6.1.1.3.1.3 Beutel et al. (2013)

In dieser Studie wurden PDTh (36/28) mit KVT (18/15) verglichen. Einschränkungen:

- Nach Angabe der Autoren war die Studie nicht für einen Äquivalenzvergleich gepowert. Im Abstract wird angegeben, dass PDTh und KVT gleich wirksam seien.
- Als Haupteffektivitätskriterium wird im Artikel die PDSS angegeben. Die PDSS-vorher-nachher-Mittelwertsunterschiede werden nicht angegeben, nur die auf eine andere Skala („LEAS“) adjustierten Werte. Eine solche Adjustierung ist eine ungewöhnliche Maßnahme. Die Effektstärken betragen nach Adjustierung PDTh: $d=1,28$; KVT $d=1,81$. Es fand sich lediglich ein Trend für eine bessere Wirksamkeit der KVT ($p=0,083$). Die reinen PDSS-Effektstärken ohne diese Adjustierung betragen für die PDTh $d=1,15$, für die KVT $2,26$ ($p<0,005$). Bei Verwendung der unkorrigierten Werte muss das Ergebnis lauten, dass die KVT signifikant besser wirksam war.
- Die im Abstract berichteten Ergebnisse entsprechen nicht den *a-priori*-Angaben im klinischen Studienregister. Hier wurden als Haupteffizienzkriterien angegeben: PDSS, HAMA, AKV. Auch die HAMA zeigt bei Verwendung der reinen Werte eine signifikante Überlegenheit der KVT (Effektstärken PDTh $d=0,88$; KVT $1,55$; $p<0,025$).

Abweichend von den Angaben im Abstract zeigt die Studie die Überlegenheit der KVT (Details: Abschnitt 8.5.1.3).

6.1.1.3.1.4 Wiborg und Dahl (1996)

In einer Studie von Wiborg et al. (1996) wurde eine medikamentöse Behandlung mit Clomipramin mit einer Kombination aus Clomipramin und psychodynamischer Therapie verglichen. Methodische Probleme (weitere Details siehe 8.5.1.7, S. 225):

- Diese Studie hat, was die Psychotherapiebedingung angeht, keine Kontrollbedingung; somit kann die Studie nichts über spezifische Effekte der PDTh aussagen.
- Die beiden Gruppen unterschieden sich stark zu Beginn: Mit HAM-A=30,3 war die reine Clomipramin-Gruppe schwer krank, während die Clomipramin + PDTh-Gruppe mit HAM-A= 21,8 nur mittelgradig krank war.
- Es wurden nur die Endwerte verglichen, ohne Berücksichtigung der stark unterschiedlichen Ausgangswerte. Bei korrekter Auswertung muss das Ergebnis so gewertet werden, dass kein Unterschied zwischen Clomipramin + psychodynamischer Therapie und Clomipramin nachweisbar ist.

6.1.1.3.2 Offene Studien

In einer offenen Studie (Milrod et al., 2001) wurden 21 Patienten mit psychodynamischer Therapie behandelt; es kam zu einer Besserung, die über die 6 Monats-Katamnese hinweg stabil blieb.

6.1.1.3.3 Follow-up-Untersuchungen

6.1.1.3.3.1 Milrod et al. (2007a)

Für die Studie von Milrod et al. (2007a) existieren 6-Monate-Follow-up-Daten (www.clinicaltrials.gov). Diese wurden nicht publiziert, weil die Versuchspersonenanzahl durch Drop-outs zu gering für eine Analyse war (Milrod, persönliche Mitteilung).

6.1.1.3.3.2 (McCarthy et al., 2018)

Eine Follow-up-Studie der Studie von (Milrod et al., 2016) wurde nur bei denjenigen Patienten durchgeführt, die auf eine der beiden untersuchten Bedingungen oder die Kontrollgruppen respondierte hatten. Hier zeigte sich, dass die erzielten Besserungen erhalten blieben, ohne Unterschiede zwischen den Gruppen.

6.1.1.3.3 Beutel et al. (2013)

Im Follow-up der Studie von Beutel et al. (2013) wurden PDTh (n=27) mit KVT (14) verglichen. Die PDSS-vorher-nachher-Mittelwertsunterschiede werden nicht angegeben, nur die auf eine andere Skala („LEAS“) adjustierten Werte (Mittlere PDSS-Besserung: PDTh: 6.45; KVT: 8,11; Effektstärken: nach Adjustierung PDTh: $d=1.03$; KVT $d=1.28$. Ein signifikanter Unterschied wird nicht angegeben. Die reinen PDSS-Effektstärken ohne diese Adjustierung betragen für die PDTh $d=0.95$, für die KVT 1.61. Die Studie kann wegen der zu geringen Fallzahl nicht als Noninferioritäts-Beleg dienen.

6.1.1.3.3.4 Wiborg und Dahl (1996)

- In der Studie von Wiborg und Dahl (1996) wurden 3 Monate nach „Therapieende“ erhobenen Follow-up-Werte nicht berichtet; erst die Werte 9 Monate nach „Therapieende“ (=18-Monate Follow-up) werden angegeben, die durch einen verblindeten Rater erhoben wurden.
- Die Autoren konstatieren, dass die Rückfälle 9 Monate nach Therapieende in der Kombinationstherapie aus Clomipramin und PDTh seltener waren als in der reinen Clomipramin-Gruppe. Das Rückfallkriterium wurde wegen der unterschiedlichen Ausgangs-Schweregrade korrigiert (z.B. „adjusted for HAM-A, $P=.004$ “ etc.). Da es sich um 20 Vergleiche handelte (19 + Relapse-Kriterium), muss eine Bonferronikorrektur angewendet werden ($p<0.00256$). Nach dieser Korrektur verbleiben nur 2 Skalen, CGI und PSS. Auch das Rückfall-Kriterium entfällt nach Bonferroni-Korrektur, wenn der Wert über HAMA-Ausgangswerte korrigiert wird.
- Die Berechnung der Follow-up-Werte (Tabelle 2, 18-Monate-Follow-up, S. 693) ist nicht adäquat. Die Auswertung hätte nicht über die Endwerte, sondern über vorher-nachher-Unterschiede erfolgen müssen. Die Nachberechnung ergab nur bei 2 Skalen einen signifikanten Unterschied zugunsten der Kombination und 1 zugunsten der alleinigen Clomipramin-Behandlung; alle 3 hielten der Bonferroni-Korrektur nicht stand.

Ein Vorteil der zusätzlichen PDTh gegenüber der alleinigen Clomipraminbehandlung im Follow-up lässt sich also nicht nachweisen.

6.1.1.3.4 Metaanalysen

In eine Netzwerk-Metaanalyse (Pompoli et al., 2016) wurden nur zwei psychodynamische Studien eingeschlossen (Beutel et al., 2013; Milrod et al., 2007a), wobei bei Beutel et al. offenbar die korrigierten Effektstärken in die Berechnung mit eingingen und nicht die Rohwerte. Die Autoren schreiben: „In the only two studies available that explored PD (psychodynamic treatment), this treatment showed promising results, although further research is needed in order to better explore the relative efficacy of PD with respect to CBT. ... PD and CBT, were directly compared in only one study (Beutel 2013), which suggested a superiority of CBT over PD, although the results were not statistically significant either in terms of ST-remission or in terms of ST response (it must be noted that the lack of significance may be due to the relatively small sample size).“

Eine Metaanalyse untersuchte allgemein die Wirksamkeit der PDTh bei Angststörungen (Keefe et al., 2014). Die Autoren geben an, die Metaanalyse zeige, dass psychodynamische Therapien eine bessere Wirkung zeigen als inaktive Kontrollgruppen und ebenso wirksam waren wie aktive Kontrollgruppen. Diese Metaanalyse wurde nicht für die Evidenzbewertung eingeschlossen, da sie nicht die Kriterien der Leitlinie erfüllte und auch die Mehrzahl der eingeschlossenen Studien nicht den Leitlinienkriterien entsprachen (Details siehe S. 269).

6.1.1.3.5 Therapiedauer

Über die notwendige Dauer einer psychodynamischen Therapie kann angesichts der Datenlage nichts ausgesagt werden. Die Studien von (Milrod et al., 2007a) umfasste 24 Zeitstunden. Für längerdauernde Therapien fehlt ein Evidenznachweis.

6.1.1.3.6 Referenzleitlinien

Tabelle 36. Panikstörung/Agoraphobie: psychodynamische Kurzzeittherapie. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Nicht erwähnt ¹	-
WFSBP	Eine RCT zeigte Überlegenheit gegenüber Entspannung (Milrod et al., 2007a). Keine Vergleich mit einem psychologischen Placebo vorhanden. Reine psychodynamische Therapie war in einer offenen Studie einer Kombination aus psychodynamischer Therapie und Exposition unterlegen (Hoffart u. Martinsen, 1990).	Psychodynamische Therapie wird nicht für Routinetherapie empfohlen.
CPA	3-4	Data are currently insufficient to recommend routine use

¹ Es muss berücksichtigt werden, dass ältere Leitlinien nicht alle neueren Studien zur Verfügung hatten

APA	Eine Studie (Einstufung A –).	PFPP kann als initiale Behandlung in einigen Fällen indiziert sein (II). Fallberichte und klinische Erfahrung legen darüber hinaus nahe, dass psychodynamische Psychotherapien, die breiter emotionale und interpersonale Themen fokussieren, für einige Patienten nützlich sein können (III).“
NICE	Nicht erwähnt	-
DGPs	Panikstörung: bislang ohne ausreichenden Therapie-nachweis Panikstörung mit Agoraphobie: wirksam. Evidenz im Vergleich zur KVT deutlich geringer. Agoraphobie ohne Panikstörung : psychodynami-sche Therapie mit basaler KVT: möglicherweise wirk-sam. Wirksamkeit der KVT bei der Agoraphobie ohne Panikstörung am besten belegt	Die Panikstörung mit Agoraphobie sollte bevorzugt mit Kognitiver Verhaltenstherapie (KVT) behandelt werden
Leitlinien	Evidenzgrad	Empfehlung
RANZCP	II (one RCT)	Keine Empfehlung
BAP	Psychodynamic psychotherapy was reported to be superior to applied relaxation in patients with panic disorder	Keine Empfehlung
ADAC	Nicht erwähnt	-
MOH	Nicht erwähnt	-

6.1.1.3.7 Zusammenfassende Beurteilung

Evidenz

- Die RCT von Milrod et al. (2007a) kann wegen methodologischer Mängel nur eingeschränkt als Wirkungsnachweis verwendet werden.
- Die Studie von Beutel et al. (2013) kann wegen der zu geringen Fallzahl nicht als Noninferioritäts-Beleg gegenüber der KVT dienen. Die unadjustierten Effektstärken sprechen für eine Überlegenheit der KVT; ein Signifikanztest wird allerdings nicht angegeben; eine Nachberechnung ergab eine signifikante Überlegenheit der KVT.
- Die Studie von Wiborg et al. (1996) zeigt keine Überlegenheit einer Kombination aus Clomipramin PDTh gegenüber einer reinen Clomipramin-Gruppe.
- Die Studie (Milrod et al., 2016) – CORNELL zeigt keine Überlegenheit der PDTh gegenüber der Kontrollgruppe; sie kann auch nicht zum Beleg der Gleichwirksamkeit von KVT und PDTh herangezogen werden.
- Die Studie (Milrod et al., 2016) – PENN zeigt Unterlegenheit der PDTh gegenüber der KVT und sogar gegenüber der Kontrollgruppe.

Insgesamt fehlt der Nachweis, dass die PDTh bei Panikstörung besser wirkt als eine Kontrollgruppe oder ebenso gut wirkt wie die KVT.

Dauer

- Über die notwendige Dauer einer psychodynamischen Therapie kann angesichts der Datenlage nichts ausgesagt werden.
- Die verfügbaren Studien wurden über bis zu 24 Zeitstunden durchgeführt; für längerdauernde Therapien gibt es keine Daten.

Langzeitwirkung

- Die Follow-up-Daten der Studie von Milrod et al. (2007a) wurden erhoben, aber nicht veröffentlicht.
- Die Follow-up-Daten von Wiborg et al. (1996) zeigen keine langanhaltende Wirkung einer PDTh.
- In der Studie von Beutel et al. (2013) war eine anhaltende Wirksamkeit über 6 Monate beobachtet worden.

Empfehlung 8. Panikstörung/Agoraphobie: Psychodynamische Psychotherapie; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Panikstörung/Agoraphobie	Psychodynamische Psychotherapie	Ila	<p>Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie sollte eine psychodynamische Psychotherapie angeboten werden, wenn sich eine KVT nicht als wirksam erwiesen hat, nicht verfügbar ist oder wenn eine diesbezügliche Präferenz des informierten Patienten besteht (B+).</p> <p>Die psychodynamische Psychotherapie soll sich an empirisch fundierten Manualen orientieren (KKP). Bei Patienten mit einer Panikstörung /Agoraphobie sollte die Therapiedauer entsprechend der Krankheits-schwere, Komorbidität und psychosozialer Rahmenbedingungen individuell geplant werden (KKP+)</p>

6.1.1.4 Klientenzentrierte Gesprächspsychotherapie

In Deutschland wird gelegentlich die klientenzentrierte Gesprächspsychotherapie nach Rogers (1951) angewendet. Die Kosten werden nicht durch die Kostenträger erstattet.

6.1.1.4.1 Kontrollierte Studien

- In einer Studie wurde klientenzentrierte Psychotherapie mit einer Kombination aus klientenzentrierter Psychotherapie und Expositionstherapie unter stationären Bedingungen verglichen (Teusch et al., 1997). Hauptwirksamkeitsparameter wurden nicht genannt. Es gab sich auf einigen Skalen ein Vorteil der kombinierten Therapie zu Behandlungsende, aber nicht beim 1-Jahres-Follow-up. Die Anzahl der Versuchspersonen in dieser Studie war allerdings für einen Test auf Gleichwirksamkeit zu klein, so dass nicht sicher ist, ob vorhandene deutliche numerische Unterschiede bei einer ausreichend großen Stichprobe signifikant geworden wären. Außerdem wurden die Patienten den Behandlungsbedingungen nicht randomisiert, sondern „nach klinischen Gesichtspunkten“ zugewiesen, was möglicherweise die Gruppenunterschiede nivellierte. Beide Behandlungsgruppen erhielten im stationären Setting auch weitere Behandlungen wie „psychogymnastics“, „kreative Elemente“, Medikamente usw., so dass nicht die reine Methode untersucht wurde. Es erfolgte keine Verblindung. Drop-outs wurden durch neue Patienten ersetzt; es fand keine ITT-Analyse statt.
- Eine andere Publikation (Teusch et al., 2001) beinhaltete zwei Drittel der Patienten aus der ersteren Studie und wurde daher nicht berücksichtigt.
- In einer cross-over-Studie (d.h. in einer Studie, in der die Patienten nach der Hälfte der Studienzeit in die jeweils andere Therapiegruppe wechseln) war KVT besser wirksam als klientenzentrierte Gesprächstherapie (Beck et al., 1992).

6.1.1.4.2 Offene Studie

Die stationäre Behandlung von Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie wurde in einer offenen, unkontrollierten Studie untersucht. Etwa 2/3 der Patienten wurden gut oder sehr gut gebessert (Teusch u. Böhme, 1991).

6.1.1.4.3 Referenzleitlinien

Tabelle 37. Panikstörung/Agoraphobie: Klientenzentrierte Gesprächspsychotherapie. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Nicht erwähnt	-
BAP	Nicht erwähnt	-
WFSBP	Nicht erwähnt	-
CPA	Nicht erwähnt	-
APA	Nicht erwähnt	-
NICE	Nicht erwähnt	-
DGPs	Panikstörung mit Agoraphobie: keine Studien Panikstörung mit Agoraphobie: Möglicherweise wirksam (Cave: mindestens eine RCTs ohne positive Ergebnisse) Agoraphobie ohne Panikstörung: bislang ohne ausreichenden Wirksamkeitsnachweis	
RANZCP	Nicht erwähnt	
BAP	Nicht erwähnt	
ADAC	Nicht erwähnt	-
MOH	Nicht erwähnt	-

6.1.1.4.4 Zusammenfassende Beurteilung

Eine Studie fand für Gesprächspsychotherapie (klientenzentrierte Psychotherapie) eine geringere Wirksamkeit als für die KVT. Die übrigen Studien können nicht zum Wirksamkeitsnachweis herangezogen werden. Es gibt keine belastbare Evidenz, dass die klientenzentrierte Gesprächspsychotherapie besser wirkt als eine Kontrollgruppe. Daher kann die Anwendung der klientenzentrierten Gesprächspsychotherapie nicht empfohlen werden.

Empfehlung 9. Panikstörung/Agoraphobie: Gesprächspsychotherapie (klientenzentrierte Psychotherapie); geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Panikstörung/Agoraphobie	Gesprächspsychotherapie (klientenzentrierte Psychotherapie)	Es gibt keine belastbare Evidenz, dass die Gesprächspsychotherapie (klientenzentrierte Psychotherapie) besser wirkt als eine Kontrollgruppe (Expertenkonsens).	Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie sollte eine Gesprächspsychotherapie (klientenzentrierte Psychotherapie) nicht angeboten werden (KKP-).

6.1.1.5 Interpersonelle Therapie (IPT)

- Es existiert nur eine Studie, in der KVT einer interpersonellen Therapie überlegen war (Vos et al., 2012).

Daher kann die Anwendung der Interpersonellen Therapie nicht empfohlen werden.

6.1.1.6 EMDR

6.1.1.6.1 Kontrollierte Studien

- In einer kontrollierten Untersuchung wurde EMDR mit einer Wartelisten- und einer „Aufmerksamkeits-Placebo“-Kontrollbedingung bei Patienten mit Panikstörung und Agoraphobie verglichen. Ein Haupteffektivitätskriterium wurde nicht genannt. Im Vergleich zur Warteliste ergaben sich auf manchen Skalen Besserungen, auf anderen nicht, wie zum Beispiel bei der Panikattackenfrequenz. Eine Bonferroni-Korrektur wurde nicht durchgeführt. Im Vergleich zu der Aufmerksamkeits-Placebo-Kontrollgruppe zeigte sich kein Unterschied (Goldstein et al., 2000). Also zeigt EMDR weder zur Warteliste noch zur Kontrollbedingung Unterschiede. Die Patienten durften während der Studie Medikamente (z.B. Alprazolam oder Antidepressiva) einnehmen.
- In einer Studie wurde EMDR mit einer Behandlung ohne die EMDR-Augenbewegungen und einer Warteliste verglichen. Es wurden 5 Haupteffizienz Kriterien genannt. EMDR war nach Bonferronikorrektur auf 2 von 5 Kriterien besser als die Warteliste. EMDR war auf 1 von 5 Skalen besser wirksam als die Behandlung ohne Augenbewegungen; dieser Unterschied hielt einer Korrektur nicht stand. Beide aktiven Behandlungen waren wirksamer als die Warteliste (Feske u. Goldstein, 1997). Im Follow-up nach 3 Monaten verloren sich alle Unterschiede.
- In einer Studie wurden Patienten mit Panikstörung einer KVT (n=42/38) oder EMDR (n=42/39) randomisiert zugeteilt (Horst et al., 2017). Es ergaben sich keine Unterschiede in der Wirksamkeit. Die Studie hat folgende methodische

Mängel, wegen derer die Studie nicht verwertet werden kann, weil die Hauptaussage, dass EMDR ebenso wirksam ist wie KVT, nicht belegt werden kann:

- Für einen Non-Inferiority-Vergleich sind die Stichprobenzahlen nicht ausreichend (38/39 auswertbare Patienten) (Perna et al., 2018)
- Verstoß gegen die Regeln beim Eintrag in ein Studienregister: Der Sinn eines Studienregisters ist u.a., dass die primären Effizienzmaße *a priori* festgelegt werden, um zu verhindern, dass nach Studienende diejenigen Endpunkte zu primären Endpunkten erklärt werden, deren Ergebnisse in die gewünschte Richtung zeigen. Im Studienregister /<https://www.trialregister.nl/trial/2986> wurde *a priori* angegeben: Primary outcome: 1. Symptoms of a panic disorder with or without agoraphobia (SCID-I); 2. Quality of life (WHOQOL-Bref). Secondary outcome: 1. Severity of panic disorder (ACQ; BSQ); 2. Severity of agoraphobia (MI); 3. Number of panic attacks (registration form). In der Veröffentlichung wurden dagegen ACQ, BSQ und MI als primäre Effizienzmaße bezeichnet, Lebensqualität als sekundäres Maß.
- Die verwendeten Skalen ACQ, BSQ und MI messen nicht die Schwere einer Panikstörung, sondern nur Agoraphobie, die nur bei 74% der Patienten bestand (Horst et al., 2018; Perna et al., 2018). Dadurch nivellieren sich mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen weiter. Eine Panikskala wie die PAS oder PDSS wurde nicht verwendet. Die offensichtlich auch erhobenen Maße „Symptoms of Panic Disorder“ und „Number of Panic Attacks“ wurden nicht berichtet.
- In beiden Gruppen war die Weitergabe einer bestehenden Pharmakotherapie erlaubt, was mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen weiter nivelliert.

Nach einer ausführlichen Analyse des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) lässt die schlechte Studienlage keine Aussagen zum Nutzen und Schaden von EMDR bei Angststörungen zu (IQWiG, 2020).

6.1.1.6.2 Referenzleitlinien

Tabelle 38. Panikstörung/Agoraphobie: EMDR: Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Nicht erwähnt	
WFSBP	“Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) has been used for panic disorder with disappointing results” (keine Evidenzgraduierung)	Nicht empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
CPA	3-4	Data are currently insufficient to recommend routine use
APA	Empirical data on the use of EMDR in treating panic disorder are limited. In one trial, six sessions of EMDR were superior to a waiting-list control at posttreatment; however, the investigators questioned the clinical significance of the treatment's effect because very few patients who received EMDR showed substantial functional recovery at 3-month follow-up (207), (A-). Another study found EMDR to be equivalent in its effects to a credible attention-placebo control (208), (A).	Nicht empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
NICE	EMDR ist unwirksam	Nicht empfohlen
DGPs	Nicht erwähnt	
RANZCP	II Two studies of Eye Movement Desensitisation and Reprocessing (EMDR) have reported equivocal or unsustained benefits	Nicht empfohlen
BAP	Nicht erwähnt	-
ADAC	Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) does not appear to offer advantages over the same strategy without the eye movement component for the treatment of panic disorder.	Nicht empfohlen
MOH	Nicht erwähnt	-

6.1.1.6.3 Zusammenfassende Beurteilung

Es fehlt der Nachweis, dass EMDR bei der Panikstörung Wirkungen hat, die über Placeboeffekte hinausgehen.

Empfehlung 10. Panikstörung/Agoraphobie: EMDR; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Panikstörung/Agoraphobie	EMDR	EMDR zeigte in RCTs nicht zweifelsfrei eine Überlegenheit gegenüber Wartelisten- und „psychologisches Placebo“-Bedingungen (Leitlinienadaptation)	Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie soll EMDR nicht angeboten werden (A-).

6.1.1.7 Psychotherapie bei Komorbidität

Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie und psychischer Komorbidität soll eine Psychotherapie angeboten werden, die die komorbiden Störungen mitbehandelt (KKP).

6.1.2 Pharmakotherapie

6.1.2.1 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)

Die Wirksamkeit von SSRIs bei der Panikstörung wurde in zahlreichen kontrollierten Studien überprüft und SSRIs wurden als Medikamente der ersten Wahl für diese Störung eingestuft. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 39.

Citalopram war in Placebo- und Referenzvergleichen mit Clomipramin (Wade et al., 1997) und Escitalopram (Bandelow et al., 2007b; Stahl et al., 2003) wirksam. In einer Rückfall-Präventionsstudie über 52 Wochen war Citalopram überlegen gegenüber Placebo und vergleichbar wirksam wie Clomipramin (TZA) (Lepola et al., 1998). In einer Langzeitstudie, die eine 24-wöchige Doppelblind-Behandlung und eine offene Erweiterung auf weitere 26 Wochen beinhaltete, war Citalopram genauso wirksam wie Fluvoxamin (Amore et al., 1999b).

Escitalopram erwies sich in einer kontrollierten Studie mit Citalopram und Placebo als wirksam (Bandelow et al., 2007b; Stahl et al., 2003). Escitalopram ist der S-Enantiomer des Racemats Citalopram. Daher sind die klinischen Studien mit Citalopram ebenfalls relevant für Escitalopram (und umgekehrt).

Fluvoxamin zeigt Wirksamkeit in einer Anzahl von DBPK-Studien (Asnis et al., 2001; Black et al., 1993; de Beurs et al., 1995; Den Boer u. Westenberg, 1990; Hoehn-Saric et al., 1993; Pols et al., 1993). In einer weiteren Studie war Fluvoxamin der Vergleichssubstanz Imipramin ebenbürtig und wirksamer als Placebo (Bakish et al., 1996). Eine kleine Untersuchung konnte keine Überlegenheit gegenüber Placebo hinsichtlich der Haupteffizienzmaße zeigen, nur in einigen anderen Instrumenten (Sandmann et al., 1998). Eine weitere Studie zeigte keine Wirksamkeit für Fluvoxamin, aber starke Effekte für Imipramin im Vergleich zu Placebo (Nair et al., 1996).

Fluoxetin war in DBPK-Studien (Michelson et al., 2001; Michelson et al., 1998) wirksam. In einer 26-wöchigen Langzeitstudie war Fluoxetin ebenso wirksam wie Imipramin (Amore et al., 1999a). In einer 52-wöchigen Langzeitstudie erwies es sich als ebenso wirksam wie der RIMA Moclobemid (Tiller et al., 1999).

Paroxetin zeigte Wirksamkeit in DBPK- (Ballenger et al., 1998; Oehrberg et al., 1995; Pollack u. Doyle, 2003; Sheehan et al., 2005; Wedekind et al., 2010) und Referenzvergleichsuntersuchungen (Bakker et al., 1999; Bandelow et al., 2004a; Lecrubier et al., 1997; Pollack et al., 2007b). In einer Langzeitstudie über 36 Wochen war Paroxetin ebenso wirksam wie das trizyklische Antidepressivum Clomipramin (Lecrubier u. Judge, 1997).

Sertralin war ebenfalls in DBPK-Studien (Londborg et al., 1998; Pohl et al., 1998; Pollack et al., 1998) und in einer non-inferiority-Vergleichsstudie (Bandelow et al., 2004a) wirksam. Eine Studie fand keinen Unterschied zu Placebo (Koszycki et al., 2011). In einer Rückfallpräventionsstudie über 26 Wochen, gefolgt von einer offenen Behandlung über ein Jahr, war Sertralin gegenüber Placebo überlegen (Rapaport et al., 2001). In einer weiteren Rückfallpräventionsstudie wurden die Responder einer DBPK-Studie über 8 Wochen randomisiert zu einer Sertralin- oder Placebo-Behandlung eingeteilt. Sertralin erwies sich gegenüber Placebo in den meisten Maßen als überlegen, mit Ausnahme des Hauptzielkriteriums (Rückfallrate) (Kamijima et al., 2005). In einer Langzeitstudie über 26 Wochen bei Patienten mit einer Panikstörung und komorbider Depression war Sertralin Placebo überlegen und gleich wirksam wie Imipramin (Lepola et al., 2003).

Tabelle 39. Wirksamkeit von SSRIs bei Panikstörung/Agoraphobie in randomisierten kontrollierten Studien (basierend auf dem Haupteffizienzkriterium) > wirksamer, < weniger wirksam, = gleich wirksam

Drug	Vs. placebo		vs. comparator	
Citalopram	> placebo	(Lepola et al., 1998; Wade et al., 1997)	= clomipramine	(Lepola et al., 1998; Wade et al., 1997)
			= fluoxetine	(Amore et al., 1999b)
Escitalopram	> placebo	(Bandelow et al., 2007b; Stahl et al., 2003)	= citalopram	(Bandelow et al., 2007b; Stahl et al., 2003)
Fluvoxamine	> placebo	(Asnis et al., 2001; Black et al., 1993; de Beurs et al., 1995 ; Den Boer u. Westenberg, 1990; Hoehn-Saric et al., 1993; Pols et al., 1993)	= imipramine	(Bakish et al., 1996)
	= placebo	(Sandmann et al., 1998) (Nair et al., 1996)	< imipramine	(Nair et al., 1996)
			= mirtazapine	(Ribeiro et al., 2001)
Fluoxetine	= placebo	(Michelson et al., 2001; Michelson et al., 1998)	= citalopram	(Amore et al., 1999b)
			= imipramine	(Amore et al., 1999a)
			= desipramine	(Bystritsky et al., 1994)
Paroxetine	= placebo	(Ballenger et al., 1998; Oehrberg et al., 1995; Pollack u. Doyle, 2003; Sheehan et al., 2005) (Bakker et al., 1999 ; Lecrubier et al., 1997 ; Lecrubier u. Judge, 1997 ; Pollack et al., 2007a ; Wedekind et al., 2010)	= clomipramine	(Bakker et al., 1999 ; Lecrubier et al., 1997 ; Lecrubier u. Judge, 1997)
			= sertraline	(Bandelow et al., 2004a)
			< venlafaxine	(Pollack et al., 2007a)
			= venlafaxine	(Pollack et al., 2007b)
Sertraline	> placebo	(Londborg et al., 1998; Pohl et al., 1998; Pollack et al., 1998; Rapaport et al., 2001)	= paroxetine	(Bandelow et al., 2004a)
	= placebo	(Kamijima et al., 2005; Koszycki et al., 2011)		

6.1.2.1.1 Referenzleitlinien

Tabelle 40. Panikstörung/Agoraphobie: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien. Die Erklärung der Evidenz- und Empfehlungsgrade findet sich im Anhang (8.3.1, S. 175).

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	11	Empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
WFSBP	A	1
CPA	1-2	First-line: citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, venlafaxine XR
APA	A	I
NICE	SSRI sind wirksam	A
RANZCP	I	First-line agent bei moderat-schwerer Ausprägung
BAP	The findings of randomised double-blind placebo-controlled trials of antidepressants indicate that all SSRIs (escitalopram, citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) are all efficacious in acute treatment (IV) The relative efficacy and tolerability of differing pharmacological treatments is uncertain, but there may be (...) tolerability disadvantages for fluvoxamine (I (M))	All SSRIs are recommended as an evidence-based acute treatment (A) Consider an SSRI for first-line pharmacological treatment (S)

	<p>A post hoc analysis of findings from a randomised placebo-controlled trial suggests that escitalopram is superior to citalopram (I (PCT))</p> <p>Randomised controlled trials suggest that some SSRIs (fluvoxamine, paroxetine) are more effective than some noradrenaline reuptake inhibitors (maprotiline, reboxetine) (II)</p> <p>Double-blind studies indicate that continuing SSRI (...) treatment from 12–52 weeks is associated with an increase in overall treatment response rates (I (PCT))</p> <p>A 12-month comparison of the efficacy and tolerability of differing SSRIs (citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine) suggests that fluvoxamine is less likely to be associated with weight gain or sexual adverse effects (III)</p>	
ADAC	<p>1 (citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline)</p> <p>2 (escitalopram, paroxetine)</p>	First-line agent
MOH	<p>Grade A, Level 1+</p> <p>SSRIs reduce the frequency and intensity of panic attacks, reduce anticipatory anxiety, and improve associated depressive mood.</p> <p>There is no difference in efficacy between individual SSRIs. For instance, sertraline and paroxetine were found to be equally effective. Sertraline was also found to be more effective than placebo at preventing relapses, and was as effective as imipramine in patients with panic disorder with comorbid depression.</p>	Either SSRIs or venlafaxine should be used as first-line agents for the pharmacological treatment of panic disorder.

6.1.2.1.2 Zusammenfassende Beurteilung

Die Tabelle enthält die Empfehlungen anderer Leitlinien und die Entscheidung der Leitliniengruppe. Der Empfehlungsgrad richtet sich nach dem Risiko-Nutzen-Verhältnis. Die Risiken und unerwünschte Wirkungen der Medikamente werden im Abschnitt 5.1.2.8 (S. 71) dargestellt. Wegen des günstigen Risiko-Nutzen-Verhältnisses erhalten die SSRIs die Empfehlung A. Die Entscheidung ist konsistent mit anderen Leitlinien.

Fluvoxamin und Fluoxetin sind wirksam, aber nicht zugelassen. Beim Off-label-Gebrauch sind medizinrechtliche Fragen zu beachten.

Empfehlung 11. Panikstörung/Agoraphobie: SSRIs; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Panikstörung/Agoraphobie	SSRIs	la (Leitlinienadaptation)	Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie sollen SSRIs (Citalopram, Escitalopram, Paroxetin, Sertralin) zur Behandlung angeboten werden (A+).

6.1.2.2 Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs)

Die Wirksamkeit des Antidepressivums Venlafaxin, einem selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, wurde in DBPK-Studien gezeigt (Bradwejn et al., 2005; Pollack et al., 1996). In der letztgenannten Untersuchung war bei Venlafaxin die Remission der Paniksymptomatik nicht besser als bei Placebo, jedoch konnte Venlafaxin die Panikattackenhäufigkeit im Mittel reduzieren, und zudem fand sich in dieser Untersuchung ein höherer Anteil begrenzter Panikattacken, höhere Response- und Remissionsraten, Verbesserungen in der antizipatorischen Angst, Furcht und Vermeidung. In 2 Studien erwies sich Venlafaxin als wirksamer im Vergleich zu Placebo und war ebenso wirksam wie die Vergleichssubstanz Paroxetin (Pollack et al., 2007b) bzw. wirksamer als Paroxetin (Pollack et al., 2007a).

In einer Rückfall-Präventionsstudie über 12 Wochen, gefolgt von einer 26-wöchigen DBPK-Behandlung, war Venlafaxin in der Rückfallprävention wirksamer als Placebo (Ferguson et al., 2007).

Tabelle 41. Wirksamkeit des SNRIs Venlafaxin bei Panikstörung/Agoraphobie in randomisierten kontrollierten Studien (basierend auf dem Haupteffizienzkriterium) > wirksamer, < weniger wirksam, = gleich wirksam

Drug	Vs. placebo		vs. comparator	
Venlafaxine	> placebo	(Bradwejn et al., 2005; Ferguson et al., 2007; Pollack et al., 2007a; Pollack et al., 2007b)	> paroxetine	(Pollack et al., 2007a)
	= placebo	(Pollack et al., 1996)	= paroxetine	(Pollack et al., 2007b)

6.1.2.2.1 Referenzleitlinien

Tabelle 42. Panikstörung/Agoraphobie: SNRI Venlafaxin. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	11	Empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
WFSBP	A	1
CPA	1	First-line agent
APA	A	I
NICE	(nicht zugelassen)	(Nicht empfohlen)
RANZCP	II Extended-release venlafaxine (SNRI) reduces the severity of symptoms of panic disorder, but not all placebo-controlled studies have reported effectiveness in achieving panic-free status.	First-line medication SNRIs are recommended as alternative first-line agents to SSRIs
BAP	The findings of randomised double-blind placebo-controlled trials of antidepressants indicate that (...) the SNRI venlafaxine are efficacious in acute treatment (IV) The relative efficacy and tolerability of differing pharmacological treatments is uncertain, but there may be efficacy advantages for venlafaxine (I (M))	Venlafaxine is recommended as an evidence-based acute treatment (A)
ADAC	1 (Venlafaxine) 3 (Duloxetine, Milnacipran)	First-line agent (Venlafaxine) Third-line agents (Duloxetine, Milnacipran)
MOH	Grade A, Level 1+ Venlafaxine was more effective than placebo in double-blind placebo controlled trials and was as efficacious as paroxetine. Venlafaxine was also more effective than placebo at preventing relapses.	Either SSRIs or venlafaxine should be used as first-line agents for the pharmacological treatment of panic disorder.

6.1.2.2.2 Zusammenfassende Beurteilung

Die Tabelle enthält die Empfehlungen anderer Leitlinien und die Entscheidung der Leitliniengruppe. Der Empfehlungsgrad richtet sich nach dem Risiko-Nutzen-Verhältnis. Die Risiken und unerwünschte Wirkungen der Medikamente werden im Abschnitt 5.1.2.8 (S. 71) dargestellt. Wegen des günstigen Risiko-Nutzen-Verhältnisses erhält der SNRI Venlafaxin die Empfehlung A.

Empfehlung 12. Panikstörung/Agoraphobie: SNRI Venlafaxin; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Panikstörung/Agoraphobie	SNRI Venlafaxin	Ia (Leitlinienadaptation)	Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie soll der SNRI Venlafaxin zur Behandlung angeboten werden (A+)

6.1.2.3 Trizyklische Antidepressiva (TZA)

- Imipramin war wirksam in placebokontrollierten Studien (Klein, 1964; Zitrin et al., 1980; Zitrin et al., 1983) und Referenzvergleichen (CNCPS, 1992; Gentil et al., 1993; Nair et al., 1996; Sheehan et al., 1990; Uhlenhuth et al., 1989). In einer Studie ohne ausreichende Teststärke waren Imipramin und Buspiron auf dem Hauteffizienzmaß nicht wirksamer als

- Placebo (Pohl et al., 1998). In einer Rückfallpräventionsstudie (8 Wochen Akutphase, gefolgt von einer bis zu 35 Wochen dauernden Rückfallprävention) war Imipramin gegenüber Placebo überlegen und ebenso wirksam wie Alprazolam (Curtis et al., 1993). In einer Langzeitstudie war es in einer 8 Wochen dauernden Akut-DPBC-Studie gleich wirksam mit Alprazolam und weniger wirksam als Alprazolam in einer 26-wöchigen DBPK-Erweiterung (Rickels u. Schweizer, 1998). In einer 26-wöchigen Langzeitstudie war es gleich wirksam mit Fluoxetin (Amore et al., 1999a).
- Clomipramin erwies sich ebenfalls als wirksam in DBPK- (Bandelow et al., 2000; Caillard et al., 1999; Johnston et al., 1988) und Referenzvergleichen (Fahy et al., 1992; Gentil et al., 1993; Lecrubier et al., 1997; Modigh et al., 1992; Wade et al., 1997). In einer Rückfallpräventionsstudie über 26 Wochen war es gleich wirksam wie der SSRI Paroxetin (Lecrubier u. Judge, 1997).
 - In einer Studie war Desipramin wirksamer als Placebo (Lydiard et al., 1993).
 - Lofepramin war ebenfalls wirksam in einer DBPK mit Clomipramin als aktive Vergleichssubstanz (Fahy et al., 1992).

Tabelle 43. Wirksamkeit von trizyklischen Antidepressiva (TZA) bei Panikstörung/Agoraphobie in randomisierten kontrollierten Studien (basierend auf dem Haupteffizienzkriterium) > wirksamer, < weniger wirksam, = gleich wirksam

Drug	Vs. placebo		vs. comparator	
Desipramine	> placebo	(Lydiard et al., 1993)		
Imipramine	> placebo	(Klein, 1964; Uhlenhuth et al., 1989; Zitrin et al., 1980; Zitrin et al., 1983)	= alprazolam	(Uhlenhuth et al., 1989)
			> buspirone	(Sheehan et al., 1990)
			= imipramine	(Gentil et al., 1993)
Clomipramine	> placebo	(Bandelow et al., 2000; Gentil et al., 1993; Johnston et al., 1988; Modigh et al., 1992)	> imipramine	(Modigh et al., 1992)
			= imipramine	(Gentil et al., 1993)
			= paroxetine	(Lecrubier et al., 1997; Lecrubier u. Judge, 1997)
			= citalopram	(Wade et al., 1997)
			= lofepramine	(Fahy et al., 1992)
			= moclobemide	(Kruger u. Dahl, 1999)
Lofepramine	> placebo		= clomipramine	(Fahy et al., 1992)

6.1.2.3.1 Zusammenfassende Beurteilung

Die Tabelle enthält die Empfehlungen anderer Leitlinien. Der Empfehlungsgrad richtet sich nach dem Risiko-Nutzen-Verhältnis. Die Risiken und unerwünschte Wirkungen der Medikamente werden im Abschnitt 5.1.2.8 (S. 71) dargestellt.

Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse für trizyklische Antidepressiva höher ist als für andere Antidepressiva, insbesondere der Gruppe der SSRIs (Amore et al., 1999a; Bakish et al., 1996; Bakker et al., 1999; Bystritsky et al., 1994; Lecrubier u. Judge, 1997; Lepola et al., 1998; Wade et al., 1997). Eine Metaanalyse bei Panikstörung zeigte keinen Wirksamkeitsunterschied zwischen SSRIs und TZAs, aber eine geringere Drop-out-Rate bei SSRIs (18%) im Vergleich zu TZAs (35%) (Bakker et al., 2002). Bei Depressionen wurden mehr Nebenwirkungen bei TZAs als bei SSRIs gefunden (Rief et al., 2009). Nach einer Cochrane-Analyse sind die Unterschiede in Drop-out-Raten zwischen SSRIs und TZAs moderat. Dennoch sollten die anderen Substanzen im Vergleich zu trizyklischen Antidepressiva vorrangig verwendet werden, da auch die Letalität bei Überdosierung bei den SSRI geringer ist.

6.1.2.3.2 Referenzleitlinien

Tabelle 44. Panikstörung: TZA. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	1↑	Empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
WFSBP	Medikamente 2. Wahl, da sie mehr unerwünschte Wirkungen verursachen als SSRIs/SNRIs (A)	2
CPA	There is good evidence from RCT ... in a metaanalysis...	Second-Line Agents ... However, since these agents tend to be less well tolerated, have greater cardiotoxicity, are more toxic in overdose, and are associated with higher discontinuation rates than are SSRIs (30%, compared with 17%) (175), they are recommended as second-line options ...
APA	Medikamente 1. Wahl	I

NICE	Wenn kein geeigneter SSRI verfügbar sein sollte oder nach über 12 Wochen keine Verbesserung eingetreten und eine weitere medikamentöse Behandlung notwendig ist, können Imipramin und Clomipramin in Betracht gezogen werden.	A
RANZCP	II	Second-line agent For patients who have not responded to, or been unable to tolerate, SSRIs and SNRIs; As effective as SSRIs, but associated with a significant risk of relapse and difficulty discontinuing (Imipramine, Clomipramine)
BAP	The findings of randomised double-blind placebo-controlled trials of antidepressants indicate that (...) some TCAs (clomipramine, desipramine, imipramine, lofepramine) are all efficacious in acute treatment (IV) Double-blind studies indicate that continuing (...) clomipramine treatment from 12–52 weeks is associated with an increase in overall treatment response rates (I (PCT))	some TCAs (clomipramine, desipramine, imipramine, lofepramine) are recommended as an evidence-based acute treatment (A)
ADAC	1 (clomipramine, imipramine)	Second-line agent Efficacy equivalent to SSRIs, but less well tolerated and higher discontinuation rates.
MOH	Grade A, Level 1+ TCAs have well-established efficacy data for panic symptoms, but their side effects are less well tolerated than the SSRIs and may lead to early treatment discontinuation. There was no difference in efficacy between paroxetine and clomipramine in panic suppression and relapse prevention, although paroxetine had an earlier onset of action than clomipramine.	Imipramine and clomipramine are effective and may be used as second-line treatment of panic disorder.

6.1.2.3 Zusammenfassende Beurteilung

Imipramin hat sich in zahlreichen Studien als wirksam gezeigt, ist aber nicht zugelassen.

Empfehlung 13. Panikstörung/Agoraphobie: Trizyklisches Antidepressivum Clomipramin; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Panikstörung/Agoraphobie	Trizyklisches Antidepressivum Clomipramin	Ia (Leitlinienadaptation)	Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie sollte das trizyklische Antidepressivum Clomipramin zur Behandlung angeboten werden, wenn SSRIs oder der SNRI Venlafaxin nicht wirksam war oder nicht vertragen wurden (B+).

6.1.2.4 Reversibler Hemmer der Monoaminoxidase A (RIMA)

Die Ergebnisse zu Moclobemid sind inkonsistent. Moclobemid erwies sich in einer großen Studie (n=182/184) als ebenso wirksam wie Fluoxetin (Tiller et al., 1999) sowie in einer mittelgroßen (n=67/68) gleichwirksam wie Clomipramin (Kruger u. Dahl, 1999). Jedoch war Moclobemid in einer Doppelblindstudie Placebo nicht überlegen (Loerch et al., 1999). In einer weiteren Studie konnte die Überlegenheit gegenüber Placebo lediglich für die schwerer erkrankten Patienten gezeigt werden, jedoch nicht für die Gesamtgruppe (Uhlenhuth et al., 2002). In einer 52-wöchigen Langzeitstudie war Moclobemid ebenso wirksam wie Fluoxetin (Tiller et al., 1999). Das Medikament ist in Deutschland nicht für die Behandlung der Panikstörung zugelassen.

6.1.2.4.1 Referenzleitlinien

Tabelle 45. Panikstörung/Agoraphobie: RIMA Moclobemid. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Limitierte Evidenz für Moclobemid	Nicht empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
BAP	Ib	Keine Empfehlungsgraduierung

WFSBP	D	Nur wenn Standardbehandlungen unwirksam oder nicht verträglich waren (5)
CPA	Placebo-controlled RCTs have demonstrated conflicting results with moclobemide for the management of PD. In comparative trials, moclobemide demonstrated efficacy similar to that of clomipramine and fluoxetine; the percentage of panic-free patients was 49% to 53%, respectively, with moclobemide (Level 2). In placebo-controlled trials, moclobemide was not superior to placebo overall; however, in one study, it was beneficial in more severely ill patients, suggesting it may be useful in treatment-resistant patients	3 rd line
APA	Inkonsistente Evidenz; (keine Evidenzgraduierung) Four studies have examined the effectiveness of moclobemide, a reversible inhibitor of monoamine oxidase A, in panic disorder, and the results are only modestly encouraging. Although two studies with active comparators, but no placebo, showed comparable efficacy to both fluoxetine (298) and clomipramine (299), respectively, the only two published placebo-controlled studies of this medication failed to show an effect greater than placebo (300, 301).	Eingeschränkte Empfehlung (keine Empfehlungsgraduierung)
NICE	Nicht erwähnt	
RANZCP	II (One RCT)	There is limited evidence supporting the use of these medications either as monotherapies or adjunctive therapies. Their role may be limited to people who have failed to respond to standard treatments.
BAP	The findings of randomised comparator-controlled studies provide some evidence for beneficial effects with (...) moclobemide (II)	Keine Empfehlung
ADAC	1 (Conflicting data)	Third-line agent Useful in treatment-resistant patients
MOH	Nicht erwähnt	-

6.1.2.5 Benzodiazepine

Die Wirksamkeit der Benzodiazepine bei der Panikstörung hat sich in einigen kontrollierten klinischen Studien gezeigt.

- Alprazolam erwies sich als in zahlreichen Studien im Vergleich zu Placebo überlegen bzw. ebenso wirksam wie Vergleichssubstanzen (Andersch et al., 1991; Ballenger et al., 1988; CNCPS, 1992; Lydiard et al., 1992; Noyes et al., 1996; Pecknold et al., 1994; Rickels, 2004; Uhlenhuth et al., 1989). In einer Rückfall-Präventionsstudie (8 Wochen Akutstudie, gefolgt von einer bis zu 35-wöchigen Rückfallprävention) war es überlegen im Vergleich zu Placebo und gleich wirksam im Vergleich zu Imipramin (Curtis et al., 1993). In einer weiteren Rückfallpräventionsstudie war es ebenso wirksam wie Imipramin in einer 8-wöchigen Akut-DBPK-Studie und wirksamer als Imipramin in einer 26-wöchigen DBPK-Erweiterung (Rickels u. Schweizer, 1998).
- Clonazepam war wirksam in DBPK-Studien (Beauclair et al., 1994; Dyukova et al., 1992; Moroz u. Rosenbaum, 1999; Rosenbaum et al., 1997) und einer Placebo- und Referenzvergleich-Kontrollstudie (Tesar et al., 1991).
- Diazepam war in 2 Studien Placebo überlegen und gleich wirksam wie Alprazolam (Dunner et al., 1986; Noyes et al., 1996).
- Lorazepam war gleich wirksam wie Alprazolam in 2 Studien, und beide Substanzen waren Placebo überlegen (Charney u. Woods, 1989; Schweizer et al., 1990a).

Tabelle 46. Wirksamkeit von Benzodiazepinen bei Panikstörung/Agoraphobie in randomisierten kontrollierten Studien (basierend auf dem Haupteffizienzkriterium) > wirksamer, < weniger wirksam, = gleich wirksam

Drug	Vs. placebo		vs. comparator	
Alprazolam	> placebo	(Andersch et al., 1991 ; Ballenger et al., 1988; CNCPS, 1992; Curtis et al., 1993; Lydiard et al., 1992; Noyes et al., 1996; Tesar et al., 1991; Uhlenhuth et al., 1989)	= imipramine	(Andersch et al., 1991; CNCPS, 1992 ; Curtis et al., 1993; Uhlenhuth et al., 1989)
			= diazepam	(Noyes et al., 1996)
Clonazepam	> placebo	(Beauclair et al., 1994; Dyukova et al., 1992; Moroz u. Rosenbaum, 1999; Rosenbaum et al., 1997 ; Tesar et al., 1991)	= alprazolam	(Tesar et al., 1991)
Lorazepam	> placebo	(Charney u. Woods, 1989; Schweizer et al., 1990a)	= alprazolam	(Charney u. Woods, 1989; Schweizer et al., 1990a)
Diazepam			= alprazolam	(Dunner et al., 1986; Noyes et al., 1996)

6.1.2.5.1 Referenzleitlinien

Tabelle 47. Panikstörung: Benzodiazepine. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	11	Gerechtfertigt, wenn andere Behandlungen nicht wirksam waren oder aufgrund von unerwünschten Wirkungen nicht vertragen wurden. Auch zur Überbrückung der Zeit bis zum Wirkungseintritt der Antidepressiva oder bei kurzen Belastungen
WFSBP	A	Wirksam, aber nur für Kurzzeittherapie geeignet, auch als Zusatzgabe zu Antidepressiva in den ersten Wochen, oder wenn Standardtherapie versagt haben oder aufgrund von unerwünschten Wirkungen nicht vertragen wurden (2)
CPA	Alprazolam, clonazepam, lorazepam, and diazepam have demonstrated efficacy for the treatment of PD (1) Short-term adjunctive clonazepam at the initiation of SSRI treatment can lead to a more rapid response (Level 1)	Second-Line. ...as mentioned above, benzodiazepines may also be used at any time for the short-term management of acute or severe agitation or anxiety
APA	Wirksam	Medikamente 1. Wahl, aber nur wenn keine zusätzliche affektive Störung besteht (I)
NICE	Wirksam	Benzodiazepine werden mit schlechteren Langzeitergebnissen in Verbindung gebracht und sollten nicht zur Langzeit-Behandlung von Personen mit Panikstörungen verordnet werden. Zur Akutbehandlung anwendbar (A) Nicht länger als 2-4 Wochen anwenden (B)
RANZCP	I	No first-line agent; As effective as SSRIs, but associated with significant risk of relapse and difficulty discontinuing; For patients whose symptoms have not responded to other treatments; Should be avoided in those with a previous or current history of substance abuse
BAP	The findings of randomised double-blind placebo-controlled trials of antidepressants indicate that (...) some benzodiazepines (alprazolam, clonazepam, diazepam, lorazepam) are all efficacious in acute treatment (IV) The findings of a randomised naturalistic parallel-group study of 34 months of continuation treatment with clonazepam or paroxetine suggest that clonazepam is marginally more effective and better tolerated (II)	Some benzodiazepines (alprazolam, clonazepam, diazepam, lorazepam) are recommended as an evidence-based acute treatment (A)
ADAC	1 (Alprazolam; Clonazepam, Lorazepam, Diazepam, Adjunctive clonazepam) 3 (Adjunctive alprazolam ODT)	Second-line agent. May be useful at any time during therapy for the short-term management of acute or severe agitation or anxiety. May also be useful at the initiation of SSRI treatment to hasten response.

MOH	<p>Grade A, Level 1+</p> <p>Studies have demonstrated that alprazolam, clonazepam, diazepam and lorazepam are more effective than placebo. In terms of relapse prevention, alprazolam was superior to placebo, and equal in efficacy to imipramine.</p> <p>Several studies suggest that the short-term (4–6 week) addition of benzodiazepines to antidepressants produces a more rapid therapeutic response. Notwithstanding its efficacy, benzodiazepine monotherapy cannot be recommended due to the potential for dependency and abuse. Instead, if benzodiazepines are used, they should be added to antidepressants. Patients treated with combined paroxetine and clonazepam responded quicker than patients treated with paroxetine monotherapy. However, beyond the initial few weeks, the advantages of the combination therapy were lost.</p> <p>Other benzodiazepine-antidepressant combinations have yielded similar findings.</p> <p>Although numerous reports warn of the dependency potential of benzodiazepines, there is no evidence from long-term studies to suggest that patients develop tolerance and require dose escalation. Notwithstanding, studies have shown that there were difficulties in weaning patients off once they have been taking benzodiazepines on a long-term basis.</p>	<p>Benzodiazepines may be added to antidepressants in the short term (up to 4 weeks) to produce a more rapid therapeutic response in the treatment of panic disorder. In view of their addictive potential, benzodiazepines should be tapered and withdrawn by 4 weeks.</p>
------------	--	---

6.1.2.5.2 Zusammenfassende Beurteilung

Die Tabelle enthält die Empfehlungen anderer Leitlinien und die Entscheidung der Leitliniengruppe. Der Empfehlungsgrad richtet sich nach dem Risiko-Nutzen-Verhältnis. Die Risiken und unerwünschte Wirkungen der Medikamente werden im Abschnitt 5.1.2.8 (S. 71) dargestellt. Trotz nachgewiesener Wirkung werden die Medikamente wegen der erwähnten Risiken (Abhängigkeitsentwicklung u.a.) nicht zur Angstbehandlung empfohlen. In Ausnahmefällen (z.B. schwere kardiale Erkrankungen, Kontraindikationen für Standardmedikamente, Suizidalität u.a.) können Benzodiazepine unter sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung angewendet werden.

Das Absetzen von Benzodiazepinen kann durch eine kognitive Verhaltenstherapie erleichtert werden. In einer Studie war langsames Absetzen („Ausschleichen“) + KVT besser als Ausschleichen ohne KVT (Otto et al., 1993). In einer RCT wurden drei Gruppen verglichen, einfaches Ausschleichen der Benzodiazepine, Ausschleichen + Entspannung sowie Ausschleichen + KVT. Die KVT-Gruppe war signifikant besser als die anderen beiden (Otto et al., 2010a).

Empfehlung 14. Panikstörung/Agoraphobie: Benzodiazepine; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Panikstörung/Agoraphobie	Benzodiazepine	la (Leitlinienadaptation)	Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie sollen Benzodiazepine nicht angeboten werden (A-).

6.1.2.6 Andere

- In einem kleinen Doppelblind-Vergleich zwischen Mirtazapin und Fluvoxamin konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Substanzen gefunden werden; die Studie war mit 13 bzw. 14 Patienten pro Gruppe aber für einen Non-inferiority-Vergleich nicht groß genug (Ribeiro et al., 2001) (keine Bewertung möglich).
- Das Antikonvulsivum Valproat war in einer sehr kleinen DBPK cross-over-Studie wirksam (Lum et al., 1990). Aufgrund der kleinen Stichprobengröße kann die Evidenz nur als vorläufig angesehen werden.
- Der intrazelluläre second-messenger precursor Inositol zeigte in einer kleinen Studie Überlegenheit im Vergleich zu Placebo (Benjamin et al., 1995) und war gleich wirksam wie der SSRI Fluvoxamin (Palatnik et al., 2001). Wegen der kleinen Stichprobengröße kann auch hier die Evidenz lediglich als vorläufig angesehen werden.
- In einer DBPK-Studie des Antikonvulsivums Gabapentin zeigte sich, dass die Substanz lediglich bei Patienten mit sehr schwerer Panikstörung Placebo überlegen war (Pande et al., 2000).
- Buspiron war nicht wirksamer als Placebo (Sheehan et al., 1993; Sheehan et al., 1990) und weniger wirksam als Imipramin (Sheehan et al., 1990), Clorazepat (Schweizer u. Rickels, 1988) und Alprazolam (Sheehan et al., 1993).

- Bupropion, ein Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, war in einer kleinen kontrollierten Studie nicht wirksam (Sheehan et al., 1983).

6.1.2.7 Betablocker

Weil Betablocker auf autonome Angstsymptome wie Palpitationen, Tremor usw. Einfluss haben können, wurden sie gelegentlich bei der Behandlung der Panikstörung eingesetzt. Jedoch war der Betablocker Propranolol nicht wirksamer als Placebo (Munjack et al., 1989) und weniger wirksam als Vergleichssubstanzen (Munjack et al., 1989; Noyes et al., 1984). In einer weiteren RCT mit einer kleinen Stichprobengröße unterschied sich Propranolol nicht von Alprazolam, jedoch zeigte Alprazolam einen schnelleren Wirkeintritt (Ravaris et al., 1991). Die Studie war mit 29 Patienten aber für einen Non-inferiority-Vergleich nicht groß genug.

6.1.2.8 Antipsychotika (Neuroleptika)

Typische Neuroleptika wurden in den vergangenen Jahrzehnten in großem Ausmaß bei Angststörungen eingesetzt. Zwar waren hochpotente Neuroleptika wie Fluspirilen, Flupentixol, Haloperidol u.a. oder niedrig- bis mittelpotente Neuroleptika wie Chlorprothixen, Melperon u.a. in kontrollierten Studien bei Patienten mit Angsterkrankungen untersucht worden; diese Studien meist älteren Datums entsprechen aber nicht mehr den heutigen methodologischen Erfordernissen. Selbst wenn einige dieser Medikamente eine ältere Zulassung haben, die den Einsatz bei Angststörungen einräumt („Psychoneurosen, wenn Tranquilizer wegen Unverträglichkeit oder Abhängigkeit nicht gegeben werden können“), werden typische Neuroleptika heute nicht mehr empfohlen, da es geeignete Alternativen gibt. Lediglich für den sehr kurzfristigen Einsatz (d.h. einmalige Gabe bei Bedarf) bei akuten Angstzuständen ist der Einsatz niedrigpotenter Neuroleptika zu rechtfertigen.

Neuere Studien zeigten die Wirksamkeit atypischer Antipsychotika bei der generalisierten Angststörung (siehe dort) oder als Zusatztherapie bei therapieresistenten Angststörungen.

6.1.2.9 Phytotherapeutika und

Phytotherapeutika (wie Johanniskraut oder Baldrian) werden in großem Umfang bei Angsterkrankungen off-label verordnet, ohne dass wissenschaftliche Nachweise vorliegen (Bandelow et al., 1995). Die Verschreibung dieser Präparate zu Lasten der Kostenträger verursacht erhebliche zusätzliche Kosten im Gesundheitssystem.

Für die Panikstörung existieren keine RCTs, die eine Wirkung von Phytotherapeutika nachweisen.

6.1.2.10 Homöopathika

Für die Panikstörung existieren keine RCTs, die eine Wirkung von Homöopathika nachweisen.

6.1.2.11 Vergleiche zwischen verschiedenen Medikamentengruppen

In Vergleichen zwischen SSRIs und TZAs konnten keine Wirksamkeitsunterschiede gefunden werden (Amore et al., 1999a; Bakker et al., 1999; Bystritsky et al., 1994; Cavaljuga et al., 2003; Lecrubier u. Judge, 1997; Nair et al., 1996; Wade et al., 1997), mit der Ausnahme von Maprotilin, das im Gegensatz zu Fluvoxamin keinen Effekt zeigte (Den Boer u. Westenberg, 1988). In den meisten dieser Studien zeigte sich, dass die Tolerabilität bei den SSRIs besser ist als bei den TZAs, mit einer Ausnahme (Otto et al., 2001). Vergleiche innerhalb der SSRIs zeigten keine Unterschiede in Hinblick auf die Wirksamkeit (Bandelow et al., 2004a; Perna et al., 2001), mit Ausnahme eines Vergleichs von Escitalopram und Citalopram, bei dem Escitalopram in manchen Maßen überlegen war (Bandelow et al., 2007b). Eine Metaanalyse zeigte keinen Wirksamkeitsunterschied zwischen SSRIs und TZAs, aber eine geringere Drop-out-Rate bei SSRIs (18%) im Vergleich zu TZAs (35%) (Bakker et al., 2002).

Es gibt keine direkten Vergleiche von SSRIs und Benzodiazepinen. Nach einer Metaanalyse waren die Effektstärken für SSRIs höher als für Benzodiazepine (Boyer, 1995). In manchen Studien wurde das TZA Imipramin mit Alprazolam verglichen; es zeigten sich keine Wirksamkeitsunterschiede (Andersch et al., 1991; Charney et al., 1986; CNCPS, 1992; Lepola et al., 1990; Rizley et al., 1986; Taylor et al., 1990; Uhlenhuth et al., 1989).

6.1.2.12 Langzeit- und Rückfallverhinderungsstudien

Die Panikstörung hat oft einen phasenhaften Verlauf. Nach der Remission sollte die Behandlung mehrere Monate weitergeführt werden, um Rückfälle zu vermeiden. Für die Zulassung eines Medikaments werden seit einigen Jahren von der Behörde EMA kontrollierte Rückfallverhinderungsstudien verlangt. Daher liegen für die heute in Angstbehandlung als Standardtherapien empfohlenen Medikamente solche Studien vor (siehe Evidenzteil). Die Wirksamkeit der SSRIs, des SNRIs Venlafaxin, der TZAs, der Benzodiazepine und des Moclobemids konnte in Langzeit- und Rückfallverhinderungsstudien gezeigt werden (zur Evidenz siehe die jeweiligen Kapitel der Medikamente). In der Regel haben diese Studien eine Dauer von 6–12 Monaten. Diese Studien zeigten, dass nach Absetzen eines Medikaments und Umsetzen auf Placebo nicht bei allen Patienten sofort ein Rückfall eintritt, sondern dass manche Patienten mehrere Monate bzw. bis zum Ende der Studie

gebessert blieben. Zudem gibt es Studien, in denen das Medikament abgesetzt wurde und nach einer medikamentenfreien Zeit (vgl. 6.1.3) erneut Skalenwerte erhoben wurden. Auch hier zeigte es sich, dass viele Patienten nicht auf ihre Ausgangswerte zurückfielen. Eine Metaanalyse zur antidepressiven Behandlung bei Angststörungen fand robuste Behandlungseffekte (Donovan et al., 2010).

6.1.2.13 Empfehlungen zur Dauer einer Pharmakotherapie

6.1.2.13.1 Referenzleitlinien

Tabelle 48. Panikstörung/Agoraphobie: Behandlungsdauer bei der Pharmakotherapie. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	k.A.	12 Monate oder länger
WFSBP	Zahlreiche Rückfallverhinderungsstudien zeigen Notwendigkeit der Behandlung über 6-24 Monate	12–24 Monate.
CPA	Langzeitwirkung nachgewiesen für 6–12 Monate: Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Venlafaxin, Moclobemid. Alprazolam: 2 Jahre Nicht nachgewiesen in 1 Studie mit Imipramin, aber in mehreren anderen	8-12 Monate
APA	keine Evidenzgraduierung	6 Monate oder länger
NICE	keine Evidenzgraduierung	6 Monate nach Eintritt der initialen Response
RANZCP	Expert consensus	At least 6 months to a year (SSRIs, SNRIs, TCAs), as response to initial treatment is within 4-6 weeks
BAP	Treatment periods of up to 12 weeks may be needed to assess efficacy (A)	Continue drug treatment for at least 6 months in patients who have responded to treatment (A); Use an approach that is known to be efficacious in preventing relapse (S) Monitor effectiveness and acceptability regularly over the course of treatment (S); When stopping treatment, reduce the dose gradually over an extended period to avoid discontinuation and rebound symptoms (A): in the absence of evidence a minimum of three months is recommended for this taper period (D)
ADAC	Inkonsistente Evidenz je nach Medikament	12-24 Monate oder länger
MH	There is limited and mixed data about whether patients who remit during treatment benefit more from over a year of subsequent treatment, compared with 6 months of continued pharmacotherapy. One study that compared imipramine treatment for 12–30 months with 6 months of maintenance treatment after remission found nearly identical rates of reported relapse for the two groups. This suggests that achieving remission before treatment discontinuation may be a more critical determinant in preventing relapse than the subsequent duration of maintenance therapy.	

Insgesamt geht aus den Rückfallverhinderungsstudien hervor, dass die Behandlung nach Eintreten der Remission noch 6–12 Monate fortgeführt werden sollte. Allerdings kann die optimale Therapiedauer nicht näher eingegrenzt werden. In anderen Leitlinien wird eine Therapiedauer von 6–24 Monaten vorgeschlagen (Tabelle 48).

Die Behandlung mit Benzodiazepinen, die nur in Ausnahmefällen (z.B. schwere kardiale Erkrankungen, Kontraindikationen für Standardmedikamente, Suizidalität u.a.) in Betracht kommt, soll nicht über längere Zeiträume durchgeführt werden.

In einer Studie wurde untersucht, ob Rückfälle nach Absetzen einer antidepressiven Langzeitmedikation mit einer zusätzlichen KVT reduziert werden können (Scholten et al., 2018). Es zeigte sich aber kein Unterschied zwischen KVT und „Absetzen wie üblich“.

6.1.2.14 Dosis in der Erhaltungstherapie

Die Behandlung sollte bei SSRIs und SNRIs in der Erhaltungstherapie in der gleichen Dosis fortgeführt werden, die in der Akuttherapie erfolgreich war, da alle kontrollierten Studien eine Dosis verwendeten, die der in der Akutbehandlung verwendeten Dosis entsprachen, und keine Studien existieren, die zeigen, dass eine reduzierte Dosis ebenso wirksam ist wie die Ursprungsdosis.

Zu den TZAs existiert lediglich eine offene Studie, nach der kein Wirkungsverlust gezeigt wurde, wenn die Dosis von Imipramin halbiert wurde (Mavissakalian u. Perel, 1992).

Benzodiazepine sollen nicht eingesetzt werden; kommt es aus in begründeten Ausnahmefällen zu einer längeren Behandlung mit Benzodiazepinen, sollte die Dosis möglichst gering gehalten werden.

6.1.2.14.1 Zusammenfassende Beurteilung

Empfehlung 15. Panikstörung/Agoraphobie: Dauer der medikamentösen Behandlung; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Thema	Evidenzgrad	Empfehlung
Panikstörung/ Agoraphobie	Dauer der medikamentösen Behandlung	Expertenkonsens	Bei Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie soll nach Eintreten der Remission eine Pharmakotherapie noch 6–12 Monate fortgeführt werden (KKP+).
		Expertenkonsens	Die Dauer kann verlängert werden, wenn ein Absetzversuch zu einem Wiederauftreten der Angstsymptomatik führt, wenn der Krankheitsverlauf besonders schwer war oder wenn sich aus der Anamnese des Patienten Hinweise auf eine lange Behandlungsnotwendigkeit ergeben (KKP+).
		Expertenkonsens	Die Behandlung mit SSRIs und SNRIs soll in der Erhaltungstherapie in der gleichen Dosis fortgeführt werden, die in der Akuttherapie erfolgreich war (KKP+).

6.1.2.15 Kombinationen von Medikamenten

Eine Monotherapie ist grundsätzlich vorzuziehen; Kombinationen sind nur in therapieresistenten bzw. schweren Fällen anzuraten. Evidenzen für Kombinationen liegen nicht vor, außer für die nicht empfohlene Kombination von Antidepressiva mit Benzodiazepinen zur Überbrückung der Wirklatenz der Antidepressiva (Goddard et al., 2001; Pollack et al., 2003; Woods et al., 1992).

6.1.2.16 Behandlung von komorbiden Störungen

Es gibt nur eine Studie zur Behandlung von Patienten mit komorbider Panikstörung und Depression. Imipramin und Sertralin waren beide gleich wirksam, aber Sertralin-behandelte Patienten zeigten bessere Verträglichkeit und Compliance (Lepola et al., 2003).

6.1.3 Vergleich von Psycho- und Pharmakotherapie und Kombinationen

Es wurde eine gesonderte Recherche durchgeführt. Die Qualitätsanalyse der Studien findet sich im Anhang Abschnitt (8.5, S. 194ff).

Mehrere RCTs haben das Verhältnis zwischen Psycho- und Pharmakotherapie bei Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie untersucht. Zunächst wurde die Evidenz aus Originalstudien analysiert. Diese direkten Head-to-Head-Vergleiche enthielten in wechselnden Zusammenstellungen folgende Therapiearme: Psychotherapie, Medikament, die Kombination aus beidem und/oder eine Placebobehandlung. Alle Vergleiche Psycho- und Pharmakotherapie bis auf eine Studie von Wiborg et al. (1996) wurden mit Verhaltenstherapie durchgeführt (KVT oder Expositionstherapie).

6.1.3.1 Originalstudien

6.1.3.1.1 Wirkt Psychotherapie besser oder schlechter als Medikamente?

10 Studien wurden zu diesem Vergleich herangezogen. Die Qualität dieser Studien wird im Anhang analysiert (8.5.1; S. 194):

- 7 Studien zeigten Gleichwirksamkeit von Medikament und Psychotherapie (Clark et al., 1994; Dannon et al., 2004; Klosko et al., 1990; Marks et al., 1983; Mavissakalian u. Michelson, 1983; Sharp et al., 1996; Telch et al., 1985). In einer Studie waren bei Patienten ≥ 60 Jahren CBT und Medikament gleich wirksam (Hendriks et al., 2010); diese Studie wird hier nicht berücksichtigt, da hier nur ältere Patienten behandelt wurden.
- 5 Studien zeigten Überlegenheit eines Medikaments (Bakker et al., 1999; Barlow et al., 2000; Black et al., 1993; Mavissakalian u. Michelson, 1986a; van Apeldoorn et al., 2008). In der Studie von Barlow et al. (2000) zeigte sich die Überlegenheit des Medikaments allerdings nur in der Responder-Analyse (8.5.1; S. 194).
- Inkonsistente Ergebnisse ergab die Studie von Marks et al. (1993): Alprazolam war schlechter wirksam als Expositionstherapie, aber Exposition plus Alprazolam war besser wirksam als Exposition allein. In einer Studie von Loerch et al. (1999), in der Moclobemid schlechter wirksam war als die kognitive Therapie, wurde ein Medikament verwendet, von dem sich einer anderen Studie herausstellte, dass es nicht besser wirkt als Placebo (Buller, 1994). Dennoch war die Kombination aus Moclobemid- und kognitiver Therapie im Follow-up der alleinigen Verhaltenstherapie überlegen.
- In einer Studie über 1 Jahr war Therapie mit SSRIs oder einer Kombination aus SSRIs und KVT schneller wirksam als KVT (Van Apeldoorn et al., 2013). Am Ende des Jahres waren alle Behandlungen gleich wirksam.
- In einer Studie mit kleinen Stichprobengrößen wurden KVT, Paroxetin, KVT plus Paroxetin und Placebo verglichen (Nordahl et al., 2016). KVT war besser als Paroxetin bzw. Placebo; Paroxetin war nicht besser als Placebo; KVT plus Paroxetin war besser als Placebo und gleichwirksam wie KVT. für den Vergleich KVT plus Paroxetin vs. KVT allein war die Stichprobengröße nicht groß genug für einen Non-Inferiority-Test

Die Aussagekraft dieser Studien wird allerdings durch folgende Probleme eingeschränkt:

- Manche der Studien sind älteren Datums und wurden nicht mit den Medikamenten durchgeführt, die in der Leitlinie empfohlen werden.
- Die Versuchspersonenanzahlen waren in manchen dieser Studien niedrig, so dass die eventuelle Überlegenheit einer Modalität möglicherweise nicht entdeckt wurde.
- Die Untersuchungen von Marks et al. (1983) und Mavissakalian et al. (1983) sind ausschließlich mit agoraphoben Patienten durchgeführt worden. Es ist nicht klar, ob die mit Exposition gewonnenen Ergebnisse auf Panikpatienten ohne Agoraphobie generalisiert werden können.
- In der Untersuchung von Marks et al. (1983) war Imipramin nicht besser wirksam als Placebo, obwohl 28 andere RCTs für Imipramin einen Wirkungsnachweis erbrachten.
- Bei der Untersuchung von Clark et al. (1994) waren in der Psychotherapiegruppe Betablocker und Benzodiazepine als Zusatzmedikation erlaubt; die Aussagekraft dieser Studie ist somit eingeschränkt.
- Während die Medikamentenarme i.d.R. doppelblind gegen Placebo verblindet waren, gab es in einigen Studien keine Kontrollgruppe für den Psychotherapiearm.

6.1.3.1.2 Wirkt Psychotherapie plus Psychopharmaka besser oder schlechter als Psychotherapie allein?

18 Studien beschäftigten sich mit diesem Thema. Ein solcher Vergleich setzt voraus, dass sich das gewählte Psychopharmakon vorher in einer anderen Studie als wirksam erwiesen hatte, was nicht für alle aufgeführten Studien gilt.

- In 13 Studien war die Kombination besser wirksam als Psychotherapie allein (Barlow et al., 2000; Cottraux et al., 1995; de Beurs et al., 1995; Gladsjo et al., 2001; Marks et al., 1993; Mavissakalian u. Michelson, 1986a; Oehrberg et al., 1995; Stein et al., 2000; Telch et al., 1985; van Apeldoorn et al., 2008; Zitrin et al., 1980; Zitrin et al., 1983). Die Studie von Cottraux et al. (1995) wurde mit Buspiron durchgeführt, welches keine Zulassung für die Panikstörung hat.
- 4 Studien zeigten keinen zusätzlichen Gewinn durch eine Pharmakotherapie (Loerch et al., 1999; Marks et al., 1983; Nordahl et al., 2016; Sharp et al., 1996). Die Studie von Marks et al. (1983) wurde später von Raskin, Marks und Sheehan reanalysiert (siehe Michelson et al. (1988). Hier ergab sich, dass Imipramin doch die Wirkung der Exposition auf einigen Skalen verstärkte. Zu der eingeschränkten Verwertbarkeit der Studie von Loerch et al. (1999) für diese Fragestellung siehe oben. In einer Studie wurden 3 verhaltenstherapeutische Techniken sowie ein psychologisches Placebo verglichen; alle 4 wurden entweder mit Imipramin oder Placebo kombiniert; es fanden sich keinerlei Unterschiede; die Studie war aber mit 8 Behandlungsarmen nicht ausreichend gepowert (Marchand et al., 2008). In einer Studie trat die Wirkung in der kombinierten Therapie Fluvoxamin plus KVT deutlich früher ein als in der KVT-Gruppe (Sharp et al., 1996).
- In einer Studie über 1 Jahr war Therapie mit SSRIs oder einer Kombination aus SSRIs und KVT schneller wirksam als KVT (Van Apeldoorn et al., 2013). Am Ende des Jahres waren alle Behandlungen gleich wirksam.

6.1.3.1.3 Wirkt Psychotherapie plus Psychopharmakotherapie besser oder schlechter als ein Medikament allein?

12 Studien untersuchten, ob die Ergänzung einer medikamentösen Therapie durch eine Psychotherapie die Wirkung verstärkt:

- In 9 Studien wurde kein Unterschied zwischen reiner Pharmakotherapie und der Kombination mit zusätzlicher Psychotherapie gefunden (King et al., 2011; Marks et al., 1983; Mavissakalian u. Michelson, 1983; Mavissakalian u. Michelson, 1986a; Nordahl et al., 2016; Peñate Castro et al., 2014; Sharp et al., 1996; van Apeldoorn et al., 2008; Wiborg u. Dahl, 1996). KVT war besser als Paroxetin bzw. Placebo; Paroxetin war nicht besser als Placebo; KVT plus Paroxetin war besser als Placebo und gleichwirksam wie KVT. In der Studie von Mavissakalian et al. war Imipramin plus VT auf einigen Phobie-Maßen besser als Imipramin allein; nicht bei Panik- und Angstmaßen; allerdings wurde keine Bonferroni-Korrektur angewendet; daher zeigt die Studie formal keinen Unterschied.
- 2 Studien sprechen für eine Ergänzung der medikamentösen Therapie durch eine Psychotherapie (Barlow et al., 2000; Loerch et al., 1999). In der Barlow-Studie war allerdings in der Responderanalyse kein Unterschied zu finden.
- In einer Studie über 1 Jahr war Therapie mit SSRIs oder einer Kombination aus SSRIs und KVT schneller wirksam als KVT (Van Apeldoorn et al., 2013). Am Ende des Jahres waren alle Behandlungen gleich wirksam.

Die letzteren 3 Studien haben außerdem eingeschränkte Aussagekraft, da sie keine psychologische-Placebo-Gruppe o.ä. als Kontrollgruppe für die Psychotherapie hatten. Die Studie (Wiborg u. Dahl, 1996) hat zahlreiche weitere methodische Probleme.

Die Ergebnisse müssen natürlich für die verschiedenen Psychotherapieformen und Medikamente getrennt betrachtet werden. Während die Ergebnisse für Alprazolam inkonsistent sind, waren das trizyklische Imipramin und die SSRI Fluvoxamin und Paroxetin entweder besser oder gleich wirksam als eine Psychotherapie. Exposition war in einer Studie besser wirksam als das Medikament, während sich für die kognitive Therapie entweder eine schlechtere oder gleiche Wirksamkeit ergab.

Fasst man die Ergebnisse der Kopf-an-Kopf-Vergleiche zusammen, ist eine medikamentöse Therapie in einigen Studien ebenso wirksam wie eine Psychotherapie (alle Vergleichsuntersuchungen wurden mit einer Verhaltenstherapie durchgeführt, bis auf die Studie von Wiborg et al. (1996) mit psychodynamischer Therapie); in einer fast ebenso großen Anzahl von Studien ist sie effektiver als eine Psychotherapie. Keine Studie konnte konsistent die Unterlegenheit eines Medikaments gegenüber einer Psychotherapie zeigen. Es fehlen allerdings aktuelle Studien zu den in dieser Leitlinie mit hohem Evidenzgrad empfohlenen Behandlungsformen.

Vergleiche einer Psychotherapie allein mit der Kombination aus Psycho- und Pharmakotherapie zeigen konsistent einen Vorteil für die Kombination. Weniger deutlich ist der Vorteil einer Kombination gegenüber einer alleinigen Medikamententherapie.

6.1.3.2 Metaanalysen

Es existieren zu wenige Head-to-Head-Vergleiche Psychotherapie, Medikamente und/oder Kombinationstherapien bei Angststörungen. Daher haben zahlreiche Metaanalysen diese Therapiemöglichkeiten verglichen. Diese fanden eine vergleichbare Wirkung von Pharmakotherapie und Psychotherapie (Bandelow et al., 2007a; Imai et al., 2016; Mitte, 2005b; Roshanaei-Moghaddam et al., 2011) sowie eine Überlegenheit der Kombination (Bandelow et al., 2007a; Furukawa et al., 2006; Furukawa et al., 2009; van Balkom et al., 1997). Nach Absetzen der Therapie war die Kombination wirksamer als reine Pharmakotherapie und ebenso wirksam wie Psychotherapie (Furukawa et al., 2006; Furukawa et al., 2009).

Ein Bias entsteht dann, wenn die treated-vs.-control-Effektstärken von Pharmakotherapie und Psychotherapie miteinander verglichen werden. Da Psychotherapie meist mit einer Warteliste verglichen wird, entsteht ein großer Unterschied - wenn dagegen ein Medikament mit Placebo verglichen wird, ein kleinerer. Diese Kontrollgruppen unterscheiden sich aber erheblich. Wartelistenpatienten zeigen einen minimalen vorher-nachher-Unterschied (Cohens $d = 0,20$), Placebopatienten dagegen einen großen Unterschied (Cohens $d = 1,29$) (Bandelow et al., 2015). So fanden (Carl et al., 2020) bei Patienten mit GAD für Psychotherapien mittlere bis große Effektstärken, für Medikamente nur kleine. Die Autoren räumen allerdings ein, dass man diese Effektstärken nicht vergleichen sollte. Die meisten Metaanalysen zum Vergleich von Pharmakotherapie und Psychotherapie unterliegen allerdings diesem Bias.

Bei metaanalytischen Vergleichen von Pharmakotherapie und Psychotherapie sind folgende Punkte zu beachten: (1) In den älteren Metaanalysen wurden die jüngeren Studien nicht eingeschlossen, (2) es wurden heterogene Einschlusskriterien für Studien verwendet (Selektionsbias), (3) in manche Metaanalysen wurden Studien mit Medikamenten eingeschlossen, die nicht zu den Standardmedikamenten für Angststörungen gehören bzw. nicht auf Markt gekommen sind, (4) es besteht eine starke Heterogenität bezüglich der Auswahl der Skalen (5) es bestehen Unterschiede in der Effektstärkenberechnung (z.B. fixed vs. random model), (6) es bestehen Unterschiede in der Anwendung einer Korrektur für Studiengröße, (7) die Effektstärke eines Pillenplacebos ist ungleich viel höher als die einer Wartelistenbedingung (8), bei Wartelistenvergleichen ist die Verblindung ein Problem, so dass es zu Verzerrungen durch Erwartungseffekte kommen kann, (9) in Medikamentenstudien wird in der Regel eine intent-to-treat-Auswertung (ITT) durchgeführt, während in Psychotherapiestudien meist eine Com-

pleteranalyse erfolgt (Die Completeranalyse ergibt in der Regel höherer Effektstärken als die ITT-Analyse), (10) in den meisten Psychotherapiestudien ist die zusätzliche Gabe von Medikamenten erlaubt (Borden et al., 1991; Bouchard et al., 1996; Brown et al., 1997; Clark, 1994; Côté et al., 1994; Craske et al., 1997; Craske et al., 1989; Gould u. Clum, 1995; Gould et al., 1993; Lidren et al., 1994; Margraf et al., 1993; Mavissakalian et al., 1983b; Mcnamee et al., 1989; Newman et al., 1997; Ost u. Westling, 1995; Ost et al., 1993; Swinson et al., 1995; Telch et al., 1993; Telch et al., 1995; Williams u. Falbo, 1996). Die gemessenen Effektstärken der „reinen“ Verhaltenstherapie setzen sich dann aus der Psychotherapie- und der Medikamentenwirkung zusammen.

Um dem Problem der unterschiedlichen Kontrollgruppen Rechnung zu tragen, wurde die bisher größte Metaanalyse aller auswertbaren Behandlungsstudien zu Angststörungen (n=234 Studien) durchgeführt (Bandelow et al., 2015). Dabei wurde nicht die treated-vs.-control-Effektstärken (Unterschied zwischen Medikament und Placebo bzw. zwischen Psychotherapie und Warteliste) verwendet, sondern die Prae-Post-Unterschiede. Diese messen nicht nur den reinen Therapieeffekt, sondern setzen sich zusammen aus reinem Therapieeffekt, Placebo- und Spontanheilungseffekten sowie der Regression zum Mittelwert. Wenn aber die Bedingungen für die verglichenen Therapien gleich sind, sind Prae-Post-Effekte ein zuverlässiges Maß für die Unterschiede zwischen Therapien. Es werden so auch die Effekte gemessen, die der Patient selbst wahrnimmt, also zum Beispiel, ob durch eine Therapie der Hamilton-Anxiety-Scale-Wert von 24 auf 12 abfällt, durch eine andere aber nur auf 16. Durch die Methode können auch alle Studien eingeschlossen werden, nicht nur die relativ kleine Anzahl direkter Vergleiche. In dieser Analyse ergab sich, dass Medikamente signifikant höhere Effektstärken erbrachten (Cohens d=2,02) als Psychotherapien (d=1,22).

6.1.3.3 Drop-out-Analysen

Bei einer Analyse von 16 direkten Vergleichen von Psycho- und Pharmakotherapie fanden sich keine Unterschiede in der Zahl der Studienabbrecher (wegen aller Gründe) (Imai et al., 2016).

6.1.3.4 Langfristige Wirkung

In einer Metaanalyse von Follow-up-Studien waren langfristige Wirkung sowohl bei Psychotherapien als auch bei Pharmakotherapien gezeitigt worden, ohne signifikanten Unterschied (Bandelow et al., 2018)(siehe Abschnitt 6.1.1.1.2.4).

6.1.3.5 Referenzleitlinien

Tabelle 49. Panikstörung/Agoraphobie: Kombination von Psychotherapie und Psychopharmakotherapie. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Es ist unklar, ob die Kombination besser wirkt als bei Modalitäten allein (keine Evidenzgraduierung)	Empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
WFSBP	Keine Evidenzgraduierung	Empfohlen (Keine Empfehlungsgraduierung) As the aetiology of the anxiety disorder is multifactorial, the combination of drug treatment and cognitive behaviour therapy seems rational; The combination was superior to psychological therapy alone in the vast majority of studies; According to this meta-analysis, drug treatment and cognitive behavioural therapy were equally effective, but combined pharmacological and psychological treatment was substantially superior to the monotherapies in panic disorder patients. All in all, there is enough evidence to recommend the combination.
CPA	Keine Evidenzgraduierung	First-Line: CBT and pharmacotherapy should be considered as first-line options for the treatment of PD ... Even when pharmacotherapy results in improvements, elements of CBT should usually be part of therapy, particularly in patients with substantial agoraphobic symptoms. Patients who do not do well with CBT may improve with pharmacotherapy and vice versa.
APA	Psychotherapie, pharmakologische Intervention und deren Kombination haben sich als wirksam zur Behandlung der Panikstörung erwiesen. Meta-Analysen geben keine konsistente und klare Evidenz, ob Psychotherapie oder Kombinationstherapien das bessere Behandlungsergebnis liefern. Die KVT ist den TZAs im Hinblick auf Tolerabilität und des symptomatischen Behandlungserfolgs nach Therapieende überlegen.	Keine eindeutige Empfehlung (keine Empfehlungsgraduierung)

	Es zeigt sich kein Unterschied in der Wirksamkeit von KVT mit Imipramin gegenüber KVT mit Placebo in der Akutphase der Erkrankung. Es gibt Evidenz, dass drei Monate nach Behandlungsende KVT mit Placebo wirksamer ist als KVT mit Imipramin.	
NICE	Keine Aussage zur Kombination	Beide Modalitäten empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
DGPs	Die bisherige Evidenz für eine bessere Wirksamkeit der Kombination von Medikamenten und Psychotherapie erlaubt es nicht, die Kombinationsbehandlung vorzuziehen. Kurzfristig ist eine medikamentöse Zusatztherapie ähnlich gut wie eine Psychotherapie alleine, langfristig ist die Effektivität der Psychotherapie in der Regel dauerhafter, allerdings gibt es kaum Studien mit ausreichend langen Nachuntersuchungszeiträumen	
RANZCP	II The combination of CBT plus medication for panic disorder was superior to medication alone in several studies. In other studies, CBT was as effective as the combination of medication and CBT. A systematic review and meta-analysis found that the combination of CBT and medication for panic disorder was superior to pharmacotherapy alone, but was not superior to CBT alone in long-term follow-up.	Moderate to severe: optional initial treatment For those with severe panic disorder: initial treatment
BAP	Systematic reviews demonstrate that a range of pharmacological (IV), psychological (IV) and combination (I (M)) interventions are effective in the acute treatment of patients with panic disorder. In acute treatment, the combination of psychotherapy with antidepressants is superior to psychotherapy or an antidepressant, when either is given alone (...) combination treatment is more effective than antidepressant treatment alone, though no different to psychological treatment alone, in preventing relapse (I (M))	Consider combining cognitive therapy with antidepressants as this has greater efficacy and may reduce relapse rates better than drug treatment alone (A); Consider combining cognitive therapy with benzodiazepines (being mindful of potential long-term problems) as this probably has greater efficacy than drug treatment alone (A)
ADAC	1 A meta-analysis of 21 trials found that combination psychotherapy and pharmacotherapy with antidepressants was superior to CBT or pharmacotherapy alone during the acute treatment phase and while medication was continued. After termination of treatment, combined therapy was more effective than pharmacotherapy alone and was as effective as psychotherapy Keine klare konsistente Evidenz, keine signifikanten Verbesserungen bei CBT und SSRI, Benzodiazepine, Buspiron (Nur Kurzzeit, nicht Langzeit), d-cycloserine, NMDA	CBT alone or CBT combined with pharmacotherapy as first-line treatments Benefit of MBCT(Mindfulness based cognitive therapy) as an adjunct to pharmacotherapy in relieving anxiety and depressive symptoms in patients with panic disorder
MOH	Grade A, Level 1++ Pharmacotherapy and psychotherapy can be used in combination for treatment of panic disorder, with or without agoraphobia. Although monotherapy with SSRIs is effective, meta-analytic studies have demonstrated the superiority of combined cognitive behaviour therapy with pharmacological treatment over monotherapy. (s.36)	Depending on availability of treatment and patient preference, cognitive behaviour therapy or combination therapy (i.e. cognitive behaviour therapy and SSRIs or venlafaxine) may be used for the treatment of panic disorder.

6.1.3.6 Zusammenfassende Beurteilung

Bei der Panikstörung sprechen sowohl direkte Vergleiche als auch Metaanalysen für eine Kombinationstherapie. Die Entscheidung, ob die Kombination von KVT und Psychopharmakotherapie angeboten wird, wird auch von der Schwere der Symptomatik, der Funktionsbeeinträchtigung und der Präferenz des informierten Patienten getroffen werden.

Empfehlung 16. Panikstörung/Agoraphobie: Psychotherapie oder Pharmakotherapie; Vorgehen bei Therapieresistenz; ; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Maßnahme	Evidenzgrad	Empfehlung
Panikstörung/Agoraphobie	Psychotherapie oder Pharmakotherapie	Ia (Leitlinienadaptation)	<p>Patienten mit Panikstörung/Agoraphobie soll angeboten werden (A+):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Psychotherapie - Pharmakotherapie <p>Dabei soll die Präferenz des informierten Patienten berücksichtigt werden. Im Informationsgespräch sollen insbesondere folgende Aspekte eine Rolle spielen: Wirkeintritt, Nachhaltigkeit, unerwünschte Wirkungen und Verfügbarkeit.</p>
	Vorgehen bei Therapieresistenz	Expertenkonsens	<p>In Fällen, in denen eine Psycho- oder Pharmakotherapie nicht ausreichend wirksam war, soll die jeweils andere Therapieform angeboten werden oder kann eine Kombination von Psychotherapie und Pharmakotherapie angeboten werden (KKP+).</p>

6.1.4 Augmentation der Verhaltenstherapie mit glutamatergen Substanzen

Nach einigen Studien kann das Tuberkulosemittel D-Cycloserin, ein N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoragonist, die Furchtlöschung bei einer Expositionstherapie erleichtern (Norberg et al 2008).

- In einer RCT war die Augmentation einer Expositionstherapie mit D-Cycloserin erfolgreich (Otto et al., 2010b); während sie in anderen Studien keine zusätzliche Wirkung zeigte (Otto et al., 2016; Siegmund et al., 2011).
- Ein andere glutamaterge Substanz, der Glyzin-Transporter-1-Inhibitor Org 25935 (Nations et al., 2012) konnte die Wirkung einer KVT in Vergleich zu Placebo nicht bessern.

Zusammenfassend ist die Datenlage inkonsistent, so dass keine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

6.1.5 Augmentation der Verhaltenstherapie mit repetitiver Magnetstimulation

- Die Augmentation einer KVT mit repetitiver Magnetstimulation war nicht wirksamer als KVT allein (Deppermann et al., 2017; Deppermann et al., 2014).

6.1.6 Sport (Ausdauertraining)

6.1.6.1 Kontrollierte Studien

- In einer Studie wurden Clomipramin, Placebo und „therapeutisches Ausdauertraining“, bei dem die Patienten ca. 3-mal pro Woche etwa 5 km joggen, verglichen. Das Ausdauertraining war signifikant wirksamer als Placebo, aber weniger wirksam als Clomipramin (Bandelow et al., 2000; Broocks et al., 1998).
- In einer weiteren Studie wurden Patienten vier Gruppen zugeteilt, die Paroxetin oder Placebo sowie Ausdauertraining oder Entspannungstraining erhielten. Der Medikamentenvergleich wurde doppelblind durchgeführt; zusätzlich wurde durch die Einführung eines „blinden“ Raters die Verblindung der anderen Therapiemodalitäten gewährleistet. Nur Paroxetin unterschied sich signifikant von Placebo; Ausdauertraining unterschied sich nicht von Entspannungstraining (Wedekind et al., 2010).
- Eine Gruppen-KVT war wirksamer als Ausdauertraining (Hovland et al., 2012).
- Ein Vergleich einer Kombination von KVT plus Ausdauertraining zeigte keinen Unterschied gegenüber KVT allein (Gaudlitz et al., 2015); im Follow-up konnte allerdings eine signifikante Überlegenheit von KVT plus Ausdauertraining gezeigt werden.

- Ein Vergleich einer Kombination von KVT plus Ausdauertraining zeigte nur einen Trend zur Überlegenheit gegenüber KVT allein (Bischoff et al., 2018).

6.1.6.2 Referenzleitlinien

Tabelle 50. Panikstörung/Agoraphobie: Ausdauertraining. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt
WFSBP	Exercise seems to have some effect in panic disorder, however, this effect seems to be less pronounced than the effect of medication (keine Evidenzgraduierung)	Empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
CPA	Nicht erwähnt	-
APA	Nicht erwähnt	-
NICE	The benefits of exercise as part of good general health should be discussed with all people with panic disorder as appropriate.	
DGPs	möglicherweise wirksam	Ausdauertraining (mit eingeschränkten Effekten)
RANZCP	II – III-1	Recommended by National Institute for Health and Care Excellence (NICE) as part of general health care for people with panic disorder; Less effective than medication (III-1), no more effective than relaxation (II)
BAP	Nicht erwähnt	-
ADAC	3	Acute aerobic exercise was found to reduce anxiety as well as panic attack frequency and intensity in patients with panic disorder compared to a quiet rest condition.
MOH	Nicht erwähnt	-

6.1.6.3 Zusammenfassende Beurteilung

Es gibt nur limitierte Evidenz, dass Sport andere als unspezifische Effekte hat. Dennoch kann Sport als adjunktive Therapie zu Standardtherapien empfohlen werden. In den vorliegenden Studien wurde Ausdauertraining (z.B. dreimal pro Woche 5 km laufen) erprobt.

Empfehlung 17. Panikstörung/Agoraphobie: Sport; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Panikstörung/Agoraphobie	Sport (Ausdauertraining, z.B. dreimal pro Woche 5 km laufen)	Expertenkonsens	Patienten mit einer Panikstörung/Agoraphobie kann Sport (Ausdauertraining) als ergänzende Maßnahmen zu anderen Standardtherapien empfohlen werden (KKP+).

6.1.6.4 Repetitive Magnetstimulation (rTMS)

Tabelle 8. Panikstörung/Agoraphobie: rTMS (repetitive transcranial magnetic stimulation). Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinien	Evidenzgrad	Empfehlung
RANZCP	Nicht erwähnt	-
BAP	Nicht erwähnt	-
ADAC	4	Could improve panic and anxiety in patients with panic disorder with comorbid MDD (Level 4) (299). However, a small RCT found no additional benefit of rTMS compared to sham rTMS as an add-on to SSRI therapy in patients with panic disorder (Level 2, negative).
MOH	Nicht erwähnt	-

In einer Studie führte rTMS bei Patienten mit PDA und komorbider Depression zu einer signifikanten Besserung der Panik-Symptome, nicht aber der depressiven Symptome als bei einer Sham-Stimulation (Mantovani et al., 2013).

6.1.7 Behandlung von akuten Panikattacken

Im Falle einer akuten Panikattacke ist selten eine spezifische Behandlung notwendig. Oft tritt die Beruhigung bereits durch die Anwesenheit eines Arztes oder Psychologen ein. In begründeten Ausnahmefällen kann durch die Gabe eines Benzodiazepins (z.B. Lorazepam 1,0–2,5 mg) der Angstzustand rasch beendet werden.

6.1.8 Vorgehen bei Therapieresistenz

Studien zur Therapieresistenz sind teilweise schlecht vergleichbar, weil unterschiedlich definiert ist, wie viele adäquate Versuche gescheitert sein mussten und wie hoch der cut-off-Skalenwert für eine Response war.

6.1.8.1 Nichtansprechen einer Psychotherapie

Es gibt kaum kontrollierte Studien zu der Fragestellung, ob bei Therapieresistenz auf ein Psychotherapieverfahren eine Umstellung auf eine andere Psychotherapietechnik erfolgreich ist.

In einer kleinen Studie wurden Patienten mit einer Panikstörung, die sich unter einer Standard-KVT nicht gebessert hatten, randomisiert einer Acceptance and commitment therapy (ACT), einer Variante der KVT, oder einer Warteliste zugeordnet (Gloster et al., 2015). Auf 2 von 3 Haupteffizienzkriterien war die ACT überlegen.

In RCTs konnte gezeigt werden, dass Patienten, die durch eine KVT nur unvollständig gebessert worden waren, durch SSRIs oder Clomipramin gebessert wurden (Hoffart et al., 1993; Kampman et al., 2002; Payne et al., 2016).

6.1.8.2 Nichtansprechen einer Pharmakotherapie

Zum Vorgehen bei Nichtansprechen einer Pharmakotherapie siehe Tabelle 8.

Es gibt wenige kontrollierte Studien, die mit Patienten mit einer Panikstörung, die auf eine Standard-Pharmakotherapie nicht ansprechen, durchgeführt worden sind. In einer DBPK-Studie konnte gezeigt werden, dass die Zugabe von Pindolol zu Fluoxetin bei therapieresistenten Patienten mit einer Panikstörung wirksam ist (Hirschmann et al., 2000). Die zusätzliche Gabe von Quetiapin bei Patienten, die auf einen SSRI nicht ansprechen, war nicht wirksamer als die Gabe von Placebo (Goddard et al., 2015).

In einer einfach-blinden Studie wurden Patienten mit verschiedenen Angststörungen (u.a. auch Panikstörung) und post-traumatischen Belastungsstörungen, die nach einer Pharmakotherapie nicht ausreichend gebessert waren, randomisiert entweder mit TAU oder mit TAU + KVT behandelt. Die Rater waren verblindet. Die Behandlung mit KVT war signifikant wirksamer (Campbell-Sills et al., 2016).

In einer unkontrollierten Studie wurden Patienten mit einer Panikstörung, die nach einer Pharmakotherapie nicht ausreichend gebessert waren, mit KVT behandelt. Es kam zu einer signifikanten Besserung im Vorher-Nachher-Vergleich (Heldt et al., 2005; Heldt et al., 2003).

Offene Studien zur Behandlung von Patienten mit einer Panikstörung, die auf eine Standard-Pharmakotherapie nicht ansprechen, finden sich bei (Bandelow et al., 2008).

6.1.9 Selbsthilfegruppen

Es fehlen Studien zur Wirksamkeit von Selbsthilfegruppen bei Panikstörung/Agoraphobie. Patienten und Angehörige sollen über Selbsthilfe- und Angehörigengruppen informiert und, wenn angebracht, zur Teilnahme ermuntert werden (Expertenkonsensus; KKP).

6.2 Generalisierte Angststörung

6.2.1 Psychotherapie

6.2.1.1 Verhaltenstherapie

6.2.1.1.1 Vergleich mit Warteliste

Einige Studien zeigten eine Überlegenheit einer KVT gegenüber einer Wartelistenbedingung (Barlow et al., 1992; Butler et al., 1991; Dugas et al., 2010; Dugas et al., 2003; Ladouceur et al., 2000; Lindsay et al., 1987; Mennin et al., 2018).

6.2.1.1.2 Vergleich mit psychologischem Placebo

- Einige Vergleiche mit Placebobedingungen zeigten, dass KVT nicht nur unspezifische Psychotherapieeffekte, sondern auch spezifische Therapiebestandteile hat. KVT war psychologischen Placebobedingungen überlegen: vs. nondirektive Therapie (Borkovec et al., 1987), vs. Kontakt-Kontrollgruppe (Linden et al., 2005) sowie vs. Pillenplacebo (Power et al., 1990). In einer Studie ohne ausreichende Teststärke war KVT besser als eine Warteliste, aber nicht besser als ein psychologisches Placebo („Anxiety Management“)(Lindsay et al., 1987). In einer Studie war KVT auf einigen Skalen besser wirksam als ein psychologisches Placebo (nondirektive Therapie); da aber kein Haupteffektivitätsmaß angegeben wurde und bei den Therapieeffekten keine Bonferroni-Korrektur angewendet wurde, muss das Ergebnis als negativ gewertet werden (Borkovec u. Costello, 1993)(siehe auch Hofmann & Smits (2008). In einer Studie war KVT wirksamer als Yoga und besser als die Kontrollgruppe (Stresseduktion) (Simon et al., 2020).

6.2.1.1.3 Metaanalysen

Zahlreiche Metaanalysen zeigen eine Wirkung der KVT, wobei sich diese meist auf Vergleiche mit einer Warteliste bezieht (Bandelow et al., 2007a; Borkovec u. Ruscio, 2001; Chambless u. Gillis, 1993; Covin et al., 2008; Gould et al., 1997; Haby et al., 2006; Hofmann u. Smits, 2008; Hunot et al., 2007; Mitte, 2005a; Norton u. Price, 2007; Ruhmland u. Margraf, 2001a; Westen u. Morrison, 2001).

6.2.1.1.4 Referenzleitlinien

Tabelle 51. Generalisierte Angststörung: Kognitive Verhaltenstherapie (KVT). Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Keine Evidenzgraduierung	Empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
WFSBP	A number of studies showed superiority of CBT to a waiting list group. Moreover, comparisons with a “psychological placebo”, a pill placebo or comparable control group conditions showed that CBT has not only unspecific psychotherapy effects, but also specific ingredients (keine Evidenzgraduierung)	Empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
CPA	1	first-line choice
NICE	Wirksam (keine Evidenzgraduierung)	A
DGPs	Ia	I
RANZCP	I	8-12 sessions of face-to-face CBT or a programme of guided dCBT For those with mild or moderately severe GAD Individual CBT may achieve greater reduction in worry than group CBT Higher recovery rates than antidepressants
BAP	largely consistent evidence of efficacy in the treatment of anxiety disorders (I (M)) For generalised anxiety disorder, cost-effectiveness studies provide evidence for the value of CBT Anxiety symptom severity at follow-up after initial treatment is lower with CBT than with other forms of psychological treatment (III)	Recommended as an evidence-based acute treatment (A) As longer-term treatment: Recommend CBT over other forms of psychological treatment as it may reduce relapse rates better than other psychological treatments (C)
ADAC	1	First-line choice
MOH	Grade A, Level 1++	First-line choice

6.2.1.1.5 Zusammenfassende Beurteilung

Empfehlung 18. Generalisierte Angststörung: Kognitive Verhaltenstherapie (KVT); geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Generalisierte Angststörung	Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)	Ia (Leitlinienadaptation)	Patienten mit einer generalisierten Angststörung soll eine KVT angeboten werden (A+).
	Manualisierte KVT	Expertenkonsens	Die KVT soll sich an empirisch fundierten Behandlungsprotokollen (Manualen) orientieren (KKP+).

6.2.1.1.6 Behandlung älterer Patienten

Fünf Studien beschäftigten sich mit KVT bei älteren Menschen (≥ 65 Jahre) mit GAD.

- Eine Studie zeigte keine Überlegenheit einer KVT gegenüber einer Wartelistenbedingung (Studie 1 bei Mohlman, 2003).
- Eine Studie zeigte Überlegenheit einer durch Lern- und Gedächtnishilfen ergänzten KVT gegenüber einer Wartelistenbedingung (Studie 2 bei Mohlman, 2003).
- Eine kleine Studie zeigte eine bessere Wirkung der KVT bei älteren Patienten als eine Kontrollgruppe mit minimalem Kontakt, also einer Art Wartelistenbedingung (Stanley et al., 2003).
- Eine Studie zeigte keinen Unterschied zu einem psychologischen Placebo (nondirektive, supportive Psychotherapie) (Stanley et al., 1996).
- Im Vergleich gegenüber einer „Behandlung wie üblich“ zeigte sich in einer größeren Studie kein Unterschied auf dem Hauptmaß Schweregrad der GAD (Stanley et al., 2009), aber auf anderen Maßen.
- In einer Studie mit älteren GAD-Patienten war KVT besser als „keine Behandlung“ (Hui u. Zhihui, 2017).
- In einer Studie war KVT wirksamer als die Warteliste, aber nicht besser als ein psychologisches Placebo (Wetherell et al., 2003).
- Die zusätzliche Anwendung einer KVT bei älteren Patienten, die mit Escitalopram behandelt wurden, war nur auf einem von 2 Haupteffizienzriterien wirksamer als keine zusätzliche Behandlung; somit muss das Ergebnis der Studie als negativ bewertet werden (Wetherell et al., 2013).

Zusammenfassend ist die Evidenz für die KVT bei älteren Menschen mit GAD limitiert.

6.2.1.1.7 Therapiedauer

Die RCTs zur generalisierten Angststörung belegen eine gute Wirksamkeit im Zeitraum von 10 bis 24 Zeitstundenstunden. Evidenzbasierte Aussagen zur notwendigen Dauer der Therapie können angesichts der gegenwärtigen Studienlage nicht gemacht werden. Die Therapiedauer sollte entsprechend der Krankheitsschwere, Komorbidität und psychosozialer Rahmenbedingungen individuell geplant werden (Expertenkonsens/KKP). In einer Metaanalyse wurde eine mittlere Sitzungszahl von 13,46 ermittelt (Covin et al., 2008). Eine eigene Recherche ergab, dass in den analysierten Studien zwischen 8 und 28 Zeitstunden behandelt wurde, wobei die meisten Studien zwischen 10 und 24 Zeitstunden verwendeten (Durchschnitt 19,0 Zeitstunden). Es gibt nur eine Studie, die kurze und lange Therapien verglich. Nach dieser sind 16–20 Sitzungen nicht wirksamer als 8–10 Sitzungen (Durham et al., 1994). Im Follow-up dieser Studie zeigten sich auch keine Unterschiede zwischen der kurzen und der langen Therapiedauer (Durham et al., 1999).

6.2.1.1.7.1 Referenzleitlinien

Tabelle 52. Generalisierte Angststörung: Notwendige Dauer der Kognitiven Verhaltenstherapie (KVT). Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Nicht Thema der Leitlinie	Nicht Thema der Leitlinie
WFSBP	Nicht Thema der Leitlinie	Nicht Thema der Leitlinie
CPA	Keine Angaben	Keine Angaben
NICE		Insgesamt 7-14 Stunden (A) Wöchentliche Sitzungen von 1–2 Stunden (B) Zeitraum: über maximal 4 Monate (B)
DGPs	Keine Evidenzrecherche	Keine Empfehlungen
RANZCP	I	Limited evidence (four studies with low methodological quality) suggests CBT regimens with 5–8 sessions had better effect on symptoms than those of 9 or more sessions.
BAP	Response to psychological treatment is not immediate (s.11) A general range of 8–20 h of sessions of CBT may be needed in the treatment of anxiety disorders. In generalised anxiety disorder and panic disorder, a typical treatment course consists of approximately 16–20 h, up to half of which can be conducted by the patient in supervised 'homework' sessions, over a period of approximately four months (IV) (s.11)	Remind patients that response to psychological treatment is not immediate and that a prolonged course is usually needed to maintain an initial treatment response (S)
ADAC	1	Fewer than 8 sessions were as effective as those of 8 or more for anxiety symptoms, but the more intense regimens were more effective in improving symptoms of worry and depression compared with fewer sessions
MOH	Nicht erwähnt	-

Empfehlung 19. Generalisierte Angststörung: Therapiedauer einer KVT; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Thema	Evidenzgrad	Empfehlung
Generalisierte Angststörung	Therapiedauer einer KVT	Evidenzbasierte Aussagen zur notwendigen Dauer der Therapie können angesichts der gegenwärtigen Studienlage nicht gemacht werden (Expertenkonsens).	Bei Patienten mit einer generalisierten Angststörung sollte die Therapiedauer entsprechend der Krankheitsschwere, Komorbidität und psychosozialer Rahmenbedingungen individuell geplant werden (KKP+).

6.2.1.1.8 Langzeiteffekte

Studien ohne Kontrollgruppe im Follow-up zeigten eine langanhaltende Wirkung (Borkovec et al., 2002; Dugas et al., 2003; Linden et al., 2005; Salzer et al., 2011).

Der Range der Follow-up-Perioden beträgt für die GAD 3–24 Monate.

6.2.1.1.9 Gruppen- vs. Einzeltherapie

- Es gibt nur eine Studie mit Gruppen-KVT, die Überlegenheit gegenüber einer Warteliste zeigte (Dugas et al., 2003).

Direkte Vergleiche von Gruppen- und Einzel-KVT gibt es nicht. Metaanalysen fanden höhere Effektstärken bei Einzel- als bei Gruppentherapien (Covin et al., 2008; Gould et al., 1997; Ruhmland u. Margraf, 2001a).

Empfehlung 20. Generalisierte Angststörung: Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) in Gruppen; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Generalisierte Angststörung	Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) in Gruppen	Es gibt keine ausreichende Evidenz zu der Frage, ob eine Gruppentherapie ebenso wirksam ist wie eine Einzeltherapie (Expertenkonsens).	Patienten mit einer generalisierten Angststörung kann KVT als Gruppentherapie angeboten werden (KKP+). Wenn eine KVT-Einzelbehandlung nicht zur Verfügung steht, sollte KVT als Gruppentherapie angeboten werden (KKP+).

6.2.1.1.10 Kognitive vs. „traditionelle“ Verhaltenstherapie

In einer Studie war KVT wirksamer als „traditionelle“ Verhaltenstherapie ohne kognitive Elemente (Butler et al., 1991).

6.2.1.2 KVT-basierte Internetintervention

- In 4 Studien war eine KVT-basierte Internetintervention mit minimaler Therapeutenunterstützung durch E-Mail wirksamer als eine Warteliste (Carlbring et al., 2006; Dahlin et al., 2016; Paxling et al., 2011; Titov et al., 2009).
- In einer Studie war eine therapeutengestützte KVT-basierte Internetintervention ebenso wirksam wie eine nur von einem Techniker unterstützte KVT-basierte Internetintervention; beide waren besser als eine Warteliste (Robinson et al., 2010). Der Therapeutenkontakt per Telefon beschränkte sich auf 10 Minuten pro Woche.
- In einer Studie wurde KVT-basierten Internetintervention mit einer Internet-gestützten psychodynamischen Therapie und einer Warteliste verglichen (n = 27/27/27). Beide Formen unterschieden sich nicht voneinander und von der Warteliste (Andersson et al., 2012b). Für einen Vergleich von KVT und PDTh war die Stichprobengröße zu klein.
- In einer Studie war KVT-basierte Internetintervention mit minimalem Therapeutenkontakt numerisch weniger wirksam als KVT mit persönlichem Therapeutenkontakt; der Unterschied war nicht signifikant; für einen Non-Inferiority-Vergleich war die Stichprobengröße zu klein (Carlbring et al., 2005).

Es fehlen ausreichende Vergleiche einer KVT-basierten Internetintervention mit einer KVT mit persönlichem Therapeutenkontakt. Die Evidenz basiert nur auf Wartelistenstudien, da eine Vergleich mit einem psychologischen Placebo bei Internetinterventionen nicht realisierbar ist.

Empfehlung 21. Generalisierte Angststörung: KVT-basierte Internetintervention; neu 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Generalisierte Angststörung	KVT-basierte Internetintervention	Expertenkonsens (basierend auf einzelnen RCTs)	Patienten mit einer generalisierten Angststörung kann zur Überbrückung bis zum Therapiebeginn oder als therapiebegleitende Maßnahme KVT-basierte Internetintervention im Sinne einer Anleitung zur Selbsthilfe angeboten werden (KKP+). Sie soll nicht als alleinige Behandlungsmaßnahme angeboten werden (KKP-).

6.2.1.3 Entspannungsverfahren

6.2.1.3.1 Applied Relaxation (AR)

6.2.1.3.1.1 Kontrollierte Studien

- In 2 Studien mit zu geringer Teststärke waren KVT und AR gleich wirksam (Arntz, 2003; Ost u. Breitholtz, 2000).
- In einem Vergleich von KVT, Applied Relaxation (AR) und einem psychologischen Placebo waren alle Bedingungen gleichwirksam; allerdings war die Teststärke auch dieser der Studie möglicherweise zu gering, um Unterschiede zu entdecken (Borkovec u. Costello, 1993).
- In einer Studie war AR wirksamer als eine Warteliste (Hoyer et al., 2009).
- In einer Studie war AR nur marginal wirksamer als eine Warteliste und weniger wirksam als KVT (Dugas et al., 2010).
- In einer Studie war AR weniger wirksam als „Metakognitive Therapie“, eine Form der KVT (Wells et al., 2010).
- In einer Studie war AR ebenso wirksam wie Venlafaxin (Zullino et al., 2015); die Studie hatte aber für einen Non-Inferiority-Vergleich keine ausreichende Teststärke.

6.2.1.3.2 Referenzleitlinien

Tabelle 53. Generalisierte Angststörung: Applied Relaxation (AR). Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Nicht erwähnt	
WFSBP	Nicht erwähnt	
CPA	Evidenz nicht ausreichend	nicht empfohlen
NICE	Nicht erwähnt	
RANZCP	II	Limited evidence suggests other psychological approaches may be effective in the treatment of GAD. Additional replicated, high-quality, direct comparison and disorder-specific research is needed in order to make conclusions specific to the treatment of GAD.
BAP	efficacy of CBT and applied relaxation appears superior to that of other psychological interventions	Recommended as an evidence-based acute treatment (A)
ADAC	1 Conflicting Data	A meta-analysis of five trials found no significant differences between CBT and relaxation therapy; more recent studies suggest that applied relaxation has limited efficacy (1 RCT), further study is needed
MOH	Nicht erwähnt	-

6.2.1.3.3 Zusammenfassende Beurteilung

Die in den vorliegenden Studien behauptete Gleichwirksamkeit der AR mit KVT ist wegen der zu geringen Stichprobengröße für Non-Inferiority-Vergleiche nicht nachzuweisen; AR ist bei GAD wahrscheinlich weniger wirksam als KVT und nicht sicher wirksamer als ein psychologisches Placebo. AR kann daher als eigenständiges Verfahren nicht empfohlen werden.

Allerdings kann AR als zusätzliches Therapiemodul im Rahmen einer KVT verwendet werden. Entsprechende Dismantling-Studien, die KVT mit oder AR verglichen, fehlen.

Empfehlung 22. Generalisierte Angststörung: Applied Relaxation; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Generalisierte Angststörung	Applied Relaxation	Applied Relaxation wurde als zusätzliches Therapiemodul im Rahmen einer KVT eingesetzt; entsprechende Dismantling-Studien fehlen (Expertenkonsens)	Applied Relaxation kann für Patienten mit einer generalisierten Angststörung im Rahmen einer KVT angeboten werden (KKP+)

6.2.1.4 Psychoanalytische (psychodynamische) Therapie

Da andere Leitlinien psychodynamische Verfahren nicht empfehlen (Tabelle 54), wurde eine eigene Recherche durchgeführt. Die Einzelheiten dieser Recherche finden sich im Anhang (Abschnitt 8.4.1.2, S. 184).

6.2.1.4.1 Kontrollierte Studien*6.2.1.4.1.1 Durham et al. (1994)*

- Eine größere Studie verglich KVT, analytische Psychotherapie (PDTh) und eine Kontrollgruppe („Anxiety Management“ durch Assistenzärzte ohne psychotherapeutische Erfahrung, die eine Kurzeinweisung bekamen) (Durham et al., 1994). KVT und PDTh wurden durch erfahrene verhaltenstherapeutische bzw. analytische Psychotherapeuten in einer Kurzversion (8–10 Stunden) und in einer Langversion (16–20 Stunden) durchgeführt, die Kontrollgruppe nur in der Kurzversion. Die PDTh wurde nicht manualisiert durchgeführt. Es handelte sich dabei um eine psychodynamische Kurzzeitpsychotherapie, die sich an dem Vorgehen analytischer Psychotherapie orientierte und bewusst auf supportive Therapieelemente (Vergewisserung und Rat) verzichtete. Diese Behandlung war signifikant weniger wirksam als KVT.

6.2.1.4.1.2 Leichsenring et al. (2009)

- In einer Studie (Leichsenring et al., 2009) waren KVT (29/27) und PDTh (28/25) auf dem Haupteffizienzmaß nicht signifikant unterschiedlich, obwohl die KVT numerisch (um durchschnittlich 2,5 Punkte auf der HAMA¹) bessere Werte erzielte. Dies ist ein bedeutsamer klinischer Unterschied (Nutt et al., 2008). Die Fallzahl der Studie war für einen non-inferiority-Vergleich nicht ausreichend groß, wie die Autoren konstatieren (siehe auch Milrod (2009)). Auch in den anderen Skalen zeigten sich numerische Vorteile für die KVT, die in 3 von 7 Skalen signifikant waren (siehe Abschnitt 8.5.2.7, S. 236). Diese Studie kann also nicht als Nachweis der Gleichwirksamkeit beider Verfahren herangezogen werden; sie lässt eher den Schluss zu, dass KVT wirksamer ist als PDTh. Ein weiteres Problem ist das Fehlen einer Kontrollgruppe, so dass nicht gesagt werden kann, ob eine der beiden Therapien oder beide sich von einem psychologischen Placebo unterscheiden (assay sensitivity). Das Haupteffektivitätskriterium wurde von blinden Ratern erhoben, bei den anderen Skalen handelte es sich um Selbstbeurteilungsskalen).

6.2.1.4.2 Follow-up-Untersuchungen*6.2.1.4.2.1 Durham et al. (1999)*

- In einer Follow-up-Untersuchung der Studie von Durham et al. (1994) hatte KVT langfristige Wirkungen als analytische Psychotherapie (Durham et al., 1999).

6.2.1.4.2.2 Salzer et al. (2011)

- In der Follow-up-Auswertung der Studie von Leichsenring et al. (2009) blieben nach 12 Monaten Follow-up bei KVT und psychodynamischer Therapie die Wirkungen im Wesentlichen erhalten; es zeigte sich im Haupteffektivitätskriterium kein signifikanter Unterschied zwischen der KVT und der PDTh; es fand sich auf 2 von 7 Skalen ein signifikanter Vorteil für die KVT (Salzer et al., 2011); auch auf den anderen Skalen fanden sich erhebliche numerische Unterschiede zuungunsten der PDTh. Die Stichprobengröße war nach 1 Jahr auf 24 (KVT) bzw. 17 (PDTh) Patienten verringert, so dass die Teststärke weiter absank und auch hier die Gleichwirksamkeit nicht bewiesen werden kann.

6.2.1.4.3 Therapiedauer

Die Studie von Leichsenring et al. (2009) beinhaltete bis zu 30 Therapiesitzungen. Über eine Wirksamkeit längerer Therapien kann nichts ausgesagt werden. Zwar können in Richtlinienverfahren in Deutschland bis zu 300 Stunden für analytische Therapien von Kostenträgern erstattet werden; hierfür gibt es aber keine Evidenz in klinischen Studien.

¹ Ein Unterschied von 2,0 Punkten auf der HAMA wird standardmäßig als klinisch bedeutsam angesehen

6.2.1.4.4 Referenzleitlinien

Tabelle 54. Generalisierte Angststörung: Psychodynamische Therapie. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Ausreichende Studien liegen nicht vor	Nicht empfohlen
WFSBP	In a comparison with psychoanalytic treatment, CBT was more effective (keine Evidenzgraduierung)	Nicht empfohlen, da keine ausreichenden Studien vorliegen (keine Empfehlungsgraduierung)
CPA	Data on these strategies are insufficient to consider them established alternatives	Not recommended
NICE	Nicht erwähnt	-
RANZCP	II	For short-term and internet psychodynamic psychotherapy: Limited evidence suggests other psychological approaches may be effective in the treatment of GAD. Additional replicated, high-quality, direct comparison and disorder-specific research is needed in order to make conclusions specific to the treatment of GAD.
BAP	Psychodynamic psychotherapy has been found less beneficial than CBT in generalised anxiety disorder	Keine Empfehlung
ADAC	1 (Unclear data) Psychodynamic therapy may also be of benefit, however the research findings to date are unclear. A RCT found that short-term psychodynamic psychotherapy was as effective as CBT in improving anxiety scores, but CBT was superior on measures of worry and depression (537). Another study found no significant differences between brief psychodynamic therapy, pharmacotherapy, or the combination.	Short-term psychodynamic psychotherapy was as effective as CBT in improving anxiety scores, but CBT was superior on measures of worry and depression; no significant difference between brief psychodynamic therapy, pharmacotherapy, or combination
MOH	Nicht erwähnt	-

6.2.1.4.5 Zusammenfassende Beurteilung

- In der Zusammenschau gibt es keine ausreichende Evidenz, dass psychodynamische Psychotherapie besser wirkt als ein psychologisches Placebo. Psychodynamische Therapie scheint einer KVT unterlegen zu sein.
- Die vorliegenden Studien wurden über bis zu 30 Stunden durchgeführt. Zu längerdauernden Therapien fehlen Daten.
- Es fehlen Vergleiche mit einer Warteliste.

Empfehlung 23. Generalisierte Angststörung: Psychodynamische Psychotherapie; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Generalisierte Angststörung	Psychodynamische Psychotherapie	Ila	Patienten mit einer generalisierten Angststörung sollte eine psychodynamische Psychotherapie angeboten werden, wenn sich eine KVT nicht als wirksam erwiesen hat, nicht verfügbar ist oder wenn eine diesbezügliche Präferenz des informierten Patienten besteht (B+).
	Manualisierte Therapie	Expertenkonsens	Die psychodynamische Psychotherapie soll sich an empirisch fundierten Manualen orientieren (KKP+).
	Behandlungsdauer	Expertenkonsens	Bei Patienten mit einer GAD sollte die Therapiedauer entsprechend der Krankheits-schwere, Komorbidität und psychosozialer Rahmenbedingungen individuell geplant werden (KKP+).

6.2.1.5 PDTh-basierte Internetintervention

6.2.1.5.1 PDTh-basierte Internetintervention mit minimalem Therapeutenkontakt

- In einer Studie wurde KVT-basierte Internetintervention mit einer PDTh-basierten Internetintervention und einer Warteliste verglichen. Der Therapeutenkontakt via Videokonferenz war minimal. Beide aktiven Therapieformen unterschieden sich nicht voneinander und von der Warteliste (Andersson et al., 2012b). Für einen Non-inferiority-Vergleich von KVT-basierte Internetintervention und Internet-PDTh war die Stichprobe zu klein.

Es fehlt der Nachweis, dass PDTh-basierte Internetintervention bei GAD mit minimalem Therapeutenkontakt wirksam ist.

6.2.1.6 Repetitive Magnetstimulation (rTMS)

- In einer sehr kleinen Studie war repetitive Magnetstimulation wirksamer als eine Sham-Stimulation (Dilkov et al., 2017).

6.2.1.7 Vorgehen bei Patienten, die die durch eine Psychotherapie nicht gebessert wurden

Es gibt keine Studien, die die Wirksamkeit einer Psychotherapie bei therapierefraktärer GAD überprüft haben.

6.2.2 Pharmakotherapie

6.2.2.1 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)

In zahlreichen RCTs wurde die Wirksamkeit von SSRIs bei GAD nachgewiesen:

- *Escitalopram* war Placebo überlegen (Davidson et al., 2004b; Goodman et al., 2005) In einer Studie mit älteren Patienten war Escitalopram Placebo bezüglich der kumulativen Responserate überlegen; allerdings fand sich in der ITT-Analyse keine Überlegenheit (Lenze et al., 2009). In einer Dreiarmsstudie waren Escitalopram und Paroxetin Placebo überlegen (Baldwin et al., 2006). In einer Studie war Escitalopram ebenso wirksam wie Agomelatin und besser wirksam als Placebo (Stein et al., 2014). In einem Non-inferiority-Vergleich war Agomelatin ebenso wirksam wie Escitalopram (Stein et al., 2018). In einem Referenzvergleich mit Quetiapin war Escitalopram Placebo überlegen (Merideth et al., 2012). In einem Vergleich mit Venlafaxin unterschied sich Escitalopram auf dem primären Effizienzmaß nicht von Placebo; ein Unterschied zeigte sich aber auf allen anderen Skalen (Bose et al., 2007). Eine Studie mit nicht ausreichender Teststärke zeigte Gleichwirksamkeit von Escitalopram und Bupropion (Bystritsky et al., 2008). - In einer Rückfallverhinderungsstudie über 24–76 Wochen war Escitalopram Placebo überlegen (Allgulander et al., 2006). In einer 24-Wochen-Studie waren Escitalopram und Paroxetin gleich wirksam (Bielski et al., 2005).
- *Paroxetin* war in DBPK-Studien wirksam (Pollack et al., 2001; Rickels et al., 2003). In einem Vergleich der SSRIs Paroxetin und Sertralin waren beide gleich wirksam (Ball et al., 2005). Die langfristige Wirksamkeit gegenüber Placebo zeigte sich

in einer 24-Wochen-Studie, die im Anschluss an eine 8-wöchige offene Behandlung mit Paroxetin durchgeführt wurde (Stocchi et al., 2003), außerdem einem 24-Wochen-Vergleich mit Escitalopram (Bielski et al., 2005).

- Sertralin war wirksamer als Placebo (Allgulander et al., 2004a; Brawman-Mintzer et al., 2006). In einem Vergleich der SSRIs Paroxetin und Sertralin waren beide gleich wirksam (Ball et al., 2005).

Tabelle 55. Wirksamkeit von SSRIs bei generalisierter Angststörung in randomisierten kontrollierten Studien (basierend auf dem Haupteffizienzkriterium) > wirksamer, < weniger wirksam, = gleich wirksam

Drug	Vs. placebo		vs. comparator	
Escitalopram	> placebo	(Baldwin et al., 2006; Davidson et al., 2004b; Goodman et al., 2005; Lenze et al., 2009; Merideth et al., 2012; Stein et al., 2014)*(Bose et al., 2007)** Relapse prevention study: (Allgulander et al., 2006)	= agomelatine	(Stein et al., 2014) (Stein et al., 2018)
			= bupropion***	(Bystritsky et al., 2008)
			= paroxetine	(Baldwin et al., 2006) (Bielski et al., 2005)(Langzeitstudie)
			= quetiapine	(Merideth et al., 2012)
			= venlafaxine	(Bose et al., 2007)
Paroxetine	> placebo	(Pollack et al., 2001; Rickels et al., 2003) Relapse prevention study: (Stocchi et al., 2003)	= escitalopram	(Bielski et al., 2005)(Langzeitstudie)
	= placebo	(Kasper et al., 2014)		
			= sertraline	(Ball et al., 2005)
Sertraline	> placebo	(Allgulander et al., 2004a; Brawman-Mintzer et al., 2006)	= paroxetine	(Ball et al., 2005)

- * keine Überlegenheit in der ITT-Auswertung
- ** Escitalopram unterschied sich auf dem primären Effizienzmaß nicht von Placebo (Trend; $p < 0.9$); ein Unterschied zeigte sich aber auf allen anderen Skalen
- ***keine ausreichende Teststärke für Non-inferiority-Vergleich

6.2.2.1.1 Referenzleitlinien

Tabelle 56. Generalisierte Angststörung: SSRIs. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ		Empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
WFSBP	Die SSRIs Escitalopram, Paroxetin und Sertralin sind als Mittel erster Wahl bei der GAD anzusehen (A)	1
CPA	1	First line
NICE	SSRI sind wirksam	B
RANZCP	II The SSRIs sertraline, escitalopram and paroxetine are effective in the treatment of GAD, compared with placebo.	SSRI antidepressant (together with advise about graded exposure to anxiety triggers) for those moderately severe GAD with reviewing response after 4-6 weeks
BAP	findings of systematic reviews (I (M)) and randomised placebo-controlled trials of acute treatment of patients with generalised anxiety disorder together provide substantial evidence for the efficacy of many antidepressant drugs – including SSRIs (citalopram, escitalopram, paroxetine, sertraline)	Consider an SSRI for first-line pharmacological treatment (A) Most SSRIs (citalopram, escitalopram, paroxetine, sertraline) recommended as an evidence-based acute treatment (A)
ADAC	1 (Escitalopram, Paroxetine, Sertraline) 3 (Citalopram, Fluoxetine, Paroxetine CR)	First-line agents Third-line agents
MOH	Grade A, Level 1++	First-line agent

6.2.2.1.2 Zusammenfassende Beurteilung

Empfehlung 24. Generalisierte Angststörung: SSRIs; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Generalisierte Angststörung	SSRIs	Ia (Leitlinienadaptation)	<p>Patienten mit einer generalisierten Angststörung sollen die SSRIs Paroxetin oder Escitalopram angeboten werden (A+).</p> <p>Der SSRI Sertralin ist nicht für die Behandlung der generalisierten Angststörung zugelassen.</p> <p>Patienten mit einer generalisierten Angststörung sollte Sertralin im Rahmen eines Therapieversuchs angeboten werden, wenn andere Therapien mit der Empfehlung A nicht wirksam waren oder nicht vertragen wurden (B+).</p>

Für den SSRI Sertralin ist die Wirksamkeit in klinischen Studien nachgewiesen, ohne dass eine Zulassung besteht. Wenn solche Medikamente verordnet werden (off-label-Gebrauch), sind medizinrechtliche Fragen zu beachten.

6.2.2.2 Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs)

Zwei SNRIs, Venlafaxin und Duloxetin wurden bei GAD untersucht.

- *Venlafaxin* war Placebo überlegen (Bose et al., 2007; Lenox-Smith u. Reynolds, 2003; Nimatoudis et al., 2004; Rickels et al., 2000b). In Vergleichsstudien war es Placebo überlegen und ebenso wirksam wie Duloxetin (Hartford et al., 2007; Nicolini et al., 2009) und Pregabalin (Montgomery et al., 2006). In einem Dreiarmlvergleich war nur Pregabalin, nicht aber Venlafaxin Placebo überlegen (Kasper et al., 2009). In einer weiteren Vergleichsuntersuchung war es wirksamer als Bupiron (Davidson et al., 1999); signifikante Überlegenheit fand sich aber nur für den HAM-A psychic anxiety factor, ängstliche Stimmung und Anspannung, nicht aber für den HAM-A Gesamtwert und die CGI. In einem Vergleich mit Diazepam als aktive Kontrolle war das Benzodiazepin signifikant wirksamer als Placebo, nicht aber Venlafaxin (Hackett et al., 2003). In placebokontrollierten Langzeitstudien über 6 Monate konnte die Wirkung bestätigt werden (Allgulander et al., 2001; Gelenberg et al., 2000; Lenox-Smith u. Reynolds, 2003). Auch wenn Studien keinen Unterschied zu Placebo auf den Haupteffizienzmaßen fanden, so zeigte sich doch in der überwiegenden Anzahl von Studien eine Überlegenheit gegenüber Placebo.
- Für *Duloxetin* wurde eine eigene Recherche der Leitliniengruppe durchgeführt, da das Medikament in den Referenzleitlinien noch nicht erwähnt wurde, weil die RCTs zu Duloxetin jüngeren Datums sind. Die Details zur Qualität der eingeschlossenen Studien finden sich im Abschnitt S. 8.5.2, S. 229 ff. Das Medikament war in DBPK-Studien wirksam (Koponen et al., 2007; Rynn et al., 2008) sowie in Dreiarmlvergleichen mit Venlafaxin und Placebo (Hartford et al., 2007; Nicolini et al., 2009). Ein Non-inferiority-Vergleich bestätigte die Gleichwirksamkeit von Duloxetin und Venlafaxin (Allgulander et al., 2008). In einer DBPK-Studie über 26 Wochen, die sich an eine 26-wöchige offene Behandlung anschloss, war Duloxetin wirksamer als Placebo (Davidson et al., 2008b). In einem Vergleich von Vortioxetin und Duloxetin mit Placebo war nur Duloxetin, nicht aber Vortioxetin wirksamer als Placebo (Mahableshwarkar et al., 2014a).

Tabelle 57. Wirksamkeit von SSNIs bei generalisierter Angststörung in randomisierten kontrollierten Studien (basierend auf dem Haupteffizienzkriterium) > wirksamer, < weniger wirksam, = gleich wirksam

Drug	Vs. placebo		vs. comparator	
Venlafaxine	> placebo	(Bose et al., 2007; Hartford et al., 2007; Lenox-Smith u. Reynolds, 2003; Nicolini et al., 2009; Nimatoudis et al., 2004; Rickels et al., 2000b) Longterm study: (Allgulander et al., 2001; Gelenberg et al., 2000; Lenox-Smith u. Reynolds, 2003)	= duloxetine	(Hartford et al., 2007; Nicolini et al., 2009)
	= placebo	(Kasper et al., 2009)	= pregabalin	(Montgomery et al., 2006)
			= buspirone	(Davidson et al., 1999)
Duloxetine	> placebo	(Allgulander et al., 2008; Koponen et al., 2007; Rynn et al., 2008) Relapse prevention study: (Davidson et al., 2008b)	= venlafaxine	(Hartford et al., 2007; Nicolini et al., 2009)
			> vortioxetine	(Mahableshwarkar et al., 2014a)

6.2.2.1 Referenzleitlinien

Tabelle 58. Generalisierte Angststörung: SNRIs. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ		Mittel erster Wahl
WFSBP	A	Der SNRI Venlafaxin ist als Mittel erster Wahl bei der GAD anzusehen (1) (Duloxetin war zur Zeit der Leitlinienerstellung nicht verfügbar).
CPA	1	1st line
NICE	Venlafaxin ist wirksam (Duloxetin war zur Zeit der Leitlinienerstellung nicht verfügbar).	Nur wenn Sertralin nicht wirkt, kann Venlafaxin versucht werden.
RANZCP	II The SNRIs venlafaxine and duloxetine are effective in the treatment of GAD, compared with placebo.	SNRI (together with advise about graded exposure to anxiety triggers) for those moderately severe GAD with reviewing response after 4-6 weeks
BAP	Findings of systematic reviews (I (M)) and randomised placebo-controlled trials of acute treatment of patients with generalised anxiety disorder together provide substantial evidence for the efficacy of SNRIs (duloxetine, venlafaxine)	SNRIs may be considered as alternative initial treatments if SSRIs are judged to be unsuitable (A)
ADAC	1 (duloxetine, venlafaxine XR)	First-line agents
MOH	Grade A, Level 1 ++ (venlafaxine)	First-line agent

6.2.2.2 Zusammenfassende Beurteilung

Da der SNRI Duloxetin zur Zeit der Erstellung der Leitlinien noch nicht verfügbar war, wurde eine eigene Recherche der Leitliniengruppe durchgeführt. Alle 6 placebokontrollierten Studien zeigten eine Wirksamkeit. Eine Gleichwirksamkeit mit dem Referenzpräparat Venlafaxin konnte durch einen ausreichend gepowerten Non-Inferiority-Vergleich gezeigt werden. Somit ergibt sich nach den verwendeten Kriterien ein Evidenzgrad Ia.

Empfehlung 25. Generalisierte Angststörung: SNRIs (Venlafaxin, Duloxetin); geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Generalisierte Angststörung	SNRIs (Venlafaxin, Duloxetin)	Venlafaxin: Ia (Leitlinienadaptation) Duloxetin: Ia (eigene systematische Recherche)	Patienten mit einer generalisierten Angststörung sollen der SNRI Venlafaxin angeboten werden (A+). Patienten mit einer generalisierten Angststörung soll der SNRI Duloxetin angeboten werden (A+).

6.2.2.3 Pregabalin

Pregabalin war in DBPK-Studien wirksam (Pohl et al., 2005). Das Medikament wurde in Dreiarmsstudien mit Placebo, Lorazepam (Feltner et al., 2003; Pande et al., 2003), Alprazolam (Rickels et al., 2005) und Venlafaxin (Montgomery et al., 2006) verglichen. Pregabalin war ebenso wirksam wie die etablierten Medikamente. Die Wirkung setzte signifikant früher ein als bei Venlafaxin. In einem Dreiarmsvergleich war nur Pregabalin, nicht aber Venlafaxin Placebo überlegen (Kasper et al., 2009). Eine DBPK-Studie bewertete Pregabalin bei älteren GAD-Patienten (≥ 65) und zeigte eine gute Wirkung und Verträglichkeit (Montgomery et al., 2008).

In einer Rückfallverhütungsstudie wurde Pregabalin 8 Wochen offen gegeben; dann wurden die Patienten zu Pregabalin oder Placebo für 24 Wochen randomisiert (Feltner et al., 2008). Obwohl die Studie frühzeitig abgebrochen wurde, konnte die Studie ausgewertet werden. Die Patienten hatten unter Pregabalin signifikant geringere Rückfallraten als die Placebo-Gruppe.

6.2.2.3.1 Referenzleitlinien

Tabelle 59. Generalisierte Angststörung: Pregabalin. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	(Zur Zeit der Leitlinienerstellung nicht verfügbar)	
WFSBP	A	1
CPA	1	Pregabalin is presently a second-line choice because there is little clinical experience with its use in Canada
NICE	Nicht erwähnt (zurzeit der Leitlinienerstellung waren nicht alle Studien verfügbar)	
RANZCP	I Pregabalin is effective in the treatment of GAD, compared with placebo.	Pregabalin is not registered in Australia or New Zealand for the treatment of GAD. Dropout rates are high due to common adverse events
BAP	efficacy in placebo-controlled acute treatment studies include pregabalin (I (M))	recommended as an evidence-based acute treatment (A) Pregabalin may be considered as alternative initial treatments if SSRIs are judged to be unsuitable (A) Higher daily doses of pregabalin may be associated with greater response rates (A)
ADAC	1	First-line agent
MOH	Grade B, Level 2++	Pregabalin may be prescribed for patients with GAD as it has anxiolytic effects which may be more rapid acting. Due caution must be exercised when prescribing to patients who are at risk of abusing substances.

6.2.2.3.2 Zusammenfassende Beurteilung

Trotz guter Evidenz für die Wirksamkeit von Pregabalin erhält das Medikament wegen der häufigen unerwünschten Wirkungen wie Somnolenz und Benommenheit u.a. sowie Fallberichten über Missbrauch (Abschnitt 8.9, S. 277) vor allem bei polytoxikomanen Patienten nur eine „sollte“ (B+)-Empfehlung.

Empfehlung 26. Generalisierte Angststörung: Pregabalin; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Generalisierte Angststörung	Pregabalin	Ia (Leitlinienadaptation)	Patienten mit einer generalisierten Angststörung sollte Pregabalin angeboten werden (B+).

6.2.2.4 Buspiron

Der 5-HT_{1A}-Agonist *Buspiron* war Placebo in einigen Studien überlegen (Davidson et al., 1999; Enkelmann, 1991; Goldberg u. Finnerty, 1982; Laakmann et al., 1998; Pecknold et al., 1989; Pollack et al., 1997; Sramek et al., 1996) und ebenso wirksam wie Benzodiazepine (Caccia, 1998; Feighner et al., 1982; Goldberg u. Finnerty, 1982; Jacobson et al., 1985; Rickels et al., 1982; Ross u. Matas, 1987; Strand et al., 1990)(nicht alle dieser Studien hatten eine ausreichende Teststärke für einen non-inferiority-Vergleich). Es war aber weniger wirksam als Venlafaxin (Davidson et al., 1999) und Lorazepam (Laakmann et al., 1998). In einer Studie war es Placebo nicht überlegen (Lader u. Scotto, 1998). Eine Langzeitstudie (24 Wochen) verglich Buspiron mit Abecarnil, eine Substanz, die es nicht zur Marktreife geschafft hat (Pollack et al., 1997).

6.2.2.4.1 Referenzleitlinien

Tabelle 60. Generalisierte Angststörung: Buspiron. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ		Empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
WFSBP	Medikament 2. Wahl. Ergebnisse mit Buspiron waren inkonsistent (D)	4
CPA	Buspirone was more effective than placebo and as effective as benzodiazepines in several RCTs. It appears to be less effective than venlafaxine XR or hydroxyzine. Some evidence suggests that buspirone may have less efficacy in patients who have previously used benzodiazepines (1)	2nd line: Limited effectiveness in clinical practice relegates buspirone to use as a second line agent
NICE	Nicht erwähnt	
RANZCP	II	Limited effectiveness in clinical practice Should only be considered in patients who fail to respond to first-line agents
BAP	efficacy in placebo-controlled acute treatment studies include buspirone (I (M))	recommended as an evidence-based acute treatment (A)
ADAC	1	Second-line agent due to limited effectiveness in clinical practice
MOH	Nicht erwähnt	-

6.2.2.4.2 Zusammenfassende Beurteilung

Wegen der als im Vergleich zu anderen Medikamenten geringer eingeschätzten Wirkung erhält das Medikamente eine "kann" (0)-Empfehlung.

Empfehlung 27. Generalisierte Angststörung: Buspiron; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Generalisierte Angststörung	Buspiron	Ib (Leitlinienadaptation)	Patienten mit einer generalisierten Angststörung kann Buspiron angeboten werden, wenn Therapien der Empfehlungskategorien A oder B unwirksam waren oder nicht vertragen wurden (0).

6.2.2.5 Antihistamin Hydroxyzin

Zur Behandlung von akuten Angstzuständen werden gelegentlich Antihistaminika eingesetzt. Unter den Antihistaminika ist nur Hydroxyzin untersucht.

Die Wirksamkeit von *Hydroxyzin* wurde in einer DBPK-Studie gezeigt (Darcis et al., 1995; Ferreri et al., 1994). In einem Referenzvergleich war Hydroxyzin Placebo überlegen, während Buspiron Placebo nicht überlegen war (Lader u. Scotto, 1998). In einer Dreiarmsstudie über 3 Monate wurde Hydroxyzin mit Placebo und dem Benzodiazepin Bromazepam verglichen (Llorca et al., 2002). Die Wirksamkeit von Hydroxyzin wurde bestätigt, wobei keine Unterschiede zwischen den aktiven Medikamenten gefunden wurden.

Allerdings fehlen Rückfallverhinderungsstudien über Zeiträume von 6–12 Monaten.

Hydroxyzin hat sich in der Routinebehandlung der generalisierten Angststörung nicht durchgesetzt.

6.2.2.5.1 Referenzleitlinien

Tabelle 61. Generalisierte Angststörung: Hydroxyzin. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Studien mit Hydroxyzin lagen bei Leitlinienerstellung noch nicht vor	-
WFSBP	A	2
CPA	1	3rd line: clinical experience in treating GAD with this agent is limited
NICE	Nicht erwähnt	
RANZCP	II Effectiveness superior to placebo and similar to benzodiazepines and buspirone in patients with GAD	Currently unavailable in Australia and New Zealand and is not recommended for physicians practising in these countries

BAP	efficacy in placebo-controlled acute treatment studies include hydroxyzine (I (M))	Recommended as an evidence-based acute treatment (A)
ADAC	1	Second-line agent; limited clinical experience
MOH	Grade C, Level 2+	Recommended as adjunctive treatment together with other anxiolytic agents

6.2.2.5.2 Zusammenfassende Beurteilung

Das Medikament ist aus Sicht der Leitliniengruppe für die Praxis nicht relevant.

6.2.2.6 Opipramol

Opipramol, ein Anxiolytikum, das chemisch den trizyklischen Antidepressiva ähnelt, war in einer Dreiarmsstudie wirksamer als Placebo und ebenso wirksam wie Alprazolam (Möller et al., 2001). Langzeitstudien fehlen.

6.2.2.6.1 Referenzleitlinien

Tabelle 62. GAD: Opipramol. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Wenn andere Standardtherapien versagt haben, kann Opipramol eingesetzt werden (keine Evidenzgraduierung)	
BAP	Opipramol nach Studie wirksam, aber in UK nicht verfügbar (Ib)	-
WFSBP	Studienlage nicht ausreichend (B)	Medikament 2. Wahl (3)
CPA	Nicht erwähnt; Opipramol nicht verfügbar	
NICE	Nicht erwähnt; Opipramol nicht verfügbar	
RANZCP	Nicht erwähnt	-
BAP	findings of systematic reviews (I (M)) and randomised placebo-controlled trials of acute treatment of patients with generalised anxiety disorder together provide substantial evidence for the efficacy of opipramol	Keine Empfehlung
ADAC	Nicht erwähnt	-
MOH	Nicht erwähnt	-

6.2.2.6.2 Zusammenfassende Beurteilung

Empfehlung 28. Generalisierte Angststörung: Opipramol; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Generalisierte Angststörung	Opipramol	Ib (Leitlinienadaptation)	Patienten mit einer generalisierten Angststörung kann Opipramol angeboten werden, wenn Therapien der Empfehlungskategorien A oder B unwirksam waren oder nicht vertragen wurden (0+).

6.2.2.7 Trizyklische Antidepressiva (TZAs)

Imipramin war Placebo überlegen und ebenso wirksam wie Vergleichssubstanzen (Hoehn-Saric et al., 1988; Rickels et al., 1993).

6.2.2.7.1 Referenzleitlinien

Tabelle 63. Generalisierte Angststörung: TZA. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien.

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ		Empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
WFSBP	A	Imipramin 2. Wahl, da es mehr unerwünschte Wirkungen verursacht als SSRIs/SNRIs (2)
CPA	1	2nd line
NICE	Nicht erwähnt	-

RANZCP	II	Associated with serious adverse effects and potential toxicity in overdose Should only be considered in patients who fail to respond to first-line agents
BAP	findings of systematic reviews (I (M)) and randomised placebo-controlled trials of acute treatment of patients with generalised anxiety disorder together provide substantial evidence for the efficacy of imipramine.	Recommended as an evidence-based acute treatment (A)
ADAC	1	Second-line agent; side effects and potential toxicity in overdose
MOH	Grade A, Level 1+	Second-line agent; Possibility of poor tolerability and the danger of fatal overdose

6.2.2.7.2 Zusammenfassende Beurteilung

Für Imipramin ist die Wirksamkeit in klinischen Studien nachgewiesen, ohne dass eine Zulassung besteht. Wenn solche Medikamente verordnet werden (off-label-Gebrauch), sind medizinrechtliche Fragen zu beachten.

Empfehlung 29. Generalisierte Angststörung: Trizyklisches Antidepressivum Imipramin; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Generalisierte Angststörung	Trizyklisches Antidepressivum Imipramin	Ib (Leitliniendaptation)	Das TZA Imipramin ist nicht für die Behandlung der generalisierten Angststörung zugelassen. Patienten mit einer generalisierten Angststörung sollte Imipramin im Rahmen eines Therapieversuchs angeboten werden, wenn andere Therapien mit der Empfehlung A nicht wirksam waren oder nicht vertragen wurden (B+).

6.2.2.8 Quetiapin

Das atypische Antipsychotikum *Quetiapin* wird in der Regel bei schizophrenen Patienten verwendet, und zwar in Dosierungen zwischen 150 und 800 mg/d (Falkai et al., 2005). Zur Behandlung der GAD reichen nach den vorliegenden Studien Dosen von 50–300 mg/Tag aus.

- In einer DBPK-Studie bei Patienten mit GAD war Quetiapin besser wirksam als Placebo (Khan et al., 2011). Die Wirkung setzt bereits ab der ersten Woche ein.
- In Referenzvergleichen mit Paroxetin (Bandelow et al., 2010) und Escitalopram (Merideth et al., 2012) war Quetiapin jeweils Placebo überlegen, wie auch die Referenzmedikamente (Bandelow et al., 2010). Die Wirkung setzte bereits ab dem 4. Behandlungstag ein, im Gegensatz zu SSRIs.
- In einer placebokontrollierten Studie bei älteren Patienten war das Medikament ebenfalls wirksam, bei akzeptabler Tolerabilität (Mezhebovsky et al., 2013).
- In einer Rückfallverhütungsstudie wurden Patienten zunächst offen mit Quetiapin behandelt; die Responder wurden dann zu Quetiapin oder Placebo randomisiert. Die Rückfälle waren unter Placebo signifikant häufiger (Katzman et al., 2011).
- Bei Patienten, die nicht oder nur teilweise auf eine SSRI-Behandlung ansprachen, war Quetiapin in einer kleinen offenen Studie besser wirksam als Placebo (Altamura et al., 2011).

Quetiapin ist für die Behandlung der generalisierten Angststörung in Europa nicht zugelassen. Es kommt daher nur für die Behandlung von Patienten infrage, bei denen Standardtherapien nicht wirksam waren oder nicht vertragen wurden.

6.2.2.8.1 Referenzleitlinien

Tabelle 64. Generalisierte Angststörung: Quetiapin. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Studien mit Quetiapin lagen bei Leitlinienerstellung noch nicht vor	-
WFSBP	Positive Ergebnisse mit Quetiapin; Ergebnisse noch vorläufig (A)	1

CPA	Studien mit Quetiapin lagen bei Leitlinienerstellung noch nicht vor	-
NICE	Studien mit Quetiapin lagen bei Leitlinienerstellung noch nicht vor	
RANZCP	I	The use of quetiapine must be balanced against the risk of metabolic syndrome (weight gain), prolonged QTc syndrome, high dropout due to adverse effects (sedation, extrapyramidal side effects) and is not recommended for patients with GAD until more rigorous studies on the longterm safety and efficacy of this agent are available
BAP	efficacy in placebo-controlled acute treatment studies include quetiapine	recommended as an evidence-based acute treatment (A)
ADAC	1 (Quetiapine XR) 1 (Adjunctive Quetiapine)	Second-line agent. Quetiapine was associated with more weight gain and sedation, and higher dropout rates due to adverse events compared with placebo or antidepressants (115,116). Due to tolerability and long-term safety concerns with atypical antipsychotics, this treatment is recommended as a second-line option for patients who cannot be provided antidepressants or benzodiazepines. Similarly, data on adjunctive quetiapine have been inconsistent (Level 1, conflicting) (565,604,605), with one RCT being negative (565), while another, unblinded RCT showed some, but limited benefits.
MOH	Grade C, Level 2+	Recommended as adjunctive treatment together with other anxiolytic agents

6.2.2.8.2 Zusammenfassende Beurteilung

Quetiapin ist in Deutschland nicht für die Behandlung der GAD zugelassen. Trotz guter Datenlage hinsichtlich der Wirksamkeit kann das Medikament wegen seines Nebenwirkungsprofils (metabolisches Syndrom u.a. unerwünschte Wirkungen) nur im Rahmen eines Therapieversuchs Patienten mit einer generalisierten Angststörung angeboten werden, wenn Therapien der Empfehlungskategorien A oder B unwirksam waren oder nicht vertragen wurden.

Empfehlung 30. Generalisierte Angststörung: Quetiapin; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Generalisierte Angststörung	Quetiapin	Expertenkonsens	Quetiapin ist in Deutschland nicht für die Behandlung der generalisierten Angststörung zugelassen. Wenn Therapien der Empfehlungskategorien A oder B unwirksam waren oder nicht vertragen wurden, kann Quetiapin im Rahmen eines Therapieversuchs Patienten mit einer generalisierten Angststörung angeboten werden (KKP+).

6.2.2.9 Benzodiazepine

Einige Benzodiazepine wurden bei GAD untersucht.

- *Alprazolam* war Placebo überlegen und ebenso wirksam wie Vergleichssubstanzen (Castillo et al., 1987; Cohn u. Wilcox, 1984; Elie u. Lamontagne, 1984; Enkelmann, 1991; Hoehn-Saric et al., 1988; Lydiard et al., 1997; Möller et al., 2001).
- *Diazepam* war in DBPK-Studien (Ansseau et al., 1991; Boyer u. Feighner, 1993; Fontaine et al., 1983; Pecknold et al., 1989; Rickels et al., 2000a; Rickels et al., 1993; Rickels et al., 1997) und Referenzvergleichen wirksam (Elie u. Lamontagne, 1984; Feighner et al., 1982; Jacobson et al., 1985; Rickels et al., 2005; Ross u. Matas, 1987). In einer Studie war es Placebo überlegen, aber Bromazepam unterlegen (Fontaine et al., 1983).
- *Lorazepam* war Placebo in 3 Studien überlegen (Feltner et al., 2003; Fontaine et al., 1986; Fresquet et al., 2000; Pande et al., 2003) und ebenso wirksam wie Alprazolam (Cohn u. Wilcox, 1984).
- *Bromazepam* war ebenso wirksam wie Hydroxyzin (Llorca et al., 2002) und Lorazepam (Fontaine et al., 1986) und besser wirksam als Diazepam (Fontaine et al., 1983).

– Clobazam war Placebo überlegen (Castillo et al., 1987).

6.2.2.9.1 Referenzleitlinien

Tabelle 65. Generalisierte Angststörung: Benzodiazepine. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien.

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ		Gerechtfertigt, wenn andere Behandlungen nicht wirksam waren oder aufgrund von unerwünschten Wirkungen nicht vertragen wurden. Auch zur Überbrückung der Zeit bis zum Wirkungseintritt der Antidepressiva oder bei kurzen Belastungen
WFSBP	A	In treatment-resistant cases, benzodiazepines (alprazolam, diazepam) may be used when the patient does not have a history of dependency. Also, they can be combined with antidepressants in the first couple of weeks of treatment before the onset of efficacy of the antidepressants.
CPA	Alprazolam, bromazepam, lorazepam and diazepam have demonstrated efficacy (1). Despite rapid initial relief of anxiety symptoms, evidence suggests that the effects of benzodiazepines may not be significantly different from those of placebo after 4 to 6 weeks of treatment	2nd line: Because of side effects (sedation and potential for cognitive impairment and ataxia, particularly in the elderly) and dependence and withdrawal issues, benzodiazepines are generally recommended only for short-term use. To stay well, however, some patients will require long-term adjunctive treatment with benzodiazepines
NICE		Nur kurzzeitig bei Krisen anwenden
RANZCP	I There is evidence from meta-analyses that benzodiazepines are efficacious in the short-term reduction of anxiety symptoms (Martin et al., 2007; Offidani et al., 2013) The efficacy of benzodiazepines as a long-term pharmacotherapy strategy in GAD has not been examined.	Benzodiazepines should be avoided for long-term management of GAD and should be restricted to short-term regular (not PRN) use. Benzodiazepines are relatively ineffective against cognitive anxiety symptoms and ineffective against depression and are associated with extensive adverse effects including risk of falls, cognitive impairment, impaired driving and physical dependence and withdrawal. Nicht empfohlen.
BAP	Efficacy in placebo-controlled acute treatment studies include some benzodiazepines (alprazolam, diazepam, lorazepam) (I (M))	some benzodiazepines (alprazolam, diazepam, lorazepam) recommended as an evidence-based acute treatment (A)
ADAC	1 (Alprazolam, Bromazepam, Diazepam, Lorazepam)	Second-line agents; recommended for short-term use, because of side effects, dependence, withdrawal issues
MOH	Grade B, Level 1+	Should not be used for longterm treatment

6.2.2.9.2 Zusammenfassende Beurteilung

Trotz nachgewiesener Wirkung werden die Medikamente wegen ihrer unerwünschten Wirkungen, insbesondere dem Abhängigkeitspotenzial, nicht zur Angstbehandlung empfohlen. In Ausnahmefällen (z.B. schwere kardiale Erkrankungen, Kontraindikationen für Standardmedikamente, Suizidalität u.a.) können Benzodiazepine unter sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung angewendet werden.

Empfehlung 31. Generalisierte Angststörung: Benzodiazepine; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Generalisierte Angststörung	Benzodiazepine	Ia (Leitlinienadaptation)	Patienten mit einer generalisierten Angststörung sollen Benzodiazepine nicht angeboten werden (A-).

6.2.2.10 Andere Medikamente

6.2.2.10.1 Agomelatin

Tabelle 66. Generalisierte Angststörung: Agomelatin. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinien	Evidenzgrad	Empfehlung
RANZCP	II	Agomelatine is not registered in Australia for the treatment of GAD. It is not available in New Zealand.

	Short-term studies show agomelatine is effective in the treatment of GAD, compared with placebo.	
BAP	findings of systematic reviews (I (M)) and randomised placebo-controlled trials of acute treatment of patients with generalised anxiety disorder together provide substantial evidence for the efficacy of agomelatine	Recommended as an evidence-based acute treatment (A)
ADAC	1	First-line agent; More effective than placebo, as effective as escitalopram.
MOH	Nicht erwähnt	-

Agomelatin, ein Antidepressivum, ist ein Melatoninagonist und 5-HT_{2C}-Antagonist. In 2 Studien war Agomelatin Placebo überlegen (Stein et al., 2017; Stein et al., 2008). Eine Rückfallverhinderungsstudie zeigte Überlegenheit gegenüber Placebo (Stein et al., 2012). In einer Studie war Agomelatin ebenso wirksam wie Escitalopram und besser wirksam als Placebo (Stein et al., 2014). In einem Non-inferiority-Vergleich war Agomelatin ebenso wirksam wie Escitalopram (Stein et al., 2018). Das Medikament ist nur für die Behandlung von Depressionen, nicht aber für die generalisierte Angststörung zugelassen.

6.2.2.10.2 Vilazodon

Vilazodon, ein Antidepressivum mit SSRI- und partiellen 5-HT_{1A}-agonistischen Eigenschaften war in 3 Studien bei GAD wirksamer als Placebo (Durgam et al., 2016; Gommoll et al., 2015a; Gommoll et al., 2015b). Das Medikament ist nur in den USA erhältlich.

6.2.2.10.3 Vortioxetin

Vortioxetin ist eine Antidepressivum mit serotonergen und anderen Rezeptorprofilen. Eine Doppelblindstudie zeigte einen signifikanten Unterschied zu Placebo (Bidzan et al., 2012). In Doppelblindstudien zeigte sich kein Unterschied zu Placebo (Mahableshwarkar et al., 2014b; Rothschild et al., 2012). In einem Vergleich von Vortioxetin und Duloxetin mit Placebo war nur Duloxetin, nicht aber Vortioxetin wirksamer als Placebo (Mahableshwarkar et al., 2014a). In einer Langzeitstudie über 24 Wochen war Vortioxetin Placebo überlegen (Christensen et al., 2019). Das Medikament ist zugelassen, wurde aber in Deutschland vom Markt genommen.

6.2.2.10.4 Weitere Medikamente

- *Valproat* war in einer DBPK-Studie wirksam (Aliyev u. Aliyev, 2008).
- In einer kleinen DBPK-Studie zeigte *Bupropion* gleiche Wirksamkeit wie Escitalopram (Bystritsky et al., 2008). Allerdings reichte die Teststärke nicht für einen Non-inferiority-Vergleich.
- *Tiagabin*, ein Antikonvulsivum aus der Gruppe der selektiven GABA-Wiederaufnahmehemmer, war in DBPK-Studien nicht besser wirksam als Placebo (Pollack et al., 2005; Pollack et al., 2008).
- *Propranolol* zeigte keine ausreichende Wirkung bei GAD (Meibach et al., 1987).

6.2.2.11 Homöopathische Präparate

- In der einzigen DBPK-Studie mit einem homöopathischen Präparat fand sich kein Unterschied zu Placebo (Bonne et al., 2003).

6.2.2.12 Pflanzliche Präparate

6.2.2.12.1 Lavendelölextrakt („Silexan®“)¹

- In einer Studie wurden der *Lavendelölextrakt Silexan* 80 mg/Tag (n= 36 Patienten), und *Lorazepam* als Einmalgabe 0,5 mg/Tag (n=33 Patienten) verglichen (Woelk u. Schlafke, 2010). Es zeigte sich kein Unterschied in der Wirkung. Die Stichprobengröße war allerdings zu klein für einen Non-Inferiority-Vergleich. Lorazepam hat zudem eine relativ kurze Halbwertszeit, wurde aber in der Studie nur einmal täglich (statt dreimal täglich) gegeben, so dass die Wirksamkeit des Vergleichspräparats möglicherweise eingeschränkt war.
- Der Lavendelölextrakt Silexan war in einer Studie in den Dosierungen 80 und 160 mg/Tag wirksamer als Placebo. Paroxetin 20 mg/Tag war nicht wirksamer also Placebo (Kasper et al., 2014).

¹ Prinzipiell werden in der Leitlinie keine Handelsnamen genannt; da aber die hier aufgeführten Studienergebnisse nur für den Lavendelölextrakt Silexan® gelten und nicht für alle anderen Lavendelölextrakte, wird hier ausnahmsweise der Handelsname des Extrakts (nicht des Medikaments) genannt

Tabelle 67. Generalisierte Angststörung: Lavendelölextrakt Silexan. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien.

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Nicht erwähnt	
WFSBP	Nicht erwähnt	
CPA	Nicht erwähnt	
NICE	Nicht erwähnt	
RANZCP	Nicht erwähnt	
BAP	Nicht erwähnt	
ADAC	Nicht erwähnt	
MOH	Nicht erwähnt	

6.2.2.12.1.2 Zusammenfassende Beurteilung

Die Studie von (Woelk u. Schlafke, 2010) kann aus den o.g. Gründen nicht zur Wirksamkeitsbeurteilung herangezogen werden. Somit bleibt eine Studie (Kasper et al., 2014), die eine Wirkung bei generalisierter Angststörung zeigte. Es fehlen Studien zur Langzeitbehandlung bzw. Rezidivprophylaxe. Solche Studien werden von der EMA für die europäische Zulassung von Angstmedikamenten gefordert. Der Lavendelölextrakt Silexan® hat keine EMA-Zulassung für Angststörungen. In Deutschland hat der Lavendelölextrakt keine Zulassung für ICD-10-definierte Angststörungen, sondern für „Unruhezustände bei ängstlicher Verstimmung“. Es ist rezeptfrei erhältlich. Es fehlen belastbare Theorien zum Wirkmechanismus. Referenzleitlinien haben den Lavendelölextrakt nicht geprüft. Obwohl wegen des Vorliegens einer placebokontrollierten Studie ein Evidenzgrad 1b vorliegt, erlaubt die aktuelle Datenlage aus Sicht der Leitliniengruppe keine Empfehlung des Lavendelölextrakts Silexan® zur Behandlung einer generalisierten Angststörung.

Für andere Lavendelölextrakte als Silexan® können keine Aussagen gemacht werden.

6.2.2.12.2 Kamillenextrakt

- In einer Studie war Kamillenextrakt bei GAD geringfügig wirksamer als Placebo (Amsterdam et al., 2009). Allerdings erfüllte die Studie nicht die Leitlinienkriterien (nur leichtkranke Patienten eingeschlossen, HAMA-Scores bei Baseline ca. 15, entspricht einer leichten Störung).
- In einer Nachfolgestudie zur Rückfallprevention, ebenfalls mit leicht kranken Patienten HAMA-Scores bei Baseline ca. 15), wurden Patienten zunächst offen mit Kamillenextrakt behandelt; die Responder wurden dann zu Placebo oder Kamillenextrakt randomisiert (Mao et al., 2016). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Placebo und Kamillenextrakt.

6.2.2.12.3 Galphimine-Extrakt

In einer Studie ohne Placebokontrolle war ein Galphimin-Extrakt ebenso wirksam wie Alprazolam (Romero-Cerecero et al., 2019).

6.2.2.12.4 Kava Kava

In einer Studie war eine Kava-Extrakt wirksamer als Placebo (Sarris et al., 2013). Wegen Bedenken hinsichtlich möglicher Hepatotoxizität sind allerdings Kava-Extrakte in Europe, Großbritannien und Kanada nicht mehr erlaubt.

6.2.2.12.5 L-Theanin

L-Theanin ist eine aus Tee extrahierte Aminosäure. Eine Studie fand keinen Effekt einer zusätzlichen Gabe von L-Theanin zu einer antidepressiven Medikation bei GAD gegenüber Placebo (Sarris et al., 2019).

6.2.2.13 Vergleich zwischen den Medikamenten

In einer Metaanalyse wurden die Effektstärken der Medikamentengruppen untereinander verglichen. Die beste Effektstärke fand sich für Pregabalin, gefolgt von Antihistaminika, SNRI, Benzodiazepinen, SSRIs, Azapironen und komplementäre/alternative Verfahren (Hidalgo et al., 2007). Eine weitere Metaanalyse beschäftigte sich vor allem mit Benzodiazepinen und Buspiron, da zum Zeitpunkt der Erstellung die heute empfohlenen Medikamente noch nicht ausreichend untersucht worden waren (Mitte et al., 2005).

6.2.2.14 Langzeit- und Rückfallverhinderungsstudien

Die GAD ist in der Regel eine chronische Störung und erfordert eine langfristige Behandlung. Nach den oben genannten Studien waren Escitalopram, Paroxetin, Venlafaxin, Duloxetin und Pregabalin in der Langzeit-Rückfallprophylaxe wirksamer als Placebo. Eine Metaanalyse zur antidepressiven Behandlung fand robuste Behandlungseffekte (Donovan et al., 2010). Aus diesen Studien geht hervor, dass die Behandlung nach Eintreten der Remission noch 6–12 Monate fortgeführt werden

sollte (Ia/A), obwohl eine optimale Therapiedauer nicht identifiziert werden kann. Die Dauer kann verlängert werden, wenn ein Absetzversuch zu einem Wiederauftreten der Angstsymptomatik führt, wenn der Krankheitsverlauf besonders schwer war oder wenn sich aus der Anamnese des Patienten Hinweise auf eine lange Behandlungsnotwendigkeit ergeben.

6.2.2.15 Empfehlungen zur Dauer einer Pharmakotherapie

6.2.2.15.1 Referenzleitlinien

Tabelle 68. Generalisierte Angststörung: Behandlungsdauer bei der Pharmakotherapie. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinien	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	k.A.	12 Monate oder länger
WFSBP	Zahlreiche Rückfallverhinderungsstudien zeigen Notwendigkeit der Behandlung über 6-24 Monate	12–24 Monate
CPA	k.A.	12–24 Monate
RANZCP	k.A.	12 Monate oder länger
BAP	k.A.	Continue drug treatment for at least 6 months in patients who have responded to treatment (A); use an approach that is known to be efficacious in preventing relapse (S) Monitor effectiveness and acceptability regularly over the course of treatment (S); When stopping treatment, reduce the dose gradually over an extended period to avoid discontinuation and rebound symptoms (A); in the absence of evidence a minimum of three months is recommended for this taper period (D)
ADAC	k.A.	Mindestens 12-24 Monate
MH	Grade A, Level 1+	At least 32 weeks, as high relapse rates were reported after discontinuing medications

6.2.2.15.1 Zusammenfassende Beurteilung

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Rückfallverhinderungsstudien und der Empfehlungen anderer Leitlinien ergibt sich die folgende Bewertung.

Empfehlung 32. Generalisierte Angststörung: Dauer der medikamentösen Behandlung; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Thema	Evidenzgrad	Empfehlung
Generalisierte Angststörung	Dauer der medikamentösen Behandlung	Expertenkonsens	Bei Patienten mit einer generalisierter Angststörung soll nach Eintreten der Remission eine Pharmakotherapie noch 6–12 Monate fortgeführt werden (KKP+).
		Expertenkonsens	Die Dauer kann verlängert werden, wenn ein Absetzversuch zu einem Wiederauftreten der Angstsymptomatik führt, wenn der Krankheitsverlauf besonders schwer war oder wenn sich aus der Anamnese des Patienten Hinweise auf eine lange Behandlungsnotwendigkeit ergeben (KKP+).
		Expertenkonsens	Die Behandlung mit SSRIs und SNRIs soll in der Erhaltungstherapie in der gleichen Dosis fortgeführt werden, die in der Akuttherapie erfolgreich war (KKP+).

6.2.2.16 Vorgehen bei Patienten, die durch eine medikamentöse Standardtherapie nicht gebessert wurden

Einige wenige Studien untersuchten die Wirkung atypischer Antipsychotika als Augmentationstherapie bei Patienten, die sich durch medikamentöse Standardtherapien nicht gebessert haben.

- In einer DBPK-Studie mit therapieresistenter GAD führte die zusätzliche Gabe von *Risperidon* zu der anxiolytischen Medikation zu signifikanter Besserung (Brawman-Mintzer et al., 2005)
- Bei Patienten, die auf eine Monotherapie mit Fluoxetin nicht ausreichend gebessert wurden, war die Augmentation mit *Olanzapin* einer zusätzlichen Gabe von Placebo überlegen (Pollack et al., 2006).
- In einer Studie war Pregabalin als add-on-Therapie bei Patienten mit Non-Response auf SSRIs/SNRIs wirksamer als Placebo (Rickels et al., 2012).
- Eine Studie mit kleiner Stichprobe zeigte keinen Effekt einer zusätzlichen Gabe von *Quetiapin* zu einer Paroxetin-Medikation bei therapieresistenten Patienten (Simon et al., 2008).
- In einer Studie mit kleiner Stichprobe wurden therapiererefraktäre Patienten mit *Ziprasidon* oder Placebo behandelt; es zeigte sich kein Unterschied (Lohoff et al., 2010).
- In einer weiteren Studie war eine add-on-Therapie mit *Risperidon* nicht wirksamer (Pandina et al., 2007)

Nach einer systematischen Übersicht kontrollierter Studien war die Datenlage für Pregabalin am robustesten (Samuel et al., 2011).

Einige Medikamente wurden in offenen Studien untersucht (Tabelle 8) (siehe auch Bandelow et al. (2008; Samuel et al., 2011).

Es gibt keine Studien, die die Wirksamkeit einer Psychotherapie bei Patienten, die auf eine medikamentöse Therapie nicht ausreichend ansprechen, überprüft haben. Es erscheint aber nach klinischer Erfahrung sinnvoll, einen Versuch mit einer evidenzbasierten Psychotherapie durchzuführen.

6.2.2.17 Behandlung von älteren Patienten

Die meisten RCTs wurden mit Patienten im Alter von 18–65 durchgeführt. Die folgenden Studien beschäftigten sich mit älteren Patienten:

- Eine DBPK-Studie bewertete Pregabalin bei älteren GAD-Patienten (≥ 65) und zeigte eine gute Wirkung und Verträglichkeit (Montgomery et al., 2008).
- In einer placebokontrollierten Studie bei älteren Patienten war Quetiapin wirksam (Mezhebovsky et al., 2013).
- In einer Studie war Duloxetin Placebo überlegen (Alaka et al., 2014).
- In einer Studie mit älteren Patienten war Escitalopram Placebo bezüglich der kumulativen Responserate überlegen; allerdings fand sich in der ITT-Analyse keine Überlegenheit (Lenze et al., 2009).
- In einer kleinen Studie mit älteren Patienten war Citalopram Placebo überlegen; allerdings erfüllte die Studie nicht die Kriterien dieser Leitlinie, da nicht alle Patienten eine GAD hatten (Lenze et al., 2005).
- In einer *post-hoc*-Analyse der älteren Patienten aus 4 GAD-Studien erwies sich Duloxetin als effektiv (Davidson et al., 2008a).
- In einer *post-hoc*-Analyse der älteren Patienten aus 5 GAD-Studien war Venlafaxin hinsichtlich der CGI-Response-Rate signifikant wirksamer als Placebo, aber nicht auf allen primären Effizienzmaßen (Katz et al., 2002).

Eine Studie fand bei älteren Patienten mit verschiedenen Angststörungen einen Unterschied zwischen Sertralin und einer Warteliste, nicht aber zwischen KVT und Warteliste (Schuurmans et al., 2006). Die Studie wurde nicht in die Analyse miteinbezogen, da verschiedenen Angststörungen untersucht wurden und die Stichprobe eingeschränkt war (ältere Patienten).

6.2.3 Vergleich von Psycho- und Pharmakotherapie und Kombinationen

Es wurde eine gesonderte Recherche durchgeführt. Die Qualitätsanalyse der Studien findet sich im Anhang Abschnitt (8.5, S. 194ff). Es liegen keine Studien vor, die in dieser Leitlinie mit dem Empfehlungsgrad A empfohlene Medikamente mit Psychotherapie vergleichen.

6.2.3.1 Wirkt Psychotherapie besser oder schlechter als Medikamente?

Zwei Studien untersuchten diese Fragestellung:

- Eine Studie verglich KVT, „Anxiety Management“ (eine relaxationsorientierte Therapie), Benzodiazepine und Warteliste. Alle 3 aktiven Bedingungen waren effektiver als die Warteliste, aber unterschieden sich nicht untereinander (Lindsay et al., 1987). Die Studie war mit 4x10 Patienten nicht teststark genug, um Unterschiede zu entdecken.

- Eine Studie verglich Diazepam, Placebo, KVT, KVT + Diazepam und KVT + Placebo (Power et al., 1990). Es wurde kein Haupteffektivitätskriterium genannt: es wurden 6 verschiedene Vergleiche durchgeführt, die einer Bonferroni-Korrektur z.T. nicht standhalten würden. KVT + Diazepam hatte die beste Wirkung; gefolgt von KVT. KVT plus Placebo war weniger gut wirksam. Diazepam war wirksamer als Placebo.
- In einer Studie war AR (Applied Relaxation) ebenso wirksam wie Venlafaxin (Zullino et al., 2015); die Studie hatte aber für einen Non-Inferiority-Vergleich keine ausreichende Teststärke.

Eine Studie verglich Buspiron, Placebo, „Anxiety Management“ (eine KVT-Variante mit Modifikation des Vermeidungsverhaltens u.a.) und als psychologisches Placebo „nondirektive Therapie“ (definiert als „clients were allow to talk about any topics they wished“)(Lader u. Bond, 1998). Da in der Publikation fast alle wesentlichen Angaben fehlen, wurde sie nicht in die Analyse miteinbezogen.

In einer Studie mit älteren Patienten mit verschiedenen Angststörungen wurden Sertralin, KVT und Warteliste verglichen. KVT war besser als Warteliste. Sertralin war wirksamer als KVT (Schuurmans et al., 2006). Die Studie wurde nicht in die Analyse mit einbezogen, da verschiedenen Angststörungen untersucht wurden und die Stichprobe eingeschränkt war (ältere Patienten). Auch im Follow-up nach einem Jahr war Sertralin wirksamer als KVT (Schuurmans et al., 2009).

6.2.3.2 *Wirkt Psychotherapie plus Psychopharmakotherapie besser oder schlechter als Psychotherapie allein?*

- Eine Studie fand keine signifikant bessere Wirksamkeit einer Kombination von KVT und Diazepam, verglichen mit reiner KVT (Power et al., 1990).

6.2.3.3 *Wirkt Psychotherapie plus Psychopharmakotherapie besser oder schlechter als ein Medikament allein?*

- Eine Studie fand einen Vorteil der Kombination aus Verhaltenstherapie und Diazepam gegenüber der reinen Diazepambehandlung (Power et al., 1990).

6.2.3.4 *Hat Psychotherapie nach Beendigung eine länger anhaltende Wirkung als Psychopharmakotherapie?*

Es gibt keine verwertbaren Studien.

6.2.3.5 *Zusammenfassung: Medikamentöse und psychotherapeutische Verfahren und Kombinationstherapien im Vergleich*

Die Bewertung wird dadurch erschwert, dass als Standardtherapie für die generalisierte Angststörung verwendete Medikamente (SSRIs, SNRIs, Pregabalin) bisher nicht mit Psychotherapien verglichen wurden. Außerdem reichen die vorliegenden Studien wegen methodologischer Schwächen (zu niedrige Power) nicht aus, um Schlüsse zu ziehen.

Aufgrund einer systematischen Übersicht von direkten Vergleichen einer Verhaltenstherapie, einer Pharmakotherapie und der Kombination aus beiden gibt es folgende Evidenz:

- Es gibt keine ausreichende Evidenz, dass KVT besser wirkt als eine Pharmakotherapie oder umgekehrt.
- Es gibt keine Daten zu der Frage, ob eine KVT eine länger anhaltende Wirkung hat als eine medikamentöse Therapie

6.2.3.5.1 Referenzleitlinien

Tabelle 69. Generalisierte Angststörung: Kombination von Psycho- und Pharmakotherapie. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Bei der generalisierten Angststörung ist die Datenlage zur Kombinationstherapie noch nicht ausreichend, obwohl die vorliegenden Studien eher für eine Kombination sprechen (keine Evidenzgraduierung)	Empfohlen
BAP	It is uncertain whether combining drug and psychological treatments is associated with greater overall efficacy than with either treatment, given alone (Ib)	
WFSBP	Data on the advantages of combining drugs and psychological therapy are almost completely lacking.	When GAD is comorbid with depression, which is more the rule than the exception, pharmacotherapy with antidepressants is more strongly indicated.

CPA	1-2	There is strong evidence for the effectiveness of either CBT or pharmacotherapy alone for GAD. Unfortunately, few studies compare these approaches in the same trial, and even fewer evaluate combined treatment. A recent metaanalytic review identified 2 studies that compared groups receiving diazepam with CBT and CBT alone... There is no current evidence to support the routine combination of CBT and pharmacotherapy. However, as in other anxiety disorders, when patients do not benefit from CBT or have a limited response, a trial of pharmacotherapy is advisable. Similarly, patients who show limited benefit from pharmacotherapy may benefit from CBT
-----	-----	---

6.2.3.5.2 Zusammenfassende Beurteilung

Empfehlung 33. Generalisierte Angststörung: Psycho- und Pharmakotherapie; Vorgehen bei Therapieresistenz; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Maßnahme	Evidenzgrad	Empfehlung
Generalisierte Angststörung	Psycho- und Pharmakotherapie	Aufgrund der Studienlage kann nicht entschieden werden, ob eine Kombination wirksamer ist als die jeweiligen Monotherapien (Expertenkonsens)	<p>Patienten mit einer generalisierten Angststörung soll angeboten werden (A+):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Psychotherapie – Pharmakotherapie <p>Dabei soll die Präferenz des informierten Patienten berücksichtigt werden. Im Informationsgespräch sollen insbesondere folgende Aspekte eine Rolle spielen: Wirkeintritt, Nachhaltigkeit, unerwünschte Wirkungen und Verfügbarkeit.</p>
	Vorgehen bei Therapieresistenz	Expertenkonsens	In Fällen, in denen eine Psycho- oder Pharmakotherapie nicht ausreichend wirksam war, soll die jeweils andere Therapieform angeboten werden oder kann eine Kombination von Psychotherapie und Pharmakotherapie angeboten werden (KKP+).

Zum Wechsel des Medikaments bzw. Augmentationsstrategien bei Therapieresistenz siehe Tabelle 8.

6.2.4 Vorgehen bei Nichtansprechen einer Therapie

Zum Vorgehen bei Nichtansprechen einer Pharmakotherapie siehe Tabelle 8.

- Patienten mit GAD, die durch eine Standardtherapie nicht gebessert wurden, wurden randomisiert mit einer zusätzlichen Gabe von Quetiapin oder Placebo behandelt; es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Khan et al., 2013).
- In einer einfach-blinden Studie wurden Patienten mit verschiedenen Angststörungen (u.a. auch generalisierte Angststörung) und posttraumatischen Belastungsstörungen, die nach einer Pharmakotherapie nicht ausreichend gebessert waren, randomisiert entweder mit TAU oder mit TAU + KVT behandelt. Die Rater waren verblindet. Die Behandlung mit KVT war signifikant wirksamer (Campbell-Sills et al., 2016).

6.2.5 Behandlung von komorbiden Störungen

Bei Komorbidität mit Depression soll eine leitliniengerechte antidepressive Therapie erfolgen (Expertenkonsens, KKP).

6.2.6 Sport

- In einer Studie wurde Gewichtheben, Laufen und Warteliste bei GAD verglichen. Ein primäres Effizienzmaß wurde nicht genannt; nach Bonferronikorrektur ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Herring et al., 2012).

6.2.7 Yoga

- In einer Studie mit hoher Studienqualität war Yoga wirksamer als ein Kontrollgruppe ((Stresseduktion), aber weniger wirksam als KVT (Simon et al., 2020).

6.2.8 Repetitive Magnetstimulation

- In einer kleinen Studie bei GAD war repetitive Magnetstimulation wirksamer als eine Scheinstimulation (Dilkov et al., 2017).

6.2.9 Selbsthilfegruppen

Es fehlen Studien zur Wirksamkeit von Selbsthilfegruppen bei generalisierter Angststörung.

Patienten und Angehörige sollen über Selbsthilfe- und Angehörigengruppen informiert und, wenn angebracht, zur Teilnahme ermuntert werden (Expertenkonsens; KKP).

6.3 Soziale Phobie

6.3.1 Psychotherapie

6.3.1.1 Verhaltenstherapie

6.3.1.1.1 Vergleiche mit einer Warteliste

- KVT, Exposition oder vergleichbare Techniken wirkten besser als eine Wartelistenbedingung: dies gilt für Exposition (Butler et al., 1984; Mersch, 1995); KVT (Kocovski et al., 2013; Stangier et al., 2011), KVT, Exposition + Relaxation und Exposition + Applied Relaxation (Clark et al., 2006); Selbstexposition mit oder ohne KVT (Salaberria u. Echeburua, 1998), Gruppen-KVT (Fonseca D'El Rey et al., 2008; Mörtberg et al., 2006), Gruppen-KVT und Exposition (Hofmann, 2004), Social Skills Training plus Exposition sowie Exposition allein (Beidel et al., 2014). KVT war ebenso wirksam wie „Acceptance and Commitment Therapy“, einer KVT-Variante; beide waren besser als Warteliste (Craske et al., 2014). KVT und „Mindfulness an Acceptance Therapy“ waren gleich wirksam und beide besser als Warteliste (Desnoyers et al., 2017). KVT und „Mindfulness-Based Stress Reduction“ waren gleich wirksam und beide besser als Warteliste (Goldin et al., 2016). In einer Studie war Exposition besser als eine Warteliste, während Gruppen-KVT nur in wenigen Skalen besser war (Hope et al., 1995). Therapeutengestützte Exposition war in einer Studie auf 2 Haupteffizienzkriterien besser als Warteliste und auf einer Skala besser als virtuelle Expositionstherapie (Kampmann et al., 2016). Mindfulness-Therapie war besser als eine Warteliste (Koszycki et al., 2016).

6.3.1.1.2 Vergleiche mit psychologischem oder Pillenplacebo

- Mehrere Studien fanden eine Überlegenheit einer KVT gegenüber psychologischen Placebos : vs. „a credible placebo control (Heimberg et al., 1990)(KV-Gruppentherapie), supportive Therapie („empathisches Zuhören“ ohne kognitive oder analytische Techniken)(Cottraux et al., 2000) oder vs. nichtspezifische Therapie (Rapee et al., 2009). Auch gegenüber einem Pillenplacebo war die KVT überlegen (Clark et al., 2003; Davidson et al., 2004c; Prasko et al., 2006). Intensive Einzel-KVT war wirksamer als Gruppen-KVT bzw. treatment as usual (TAU) (Mörtberg et al., 2007).
- Mehrere Studien fanden keinen Unterschied zwischen der KVT bzw. Exposition und einer Placebobedingung: vs. Relaxation durch ein audiovisuelles Gerät (Smits et al., 2006) oder Pillenplacebo (Turner et al., 1994)¹(Blanco et al., 2010; Oosterbaan et al., 2001). Eine weitere Studie fand keine Überlegenheit einer Expositionstherapie gegenüber „allgemeiner ärztlicher Versorgung“; allerdings wurde die Expositionstherapie nicht von professionellen Verhaltenstherapeuten durchgeführt (Blomhoff et al., 2001).

Insgesamt ist eine Verhaltenstherapie bei sozialer Phobie gegenüber Wartelistenbedingungen überlegen; allerdings ist die Abgrenzung gegenüber psychologischen Placebo-Bedingungen uneindeutig.

6.3.1.1.3 Metaanalysen

Einige Metaanalysen bestätigten die Wirksamkeit der KVT gegenüber Wartelisten-, psychologischen Placebo- und Pillenplacebo-Bedingungen (Acarturk et al., 2009; Fedoroff u. Taylor, 2001; Norton u. Price, 2007; Powers et al., 2008). Allerdings sieht eine Metaanalyse eine geringere Wirksamkeit bei den schwereren Fällen und geringere Unterschiede gegenüber Placebobedingungen (Acarturk et al., 2009). Hofmann et al. (2008) fanden nicht bei allen Vergleichen mit psychologischem Placebo einen Unterschied.

¹ Nach Bonferroni-Korrektur wegen Nicht-Nennung eines Haupteffektivitätskriteriums

6.3.1.1.4 Follow-up

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Verhaltenstherapie eine über die aktive Therapiephase anhaltende Wirkung hat (Berger et al., 2010; Clark et al., 2003; Cottraux et al., 2000; Heimberg et al., 1993; Liebowitz et al., 1999; Mörtberg et al., 2007; Prasko et al., 2006). Die Follow-up-Perioden in diesen Studien betragen zwischen 3 und 60 Monaten.

6.3.1.1.5 Therapiedauer

Eine eigene Recherche ergab, dass in den analysierten Studien zwischen 4 und 32 Zeitstunden behandelt wurde. Es gibt zu wenige Studien, um daraus allgemeingültige Vorschläge abzuleiten. Es gibt keine Vergleichsstudien, die kurze vs. lange Therapien verglichen.

6.3.1.1.6 Referenzleitlinien

Tabelle 70. Soziale Phobie: KVT. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Evidenz ausreichend (keine Evidenzgraduierung)	Empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
WFSBP	CBT/exposure is more effective than a wait list control condition, and more effective than a psychological/pill placebo in some, but not all studies (keine Evidenzgraduierung)	Empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
CPA	Evidenz ausreichend (keine Evidenzgraduierung)	Empfohlen
DGPs	KVT (Kognitive Therapie nach Clark & Wells, Gruppenbehandlung nach Heimberg, Kombination von Expositions- und kognitiven Techniken/kognitiver Restrukturierung, Konfrontations- bzw. Expositionstherapie, Soziales Kompetenztraining: Ia Einzel- und Gruppentherapie effektiv; Einzeltherapie erzielt größere Effekte: Ib Internet-basierte KVT in Kombination mit Therapeutenkontakt: Ib	Empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
RANZCP	I	Initial treatment for mild, moderately severe 8-12 sessions of face-to-face CBT or programme of guided dCBT for SAD
BAP	CBT is efficacious in adults (I (M)) and children (I (M)): cognitive therapy appears superior to exposure therapy (I (M)), but the evidence for the efficacy of social skills training is less strong (IV) acute treatment with cognitive therapy (group or individual) is associated with a reduced risk of symptomatic relapse at follow-up (I (M))	Recommended as an evidence-based acute treatment (A) Longer-term treatment: Consider cognitive therapy with exposure as this may reduce relapse rates better than drug treatment (A); Consider cognitive therapy after response to drug treatment, in patients with a high risk of relapse (D)
ADAC	1	First-line choice
MOH	Grade A, Level 1+	First-line psychotherapy
NICE	Keine Evidenzgrad angegeben	KVT empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung) Gruppen-KVT soll nicht routinemäßig empfohlen werden, da sie weniger wirksam und weniger kosteneffizient ist als Einzel-KVT.

6.3.1.1.7 Zusammenfassende Beurteilung

Empfehlung 34. Soziale Phobie: Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) ; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Soziale Phobie	Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)	Ia (Leitlinienadaptation)	Patienten mit einer sozialen Phobie soll eine KVT angeboten werden (A+).
		Expertenkonsens	Die KVT soll sich an empirisch fundierten Manualen orientieren (KKP+).

6.3.1.1.8 Verschiedene Verhaltenstherapietechniken

6.3.1.1.8.1 Gruppen- vs. Einzeltherapie

- Gruppen-KVT war besser wirksam als eine Warteliste (Fonseca D'El Rey et al., 2008; Gruber et al., 2001; Mörtberg et al., 2006).
- In einer Studie war Gruppen-KVT nur in wenigen Skalen besser als eine Warteliste (Hope et al., 1995); da kein Haupteffektivitätskriterium benannt und keine Korrektur für multiple Vergleiche durchgeführt wurde, muss das Ergebnis als negativ angesehen werden. Gruppen-KVT war zudem in einigen Skalen weniger wirksam als eine Gruppen-Expositionstherapie ohne kognitive Elemente.
- Gruppen-KVT war besser wirksam als ein psychologisches Placebo (Heimberg et al., 1990).
- Gruppen-KVT war besser wirksam als ein Pillenplacebo (Davidson et al., 2004c; Prasko et al., 2006).
- In einer Studie war Gruppen-KVT wirksamer als ein Pillenplacebo, aber weniger wirksam als Phenelzin (Heimberg et al., 1998).
- In einer Studie war Gruppen-KVT nicht wirksamer als ein Pillenplacebo (Blanco et al., 2010).
- In einer Studie war Einzel- wirksamer als Gruppentherapie. Einzel-, aber nicht Gruppentherapie war wirksamer als eine Warteliste (Stangier et al., 2003).
- In einer Studie war Einzel-KVT wirksamer als Gruppen-KVT, die sich nicht von treatment as usual (TAU) unterschied (Mörtberg et al., 2007).

In einer naturalistischen Studie war Therapie in großen Gruppen (17–24 Mitglieder) wirksamer als eine Warteliste; allerdings waren die Erfolge moderat (30% Reduktion der Symptomatik) (Aderka et al., 2011). In einer Metaanalyse von 5 Studien wurde kein Unterschied zwischen Gruppen-KVT und Einzeltherapie gefunden (Barkowski et al., 2016).

Insgesamt gibt es keine ausreichende Evidenz, dass Gruppen-KVT ebenso wirksam ist wie eine Einzeltherapie. Allerdings gibt es bei der KVT der sozialen Phobie Elemente, die am besten in der Gruppe durchgeführt werden, wie Selbstsicherheitstraining und Rollenspiele. Daher erscheint es sinnvoll, eine KVT zu empfehlen, die sowohl Einzel- als auch Gruppenelemente enthält.

Empfehlung 35. Soziale Phobie: Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) in Gruppen; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Soziale Phobie	Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) in Gruppen	Eine Einzel-KVT scheint wirksamer zu sein als eine Gruppen-KVT (Ib)	Patienten mit einer sozialen Phobie sollte KVT als Einzeltherapie angeboten werden (B+).
		(Expertenkonsens)	Die KVT kann als Kombination von Einzel- und Gruppentherapie angeboten werden (KKP+).
		(Expertenkonsens)	Wenn eine KVT-Einzelbehandlung nicht zur Verfügung steht, sollte KVT als Gruppentherapie angeboten werden (KKP+).

6.3.1.1.8.2 Exposition vs. keine Exposition

Verhaltenstherapien, die Expositionstechniken enthielten, hatten nach einer Metaanalyse größere Effektstärken als Therapien ohne Exposition (Gould et al., 1997).

6.3.1.1.8.3 Cognitive Bias Modification

Unter Cognitive Bias Modification versteht man die Bearbeitung kognitiver Verzerrungen in der KVT. Eine Metaanalyse vergleichender Studien ergab kleine positive Effekte für primäre Symptome und kognitive Verzerrungen, nicht signifikante

Effekte für sekundäre Symptome und kleine Effekte für Reaktion auf Stressereignisse, die nach Überprüfung auf publication bias nicht mehr signifikant waren (Liu et al., 2017).

6.3.1.2 KVT-basierte Internetintervention

- KVT-basierte Internetintervention mit minimalem Therapeutenkontakt über E-mail war in 6 Studien besser als eine Warteliste (Andersson et al., 2006; Carlbring et al., 2007; Titov et al., 2009; Titov et al., 2008b; Titov et al., 2008c; Tulbure et al., 2015).
- Eine KVT-basierte Internetintervention war wirksamer als eine Selbsttherapie am Computer und eine Wartelistenbedingung, während die Selbsttherapie nicht wirksamer war als die Warteliste (Titov et al., 2008a).
- In einer Studie wurde Internetintervention mit minimalem Therapeutenkontakt über E-Mail mit einer Bibliothherapie und einer Warteliste verglichen; beide Therapien waren wirksamer als die Warteliste und gleich wirksam (Furmark et al., 2009).
- In 2 Studien war Internetintervention ebenso wirksam wie Gruppentherapie bzw. Einzeltherapie mit Therapeutenkontakt; beide waren besser als Warteliste (Botella et al., 2010; Schulz et al., 2016).
- In 1 Studie war Internetintervention ebenso wirksam wie KVT mit Therapeutenkontakt (Kiriopoulos et al., 2008).
- Eine Studie zeigte für eine KVT-basierte Internetintervention mit minimalem Therapeutenkontakt keine bessere Wirkung im Vergleich zu einer Warteliste (Berger et al., 2009).
- In einer kleinen Studie ohne ausreichende Teststärke war KVT-basierte Internetintervention ohne Therapeutenkontakt (n=14 auswertbare Patienten) ebenso wirksam wie persönliche KVT (n=11) (Andrews et al., 2011).
- In einer mittelgroßen Studie war KVT-basierte Internetintervention mit minimalem Therapeutenkontakt (n=64) ebenso wirksam wie therapeutengestützte Gruppen-KVT (n=62) (Hedman et al., 2011). Trotz der Stichprobengröße ist es fraglich, ob die Power der Studie für einen Non-inferiority Trial ausreichte. Da die Evidenz für Gruppen-KVT nicht ausreichend ist (s.o.), ist die Aussagekraft dieser Studie eingeschränkt.

In einer Studie mit internetbasierter KVT wurden Patienten mit Panikstörung oder sozialer Phobie mit einer Warteliste verglichen (Mathiasen et al., 2016). Es zeigte sich kein Unterschied. Die Studie erfüllt nicht die Kriterien der Leitlinie, da Patienten mit Panikstörung oder sozialer Phobie nicht getrennt untersucht wurden.

In einer Studie war KVT-Internetintervention wirksamer als eine Warteliste. Die Studie erfüllt nicht die Kriterien der Leitlinie, da die Internettherapie mit einer „echten“ Gruppenexposition *in vivo* kombiniert wurde (Andersson et al., 2006).

Es gibt keine Evidenz aus Studien mit ausreichender Teststärke, dass eine KVT-basierte Internetintervention ebenso wirkt wie eine persönliche KVT.

6.3.1.2.1.1 Referenzleitlinien

Tabelle 71. Soziale Phobie: KVT-basierte Internetintervention. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinien	Evidenzgrad	Empfehlung
RANZCP	Nicht erwähnt	-
BAP	Nicht erwähnt	-
ADAC	1 ICBT has demonstrated efficacy in RCTs of SAD, significantly improving social anxiety symptoms compared to wait-list control conditions	ICBT empfohlen. Conflicting data whether guided/ unguided, therapist involvement/ pure self-help is more useful
MOH	Nicht erwähnt	-
NICE	Nicht erwähnt	-

Empfehlung 36. Soziale Phobie: Internetintervention; neu 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Soziale Phobie	Internetinterventionen*	Expertenkonsens, basierend auf einzelnen RCTs.	Patienten mit einer sozialen Phobie können zur Überbrückung bis zum Therapiebeginn oder als therapiebegleitende Maßnahme Internetinterventionen* im Sinne einer Anleitung zur Selbsthilfe angeboten werden (Expertenkonsens/KKP+). Internetinterventionen sollen nicht als alleinige Behandlungsmaßnahme angeboten werden (Expertenkonsens/KKP+)

Bezüglich PDTh-basierten Internetinterventionen siehe Abschnitt 6.3.1.6

6.3.1.2.2 Selbsthilfe mit Büchern/Selbstexposition

Mit Selbsthilfe ist hier nicht die Teilnahme an Selbsthilfegruppen gemeint, sondern eine mit Hilfe von Informationsmaterialien gestützte Selbsthilfe.

- In einer Studie waren Selbstexposition und Selbstexposition + therapeutengestützte KVT wirksamer als eine Warteliste (Salaberria u. Echeburua, 1998); zwischen den beiden Therapieformen wurde kein Unterschied gefunden; die Power der Studie reichte nicht für einen Non-inferiority-Vergleich zwischen den beiden aktiven Gruppen aus.
- Eine Studie fand eine bessere Wirkung einer Selbsthilfe mit Büchern gegenüber einer Warteliste (Abramowitz et al., 2009).

Es gibt keine ausreichende Evidenz, dass Selbsthilfe ebenso wirksam ist wie eine therapeutengestützte KVT (Expertenkonsens).

Selbsthilfe (mithilfe von validierten Büchern bzw. durch Selbstexposition) sollte Patienten mit einer sozialen Phobie in Abhängigkeit von der Schwere der Symptomatik, dem Funktionsniveau und der Präferenz des informierten Patienten als ergänzende Maßnahme zu einer Standardtherapie angeboten werden (KKP).

Zu Selbsthilfegruppen siehe Abschnitt 6.3.7, S. 166.

6.3.1.3 Virtuelle Realität-Expositionstherapie

- In einer Studie war virtuelle Expositionstherapie auf 1 von 2 Haupteffizienzmaßen wirksamer als Warteliste, auf der anderen Skala nicht. Therapeutengestützte Exposition war dagegen auf beiden Skalen besser als Warteliste und auf einer Skala besser als virtuelle Expositionstherapie (Kampmann et al., 2016).
- In einer Studie war virtuelle Expositionstherapie bei sozialer Phobie ebenso wirksam wie *in-vivo*-Exposition; beide waren besser als eine Warteliste (Anderson et al., 2013). Die Stichprobe war allerdings für einen Non-Inferiority-Vergleich zwischen virtueller und *in-vivo*-Expositionstherapie zu klein.
- In einer kleinen Studie war virtuelle Expositionstherapie bei sozialer Phobie wirksamer als *in-vivo*-Exposition; beide waren besser als eine Warteliste (Bouchard et al., 2017).

Die Datenlage ergibt also inkonsistente Evidenz für die Wirksamkeit der virtuellen Exposition im Vergleich zur Kontrollgruppe Warteliste und zur *in-vivo*-Exposition. Es fehlen Vergleiche zu einer Standard-KVT.

Daher schlägt die Leitliniengruppe vor, dass Virtuelle-Realität-Expositionstherapie als begleitende Maßnahme zu einer Standardpsychotherapie eingesetzt werden kann.

Empfehlung 37. Soziale Phobie: Virtuelle-Realität-Expositionstherapie; neu 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Soziale Phobie	Virtuelle-Realität-Expositionstherapie	Es gibt inkonsistente Evidenz zur Wirksamkeit (Expertenkonsens)	Patienten mit einer sozialen Phobie kann Virtuelle-Realität-Expositionstherapie als Begleitung zu einer Standardpsychotherapie angeboten werden (0+)
			Virtuelle-Realität-Expositionstherapie soll nicht als alleinige Maßnahme angewendet werden (KKP-)

6.3.1.4 Applied Relaxation

6.3.1.4.1 Kontrollierte Studien

- In einem Vergleich mit AR mit einer KVT waren beide Behandlungen auf manchen Skalen gleich wirksam (kein Haupteffektivitätskriterium angegeben); bei der Patientenbeurteilung war KVT wirksamer. Beide Methoden waren besser als die Warteliste. Die Studie war zu klein für einen Test auf Gleichwirksamkeit (Jerremalm et al., 1986).
- In einem Vergleich von AR mit Social Skills Training war die letztere Methode wirksamer (Ost et al., 1981)
- In einer Studie waren KVT und Exposition + AR besser als eine Warteliste, und KVT war wirksamer als Exposition + AR. Da aber keine reine AR in dieser Studie untersucht wurde, kann die Studie nicht verwertet werden (Clark et al., 2006).

In einer Studie wurde bei Patienten mit Furcht vor Erröten, Zittern Schwitzen oder Kälteschauern Applied Relaxation mit „Task Concentration Training (TCR)“ und einer Warteliste verglichen. Beide Methoden waren besser als eine Warteliste und AR war weniger wirksam als TCR. Da aber die Studie nicht die Kriterien dieser Leitlinie erfüllte (Patienten mit ICD-10- oder DSM-definierten Angststörungen), wurde sie nicht berücksichtigt (Bogels, 2006).

6.3.1.4.2 Referenzleitlinien

Tabelle 72. Soziale Phobie: Applied Relaxation. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Nicht erwähnt	-
WFSBP	Nicht erwähnt	-
CPA	Nicht erwähnt	-
DGPs	Bislang ohne ausreichenden Wirksamkeitsnachweis (III)	-
RANZCP	Nicht erwähnt	-
BAP	Nicht erwähnt	-
ADAC	Nicht erwähnt	-
MOH	Nicht erwähnt	-
NICE		

6.3.1.4.3 Zusammenfassende Beurteilung

Es gibt keine ausreichende Evidenz, dass Applied Relaxation besser wirkt als eine Warteliste oder ebenso gut wie eine etablierte Methode.

Empfehlung 38. Soziale Phobie: Applied Relaxation; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Soziale Phobie	Applied Relaxation	Es gibt keine ausreichende Evidenz, dass Applied Relaxation besser wirkt als eine Warteliste oder ebenso gut wie eine etablierte Methode (Expertenkonsens).	Applied Relaxation sollte Patienten mit einer sozialen Phobie nicht angeboten werden (KKP-).

6.3.1.5 Psychoanalytische (psychodynamische) Verfahren

Da in anderen Leitlinien die psychodynamische Therapie für soziale Phobie teilweise nicht empfohlen bzw. nicht erwähnt wird, wurde eine eigene Recherche durchgeführt, die auch neuere, in den Referenzleitlinien bisher nicht berücksichtigte Studien einbezieht (Abschnitt 8.4.1.2, S. 184).

6.3.1.5.1 Kontrollierte Studien

6.3.1.5.1.1 Leichsenring et al. (2013)

In einer ausreichend gepowerten Studie wurde manualisierte KVT (n=209), manualisierte PDTh (n=207) und Warteliste verglichen (n=79). KVT und PDTh waren hinsichtlich der Remission jeweils besser als die Warteliste; es ergaben sich Hinweise, dass die KVT wirksamer ist als PDTh (Details: Abschnitt 6.3.1.5.1.1).

Im Follow-up dieser Studie zeigten sich keine Unterschiede mehr zwischen den beiden Gruppen (Leichsenring et al., 2014). Diese Follow-up-Studie hatte keine Kontrollgruppe; aufgrund der sinkenden Fallzahlen mit zunehmender Follow-up-Dauer sind teilweise Aussagen zur Gleichwirksamkeit nicht möglich.

6.3.1.5.1.2 Knijnik et al. (2004)

In einer kleinen Studie war eine psychodynamische Gruppentherapie (n=15/10) auf der Liebowitz-Skala besser wirksam als ein psychologisches Placebo (n=15/10), nicht jedoch auf der den anderen Haupteffizienzkriterien HAMA und CGI (Knijnik et al., 2004). Eine Bonferroni-Korrektur wurde nicht durchgeführt; der p-Wert 0,036 würde dieser Korrektur nicht standhalten. Somit kann die Studie nicht als Beleg für einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen gelten. Details zur Studienqualität siehe Abschnitt 6.3.1.5.1.2.

6.3.1.5.1.3 Knijnik et al. (2008)

In einer Studie wurde eine Kombination aus Clonazepam (n=28 eingeschlossene Pat./28 auswertbare Patienten) und manualisierter psychodynamischer Gruppentherapie (PDTh) mit Clonazepam-Monotherapie verglichen (n=29/29) (Knijnik et al., 2008). Für die PDTh gab es keine Kontrollbedingung im Sinne eines psychologischen Placebos, so dass die Studie keine Aussage zur spezifischen Wirkung einer PDTh hätte machen können. Die Autoren konstatieren einen signifikanten Unterschied auf dem Haupteffektivitätskriterium CGI; bei korrekter statistischer Auswertung ist der Unterschied nicht signifikant (Details: Abschnitt 6.3.1.5.1.3). Alle anderen Effizienzmaße zeigten keinen Unterschied. Somit zeigt die Studie keinen Unterschied zwischen einer reinen Clonazepamtherapie und einer Kombination aus Clonazepamtherapie und PDTh. Clonazepam ist ein Benzodiazepin, welches wegen der Suchtproblematik nicht als Standardmedikament für die Behandlung der sozialen Phobie empfohlen wird, vor allem nicht für eine Behandlung über 12 Wochen.

6.3.1.5.1.1 (Bogels et al., 2014)

In dieser Studie wurden PDTh (n=27) und KVT (n=25) verglichen. Diese Studie muss wegen schwerer methodischer Mängel ausgeschlossen werden (siehe SIGN-Bewertung 8.5.3.3, S. 244):

Schwerwiegende Mängel (Ausschlussgründe):

1. Die Stichprobe ist mit 19 bzw. 25 auswertbaren Patienten bei weitem zu klein für einen Noninferiority-Vergleich. Die Behauptung der Gleichwirksamkeit von KVT und PDTh kann also nicht aufrechterhalten werden.
2. Die Anzahl der Sitzungen war deutlich unterschiedlich zwischen PDT und KVT; Patienten in der PDTh hatten 59 % mehr Sitzungen. Die Posttestwerte wurden nicht nach einer festgelegten Anzahl von Sitzungen erhoben, sondern bei Beendigung der Therapie, also offenbar, wenn ein bestimmtes Therapieziel erreicht war (wobei nicht klar ist, nach welchen Kriterien dieses Ziel bestimmt wurde). Daraus folgt, dass die Endwerte bei KVT und PDTh sich nicht deutlich unterscheiden können, da ja solange therapiert wird, bis das Ziel erreicht ist. Therapieende war bei KVT nach durchschnittlich 19,8 Sitzungen, bei PDTh nach durchschnittlich 31,4 Sitzungen. Hätte man bei PDTh auch schon nach 19,8 Sitzungen Endwerte bestimmt, wären diese sehr wahrscheinlich schlechter gewesen als die Werte nach 31,4 Sitzungen. Die Behauptung der Gleichwirksamkeit von KVT und PDTh kann also nicht aufrechterhalten werden.

Mittelgradige Mängel:

- Die statistische Auswertung ist undurchsichtig und nicht überprüfbar. Es fehlen die Skalenwerte und die Standardabweichungen zu Beginn und nach Beendigung der Therapie (Posttest). Somit ist unklar, ob die Vergleichsgruppen zu Beginn den gleichen Schweregrad hatten.
- Der Besserung wird relativ zu „Pretest“ angegeben – dieser Zeitpunkt war für manche Patienten vor einer Wartelisteperiode, bei 27 von 49 Pat. aber nach der Wartezeit.
- Die Skalenwerte werden nicht als Rohwerte angegeben, sondern als parameter estimates, ohne dass das näher erklärt wird (standard mean difference?).

- Es gibt keine Angaben zu einer intent-to-treat-Analyse. Zwischenauswertungen wurden nur bei einem Teil der Patienten durchgeführt, somit ist eine dropout-Analyse nur beschränkt möglich.
- Das primäre Effizienzkriterium war der „Social Anxiety Composite“ – eine Skala, die aus 6 Skalen oder Subskalen zusammengesetzt wurde, wobei die Items einfach alle addiert wurden. Die so entstehende Skala ist dann nicht validiert. Es bestehen ja auch Überschneidungen der 6 Skalen bzw. Subskalen, so dass manche Items mehrfach gewertet werden.
- Es wurde nicht, wie üblich, ein Mindestschweregrad für den Einschluss in die Studie angegeben (wie z.B. ein LSAS-Wert), so dass unklar ist, ob die eingeschlossenen Patienten leicht oder schwer krank waren.
- Keine Verblindung der Untersucher bei Zwischenuntersuchungen, nur bei Prae- und Posttest (es fehlen Angaben, ob die Rater dann unterschiedliche Personen waren).
- Keine Verdeckung der Randomisierung: Es wurde „eine Münze beim Treffen der Studienmitarbeiter geworfen“. Es fehlen Angaben, ob die blinden Rater dann unterschiedliche Personen waren, die bei diesem Treffen nicht dabei waren.
- Keine Manualisierung von PDTh und KVT (in der Regel wird eine KVT in Studien und auch im klinischen Alltag manualisiert durchgeführt).
- PDTh wurde von erfahrenen Therapeuten durchgeführt, KVT z.T. von Ausbildungskandidaten, stark unterschiedliche Berufserfahrung (dies soll angeblich die Realität reflektieren).
- Pat. mit „ungenügender Selbstreflexion“ wurden ausgeschlossen; damit ist die Studie nicht auf alle Patienten mit SPH generalisierbar.
- Die Studie wurde nicht in einem Studienregister angemeldet.

6.3.1.5.2 Referenzleitlinien

Tabelle 73. Soziale Phobie: psychodynamische Therapie. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien¹

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Zum Wirkungsnachweis existieren meist nur Einzelfallberichte, aber kaum kontrollierte Studien (keine Evidenzgraduierung)	Nicht empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
WFSBP	Keine Evidenz (keine Evidenzgraduierung)	Nicht empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
CPA	3-4	Not recommended: Data on these strategies are insufficient to consider them established alternatives
DGPs	Möglicherweise wirksam (IIa): Psychodynamische Kurztherapie; Kombinationstherapie (Psychodynamische Kurzzeittherapie + Medikamente) Psychoanalyse, Psychodynamische Langzeittherapie: IV	
RANZCP	Significant effects have been shown for psychodynamic therapy versus wait-list (effect size = 0.62, NNT = 2.96), although its effects are similar to those shown by psychological placebo (effect size = 0.63, NNT = 2.91; Mayo-Wilson et al., 2014).	Nicht empfohlen
BAP	Nicht erwähnt	-
ADAC	Nicht erwähnt	-
MOH	Nicht erwähnt	-
NICE	Keine Evidenzgraduierung	Bei Erwachsenen, die eine KVT oder eine Pharmakotherapie ablehnen, kann eine psychodynamische Kurzzeittherapie erwägt werden. Es soll die begrenzte klinische Wirksamkeit und die niedrigere Kosteneffizienz, verglichen mit KVT, Selbsthilfe und pharmakologischen Interventionen beachtet werden.

6.3.1.5.3 Zusammenfassende Beurteilung

- Eine Studie ergab Hinweise auf eine Überlegenheit der KVT gegenüber der manualisierten PDTh. Beide Therapien waren gegenüber einer Warteliste überlegen.
- Eine Studie zeigte keinen Unterschied zu einem psychologischen Placebo.
- Eine Studie zeigte nicht zweifelsfrei einen Unterschied zwischen einer Kombination aus PDTh und Clonazepam und einer reinen Clonazepambehandlung.
- Es liegen keine Daten zu Studien ≥ 30 Sitzungen vor.
- Es gibt eine Follow-up-Untersuchung (Leichsenring et al., 2014); s.o.

¹ Es ist zu berücksichtigen, dass manche älteren Leitlinien nicht alle neueren Studien zur Verfügung hatten

Empfehlung 39. Soziale Phobie: Psychodynamische Psychotherapie; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Soziale Phobie	Psychodynamische Psychotherapie	Ib	Patienten mit einer sozialen Phobie sollte eine psychodynamische Psychotherapie angeboten werden, wenn sich eine KVT nicht als wirksam erwiesen hat, nicht verfügbar ist oder wenn eine diesbezügliche Präferenz des informierten Patienten besteht (B+).
			Die psychodynamische Psychotherapie soll sich an empirisch fundierten Manualen orientieren (KKP+).
			Bei Patienten mit einer sozialen Phobie sollte die Therapiedauer entsprechend der Krankheitsschwere, Komorbidität und psychosozialer Rahmenbedingungen individuell geplant werden (KKP+).

6.3.1.6 PDTh-basierte Internetintervention

In einer Studie war eine PDTh-basierte Internetintervention wirksamer als eine Warteliste (Johansson et al., 2017).

6.3.1.7 Systemische Therapie

Die Therapierichtung wird in Deutschland von den Krankenkassen als eines von 4 Richtlinienverfahren unterstützt. Im IQWiG-Bericht „Systemische Therapie bei Erwachsenen als Psychotherapieverfahren“ (IQWiG, 2017) werden 2 Studien (Knekt u. Lindfors, 2004; Rakowska, 2011) zur Beurteilung der Wirksamkeit von Systemischer Therapie bei Angststörungen aufgeführt. Eine Studie erfüllt nicht die Kriterien dieser Leitlinie (Knekt u. Lindfors, 2004), da nur ein Teil der Patienten Angststörungen hatte und mit einer nicht validierten Therapie verglichen wurde. Eine dritte Studie (Hunger et al., 2020) wurde nach Erstellung des IQWiG-Berichts veröffentlicht.

6.3.1.7.1.1 (Rakowska, 2011)

In der Studie wurde „Brief Strategic Therapy“ (n=60 eingeschlossene/10% drop-outs) bei Patienten mit sozialer Phobie mit einem psychologischen Placebo als Kontrollgruppe (minimal supportive therapy) ohne Psycho- oder Pharmakotherapie (n=60 eingeschlossene/10% drop-outs) verglichen.

In der Studie kommen die Wörter „systemic“ oder „family“ nicht vor; die Autorin verweist aber auf zwei Bücher von Fisch, Watzlawick und Weakland, aus denen sie ein Manual erstellt hat; die Autoren seien der systemischen Therapie zuzuordnen (obwohl in der Beschreibung dieser Bücher auch nicht von systemischer Therapie die Rede ist). Insofern ist fraglich, ob die Ergebnisse dieser Studie auf die Form der systemischen Therapie zu generalisieren sind, die heute durchgeführt wird.

Ein signifikanter Unterschied wurde nicht für die Gesamtgruppe, sondern nur für die Subgruppe ohne komorbide Persönlichkeitsstörungen (z. B. meist vermeidende und dependente, aber auch zwanghafte Persönlichkeitsstörungen) gefunden. Patienten mit vermeidender, dependenter oder zwanghafter Persönlichkeit werden bei Studien mit sozialer Phobie in der Regel nicht ausgeschlossen (da ja z. B. vermeidende und dependente Strukturen zum Symptombild der sozialen Phobie dazugehören). Die Kriterien dieser Leitlinie erfordern eine Wirksamkeit für die Gesamtstichprobe und nicht nur für Untergruppen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde im IQWiG-Bericht als hoch eingestuft. Die Studie hat mehrere methodische Mängel (siehe 8.5.3.17, S. 265):

- Keine Verblindung
- Kein Haupteffizienzkriterium genannt
- Psychopharmaka waren erlaubt, wenn sie seit über 3 Monaten nicht geändert wurden
- Keine Anmeldung in einem Studienregister
- Randomisierungstechnik nicht beschrieben
- keine Angaben zur Genehmigung durch ein Ethikkomitee.

6.3.1.7.1.2 (Hunger et al., 2020)

In einer kleinen Studie wurden Patienten mit sozialer Phobie mit Systemischer Therapie (18 eingeschlossene/18 auswertbare Patienten) oder KVT (20/15) behandelt. Auf dem Haupteffizienzkriterium war Systemische Therapie wirksamer als KVT.

Es handelt sich dabei um eine kleine Pilotstudie, die mit dem Ziel durchgeführt wurde, später eine randomisierte kontrollierte Studie mit ausreichender Teststärke durchzuführen.

Die Studie hat mehrere methodische Mängel (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden., S. Fehler! Textmarke nicht definiert.**):

- Kleine Stichprobe: Die Stichprobe ist grenzwertig klein; dadurch können die Ergebnisse durch einzelne Patienten beeinflusst werden.
- Mangelnde Teststärke: Die Teststärke der Studie (18 bzw. 15 auswertbare Patienten) reicht nicht für einen non-inferiority trial aus. Die *a-priori*-Powerkalkulation ergab eine erforderliche Stichprobengröße von 344 Patienten. Die Studie war als Pilotstudie konzipiert; mit nur 9% der Power der geplanten Hauptstudie („The statistical results need to be interpreted with caution, since the nature of a pilot trial is its small sample size which is not sufficiently powered to address hypotheses of program efficacy“). Somit kann das Ergebnis der Studie nicht konfirmatorisch gewertet werden, wie die Autoren konstatieren.
- In der Studienregisteranmeldung werden 3 Haupteffizienzkriterien genannt; in der Veröffentlichung werden 2 davon zu sekundären Effizienzkriterien erklärt. Wenn 3 Haupteffizienzkriterien genannt werden, müssen alle 3 signifikant sein. Dies ist zwar der Fall; nach Bonferroni-Korrektur wäre aber nur 1 von 3 signifikant (SPS). Somit ist das Ergebnis formal als Gleichstand zu werten.
- Die Gruppen unterschieden sich signifikant in der Therapiedauer: Systemische Therapie 8,17 Monate; KVT 6,24 Monate ($p=0.23$). Auch wenn die Anzahl der Therapiesitzungen sich nicht unterschied, kann durch die 2 Monate längere Therapiedauer die Wirkung der systemischen Therapie überschätzt worden sein.
- Mangelnde Verblindung: Das Haupteffizienzkriterium, LSAS, wurde als Selbstbeurteilungsversion durch die Patienten ausgefüllt, die nicht verblindet waren („Patients were informed for ethical reasons about their assignment ...“). Auch die Therapeuten waren unverblindet. Blinde Rater wurden nur für sekundäre Maße, SCID und GAF, verwendet.
- Interessenskonflikte: Die Studie wurde der Deutschen Gesellschaft für Systemische Therapie, von der Systemischen Gesellschaft und anderen Förderern finanziert. Sie wurde in einer Zeitschrift eines Instituts für Familientherapie veröffentlicht.
- Bei 11% wurden gleichzeitig angstlösende Psychopharmaka gegeben.
- Es fehlt eine Kontrollgruppe (psychologisches Placebo), um auszuschließen, dass bei der langen Behandlungsdauer von 6 bzw. 8 Monaten Spontanheilungseffekte wirken.

Insgesamt kann wegen der Mängel dieser Studie nicht auf die Gleichwirksamkeit der systemischen Therapie mit der KVT bzw. Überlegenheit geschlossen werden, da eine Überschätzung der Wirksamkeit der Systemischen Therapie nicht ausgeschlossen werden kann. Auch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede durch Spontanheilungseffekte zustande gekommen sind.

6.3.1.7.2 Referenzleitlinien

Tabelle 74. Soziale Phobie: Systemische Therapie. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Nicht erwähnt	
WFSBP	Nicht erwähnt	
CPA	Nicht erwähnt	
DGPs	Nicht erwähnt	
RANZP	Nicht erwähnt	
RANZCP	Nicht erwähnt	
BAP	Nicht erwähnt	
ADAC	Nicht erwähnt	
MOH	Nicht erwähnt	
NICE	Nicht erwähnt	

6.3.1.7.3 Zusammenfassende Beurteilung

Es gibt keine ausreichenden Hinweise, dass eine systemische Therapie bei einer sozialen Phobie wirksam ist. Eine Studie mit methodologischen Mängeln zeigte keine Wirksamkeit. Eine zweite Studie kann wegen Mängeln nicht als Nachweis der Gleichwirksamkeit der systemischen Therapie mit der KVT (bzw. Überlegenheit) geschlossen werden. Es fehlt der Nachweis einer anhaltenden Wirkung im Follow-up. Es fehlen Vergleiche mit einem psychologischen Placebo.

Wegen der unzureichenden Datenlage beschloss das Leitliniengremium, dass systemische Therapie bei sozialer Phobie nur angeboten werden kann, wenn sich eine KVT oder psychodynamische Psychotherapie nicht als wirksam erwiesen hat, nicht verfügbar ist oder wenn eine diesbezügliche Präferenz des informierten Patienten besteht.

Empfehlung 40. Soziale Phobie: Systemische Therapie; neu 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Soziale Phobie	Systemische Therapie	Expertenkonsens (basierend auf einzelnen RCTs)	Systemische Therapie kann bei sozialer Phobie angeboten werden, wenn sich eine KVT oder psychodynamische Psychotherapie nicht als wirksam erwiesen hat, nicht verfügbar ist oder wenn eine diesbezügliche Präferenz des informierten Patienten besteht (0+).

6.3.1.8 Interpersonelle Therapie

Weiterhin liegen Therapiestudien zum Einsatz der interpersonellen Therapie (IPT) vor. IPT ist keine sozialrechtlich anerkannte Psychotherapiemethode gemäß Psychotherapie-Richtlinie und kann in der ambulanten Versorgung nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden.

- In einem Vergleich waren KVT und IPT gleich wirksam; allerdings war die Studie nicht ausreichend teststark für einen Noninferioritätsvergleich (Borge et al., 2008).
- In einem Vergleich war IPT signifikant weniger wirksam als KVT; beide Therapien waren besser als eine Warteliste (Stangier et al., 2011).
- Eine andere Studie konnte keinen signifikanten Unterschied zu einer Kontrollgruppe („supportive Therapie“) finden (Lipsitz et al., 2008).

Im Follow-up war KVT in der Studie von Stangier et al. (2011) signifikant besser als IPT (Responseraten 68,4% vs. 31,6%).

6.3.1.8.1 Referenzleitlinien

Tabelle 75. Soziale Phobie: Interpersonelle Therapie. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Nicht erwähnt	
BAP	Nicht erwähnt	
WFSBP	Nicht erwähnt	
CPA	3-4	Not recommended: Data on these strategies are insufficient to consider them established alternatives
DGPs	Möglicherweise wirksam (IIa); bisher kein Nachweis gegenüber Kontrollbedingung	
BAP	Nicht erwähnt	-
ADAC	Nicht erwähnt	-
MOH	Nicht erwähnt	-
NICE	Nicht erwähnt	

6.3.1.8.2 Zusammenfassende Beurteilung

Es gibt Hinweise, dass eine IPT weniger wirksam ist als eine KVT und keine Evidenz, dass sie wirksamer ist als eine Kontrollbehandlung. Patienten mit einer sozialen Phobie sollte IPT nicht angeboten werden.

6.3.2 Pharmakotherapie

Für verschiedene Arzneimittelwirkstoffe konnte in RCTs eine Wirksamkeit bei der Behandlung von Patienten mit sozialer Phobie nachgewiesen werden.

6.3.2.1 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)

SSRIs waren in mehreren Studien bei sozialer Phobie effektiv.

- *Escitalopram* war in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie bei sozialer Phobie wirksam (Kasper et al., 2005). Eine Langzeitstudie über 24 Wochen zeigte eine gleich starke Wirkung von Escitalopram und Paroxetin sowie

Überlegenheit gegenüber Placebo (Lader et al., 2004). In einer Studie war Escitalopram 20 mg pro Tag wirksamer als Placebo, aber nicht Escitalopram 10 mg (Asakura et al., 2016). In einer Rückfallpräventionsstudie wurden Responder nach 12 Wochen offener Behandlung für weitere 24 Wochen randomisiert den Bedingungen Escitalopram oder Placebo zugeteilt. Dabei erwies sich Escitalopram als wirksamer bei der Vorbeugung von Rückfällen (Montgomery et al., 2005). In einer Studie war KVT-basierte Internetintervention + Escitalopram besser wirksam als KVT-basierte Internetintervention + Placebo (Gingnell et al., 2016).

- *Paroxetin* erwies sich in mehreren doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien als wirksam (Allgulander, 1999; Baldwin et al., 1999; Lepola et al., 2004; Liebowitz et al., 2002; Pollack et al., 2001; Stein et al., 1998). In zwei placebo-kontrollierten Studien war Paroxetin zudem gleich effektiv wie Venlafaxin (Allgulander et al., 2004b; Liebowitz et al., 2005a). In einer Rückfallpräventionsstudie wurden Responder nach einer 12-wöchigen einfach-blinden Behandlung mit Paroxetin randomisiert einer weiteren 24-wöchigen Behandlung mit Paroxetin oder Placebo zugeteilt. Die Rückfallraten in der Paroxetin-Gruppe waren signifikant niedriger (Stein et al., 2002b).
- *Fluvoxamin* und *Fluvoxamin CR* (controlled release) waren in doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien effektiv (Asakura et al., 2007; Davidson et al., 2004a; Stein et al., 1999; van Vliet et al., 1994; Westenberg et al., 2004). In einer Langzeitstudie wurden Patienten für eine 12-wöchige Verlängerung erneut randomisiert den Bedingungen Fluvoxamin oder Placebo zugeteilt. Das primäre Erfolgsmaß erreichte keine statistische Signifikanz, doch Fluvoxamin unterschied sich von Placebo auf sekundären Maßen (Stein et al., 2003).
- *Sertralin* hat sich in doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien als effektiv erwiesen (Bernik et al., 2018; Blomhoff et al., 2001; Katzelnick et al., 1995; Liebowitz et al., 2003; Van Ameringen et al., 2001). Die Wirksamkeit wurde auch langfristig gezeigt. In einer 24-wöchigen doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie (Blomhoff et al., 2001) und einer 24-wöchigen Rückfallpräventionsstudie (Walker et al., 2000) im Anschluss an eine 20-wöchige doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie (Van Ameringen et al., 2001) konnte die Wirksamkeit von Sertralin gezeigt werden.
- *Citalopram* war in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie wirksam (Furmark et al., 2005).
- Zwei doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien mit *Fluoxetin* zeigten keine Überlegenheit gegenüber Placebo (Clark et al., 2003; Kobak et al., 2002). In einer anderen Studie war Fluoxetin jedoch wirksamer als Placebo (Davidson et al., 2004b).

6.3.2.1.1 Metaanalysen

Die Wirksamkeit der SSRIs bei der sozialen Phobie wurde in zahlreichen Metaanalysen bestätigt (Blanco et al., 2003; Fedoroff u. Taylor, 2001; Gould et al., 1997; Hedges et al., 2007; van der Linden et al., 2000). In einer Metaanalyse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von SSRIs und Venlafaxin bei sozialer Phobie waren Escitalopram, Paroxetin, Sertralin und Venlafaxin signifikant wirksamer als Placebo, während Fluvoxamin Placebo tendenziell, aber nicht signifikant überlegen war (Hansen et al., 2008); die anderen Metaanalysen konnten das negative Ergebnis für Fluvoxamin nicht bestätigen.

6.3.2.1.2 Referenzleitlinien

Tabelle 76. Soziale Phobie: SSRIs. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ		Empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
WFSBP	Escitalopram, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin sind wirksam (A); Citalopram war in einer doppelblinden Studie wirksam; Datenlage zu Fluoxetin ist inkonsistent	1
CPA	Two metaanalyses found that SSRI treatment, primarily with paroxetine, sertraline, and fluvoxamine, was effective in reducing total levels of social anxiety and improving overall clinical condition (1)	1st line.
RANZCP	I (Paroxetine, sertraline, fluoxetine, escitalopram, fluvoxamine)	Initial treatment for moderately severe SAD (together with advise about graded exposure to anxiety triggers)
BAP	Antidepressant drugs with proven efficacy include most SSRIs (escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) (I (M))	Consider an SSRI for first-line pharmacological treatment (A) Most SSRIs (escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) are recommended as an evidence-based acute treatment (A) Routine prescription of higher doses of SSRIs is not recommended (A), but individual patients may benefit from higher doses (D) Advise the patient that treatment periods of up to 12 weeks may be needed to assess efficacy (A)
ADAC	1 (Escitalopram, Fluvoxamine (/CR), Paroxetine, Sertraline) 2 Citalopram and Paroxetine CR. 1 Conflicting data Fluoxetine	First-line agents (Escitalopram, Fluvoxamine, Paroxetine, Sertraline) Second-line agent (Citalopram) Third-line agent (Fluoxetine)
MOH	Grade A, Level 1+	First-line agent

NICE	Keine Evidenzgraduierung	Bei Erwachsenen, die eine KVT ablehnen und eine Pharmakotherapie vorziehen, sollen die Gründe einer Ablehnung einer KVT diskutiert werden. Wenn die Person weiterhin eine Pharmakotherapie vorzieht, soll ein SSRI angeboten werden (Escitalopram oder Sertralin). Erwachsenen, die auf eine Behandlung mit Escitalopram oder Sertralin nicht respondiert haben oder die Behandlung nicht tolerierten, soll ein alternativer SSRI angeboten werden (Fluvoxamin oder Paroxetin) oder ein SNRI (Venlafaxin), wobei beachtet werden soll: Die Tendenz von Paroxetin und Venlafaxin, ein Absetzsyndrom hervorzurufen (das durch die Verwendung von Retardpräparaten vermindert werden kann) Das Suizidrisiko und die mögliche Toxizität bei Überdosierung
-------------	--------------------------	--

6.3.2.1.3 Zusammenfassende Beurteilung

Fluvoxamin und Citalopram sind wirksam, aber nicht zugelassen.

Empfehlung 41. Soziale Phobie: SSRIs (Paroxetin, Sertralin oder Escitalopram); geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Soziale Phobie	SSRIs (Paroxetin, Sertralin oder Escitalopram)	Ia (Leitlinienadaptation)	Patienten mit einer sozialen Phobie sollen die SSRIs Paroxetin, Sertralin oder Escitalopram angeboten werden (A+).

6.3.2.2 Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs)

In einer kleinen doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit der schnell freisetzenden (*immediate-release*, IR) Formulierung von Venlafaxin gezeigt (Katzelnick et al., 1995). Auch für die Formulierung mit verlangsamter Freisetzung (*extended release*, XR) wurde die Wirksamkeit in doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien (Liebowitz et al., 2005b; Rickels et al., 2004) gezeigt. In einer Vergleichsstudie mit Paroxetin war Venlafaxin XR ebenso wirksam wie Paroxetin, während beide aktiven Substanzen besser als Placebo waren (Allgulander et al., 2004b; Liebowitz et al., 2005a). In einer 6-monatigen Langzeitstudie war Venlafaxin Placebo überlegen (Stein et al., 2005).

6.3.2.2.1 Metaanalysen

Die Wirksamkeit des SNRIs Venlafaxin bei der sozialen Phobie wurde in einer Metaanalyse bestätigt (Hansen et al., 2008).

6.3.2.2.2 Referenzleitlinien

Tabelle 77. Soziale Phobie: SNRIs. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ		Empfohlen (keine Empfehlungsgraduierung)
WFSBP	A	1
CPA	1	1st line
RANZCP	I	Initial treatment for moderately severe SAD (together with advise about graded exposure to anxiety triggers) if an SSRI is effective but is not tolerated, consider switching to another SSRI. If the second SSRI is not tolerated consider switching to an SNRI.
BAP	Antidepressant drugs with proven efficacy include (...) the SNRI venlafaxine, (I (M))	Recommended as an evidence-based acute treatment (A): venlafaxine
ADAC	Nicht erwähnt	-
MOH	Grade A, Level 1+ (Venlafaxine)	First-line agent
NICE		

Empfehlung 42. Soziale Phobie: SNRI Venlafaxin; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Soziale Phobie	SNRI Venlafaxin	Ia (Leitlinienadaptation)	Patienten mit einer sozialen Phobie soll der SNRI Venlafaxin angeboten werden (A+).

6.3.2.3 Irreversibler Monoaminoxidase-Hemmer (MAOH)

Der irreversible MAO-Hemmer *Phenelzin* war Placebo, Atenolol und Moclobemid überlegen (Blanco et al., 2010; Heimberg et al., 1998; Liebowitz et al., 1988; Liebowitz et al., 1992; Versiani et al., 1992). Die langfristige Wirksamkeit wurde in einer RCT im Vergleich von Phenelzin und Moclobemid gezeigt, wobei jedoch Phenelzin weniger gut toleriert wurde als Moclobemid (Versiani et al., 1992).

Insgesamt gesehen zeigte der irreversible MAO-Hemmer Phenelzin eine sehr robuste Studienlage bei sozialer Phobie. Da aber das Medikament zu schwerwiegenden Wechsel- und unerwünschten Wirkungen führen kann, sollte es nur in therapieresistenten Ausnahmefällen verwendet werden (in Deutschland nur über die Auslandsapotheke erhältlich).

6.3.2.3.1 Referenzleitlinien

Tabelle 78. Soziale Phobie: MAOH Phenelzin. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	↑	Eingeschränkte Empfehlung (keine Empfehlungsgraduierung) Wenn andere Mittel versagen, kann unter fachärztlicher Kontrolle ein Versuch mit dem MAO-Hemmer Tranylcypromin unternommen werden. Kontrollierte Wirknachweise liegen allerdings nur für den in Deutschland nicht erhältlichen MAOI Phenelzin vor
WFSBP	A	Da aber das Medikament zu schwerwiegenden Wechsel- und unerwünschte Wirkungen führen kann, sollte es nur in therapieresistenten Ausnahmefällen verwendet werden (2)
CPA	1	2nd line because dietary restrictions, drug interactions, and adverse events limit their use
RANZCP	I	Treatment with an MAOI (e.g. phenelzine) if both SSRI and SNRI have been ineffective, with caution (including a washout period when switching from SSRI/SNRI and careful monitoring of adverse effects)
BAP	Antidepressant drugs with proven efficacy include (...) the MAOI phenelzine (I (M))	Recommended as an evidence-based acute treatment (A): phenelzine
ADAC	1	Second-line agent Concerns regarding dietary restrictions, drug interactions and potential for hypertensive crisis.
MOH	Nicht erwähnt	-

6.3.2.3.2 Zusammenfassende Beurteilung

Die Wirksamkeit von Phenelzin wurde in mehreren kontrollierten Studien gezeigt (Ia). Der irreversible MAO-Hemmer Phenelzin ist in Deutschland nicht zugelassen und nur über die Auslandsapotheke erhältlich. Da das Medikament zu schwerwiegenden Wechsel- und unerwünschten Wirkungen führen kann, kann es Patienten mit einer sozialen Phobie nur angeboten werden, wenn Standardtherapien (Empfehlungskategorie A oder B) unwirksam waren oder nicht vertragen wurden. Wenn nicht zugelassene Medikamente verordnet werden (Off-Label-Gebrauch), sind medizinrechtliche Fragen zu beachten.

6.3.2.4 RIMA Moclobemid

Die Studienergebnisse mit dem reversiblen MAO-Hemmer *Moclobemid* sind inkonsistent. Die Substanz war Placebo in zwei Studien überlegen (IMCTGMSP, 1997; Stein et al., 2002a) und in einer dritten sowohl Placebo überlegen, als auch auf den meisten Maßen gleich wirksam wie Phenelzin; allerdings war die Studie für einen Non-inferiority-Vergleich nicht ausreichend (Versiani et al., 1992). In einer vierten Studie war die Größe des klinischen Effekts signifikant, aber gering (Schneier et al., 1998), und in 3 weiteren Studien (Noyes et al., 1997; Oosterbaan et al., 2001; Prasko et al., 2006) konnte keine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt werden. Mit Moclobemid wurden zwei Langzeitstudien durchgeführt. In einer 24-wöchigen Studie waren sowohl Phenelzin als auch Moclobemid Placebo überlegen (Versiani et al., 1992). In der Verlängerung einer 12-wöchigen doppelblinden Studie konnten Patienten die Behandlung für weitere 6 Monate fortsetzen. Sowohl in der akuten, als auch in der langfristigen Behandlungsphase war Moclobemid Placebo überlegen (Stein et al., 2002a).

In einer Metaanalyse waren die Responder-Raten und Effektstärken vs. Placebo für RIMAs niedriger als für SSRIs (van der Linden et al., 2000).

6.3.2.4.1 Referenzleitlinien

Tabelle 79. Soziale Phobie: RIMA Moclobemid. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Die Studienlage zu Moclobemid ist inkonsistent (keine Evidenzgraduierung)	Eingeschränkte Empfehlung (keine Empfehlungsgraduierung)
WFSBP	Die Studienlage zu Moclobemid ist inkonsistent (D)	Das Medikament sollte nur verwendet werden, wenn Standardtherapien unwirksam waren oder nicht vertragen wurden (5)
CPA	+1 to -1 (conflicting data)	2nd line
RANZCP	I	Conflicting data. Appears to be only modestly efficacious in the treatment of SAD. SSRIs were significantly more effective. Nicht empfohlen.
BAP	Antidepressant drugs with proven efficacy include (...) the RIMA moclobemide (I (M))	Recommended as an evidence-based acute treatment (A): Moclobemide
ADAC	1 (Conflicting data)	Third-line agent
MOH	Grade A, Level 1+	Recommended if treatment with SSRIs or venlafaxine has not been effective
NICE		Erwachsenen, die auf eine Behandlung mit einem SSRIs oder SNRI nicht respondiert haben, kann eine Monoaminooxidasehemmer angeboten werden (Phenelzin der Moclobemid)

6.3.2.4.2 Zusammenfassende Beurteilung

Empfehlung 43. Soziale Phobie: Moclobemid; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Soziale Phobie	Moclobemid	Die Studienlage zu Moclobemid ist inkonsistent (Expertenkonsens)	Moclobemid kann Patienten mit einer sozialen Phobie angeboten werden, wenn Therapien der Empfehlungskategorie A unwirksam waren oder nicht vertragen wurden (KKP+).

6.3.2.5 Pregabalin

Pregabalin erwiesen sich in doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien bei sozialer Phobie als wirksam (Pande et al., 2004). In einer DBPK-Studie waren *Pregabalin* besser als Placebo, allerdings nur in der hohen Dosis von 600 mg /Tag, nicht aber in der Dosis 300 oder 450 mg/Tag (Feltner et al., 2011). In einer Rückfallverhinderungsstudie kam es unter Placebo zu signifikant mehr Rückfällen als unter *Pregabalin* (Greist et al., 2011).

Die Datenlage ist insofern inkonsistent, als in einer Studie nur die hohe Dosis wirksam war. *Pregabalin* ist nicht für die Behandlung der sozialen Phobie zugelassen.

6.3.2.6 Benzodiazepine

Tabelle 80. Soziale Phobie: Benzodiazepine. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinien	Evidenzgrad	Empfehlung
RANZCP	I	Benzodiazepines should be avoided for long-term management of SAD and should be restricted to short-term regular (not PRN) use; the potential for cognitive impairment, for falls in older people, additive central nervous system depressant effects, and dependence, together with a lack of efficacy against depression, a commonly comorbid condition, place benzodiazepines as medications of last resort
BAP	Some benzodiazepines (bromazepam and clonazepam, but not alprazolam) also appear efficacious in acute treatment (IV)	Recommended as an evidence-based acute treatment (A): some benzodiazepines (bromazepam, clonazepam)

ADAC	1 (Clonazepam) 2 (Alprazolam, Bromazepam)	Second-line agents Lack of effect on common comorbidities and the potential for abuse/ dependence in individuals with a history of SUDs.
MOH	Grade A, Level 1+	Recommended for short-term basis for temporary anxiety relief pending resolution of phobic symptoms with other forms of treatment
NICE		

Das Benzodiazepin *Clonazepam* war Placebo und einer Wartelisten-Kontrollbedingung in zwei Studien überlegen (Davidson et al., 1993b; Munjack et al., 1990). In einer kleinen Studie wirkte Alprazolam nicht besser als Placebo (Gelernter et al., 1991).

Wegen der Möglichkeit einer Abhängigkeitsentwicklung sollten Benzodiazepine nur in begründeten Ausnahmefällen (s.o.) verwendet werden.

6.3.2.7 Vilazodon

Vilazodon ist eine Antidepressivum mit SSRI- und partiellen 5-HT_{1A} agonistischen Eigenschaften. Es ist in Deutschland nicht zugelassen.

- In einer Doppelblindstudie bei sozialer Phobie war *Vilazodon* wirksamer als Placebo (Careri et al., 2015).

6.3.2.7.1 Referenzleitlinien

Tabelle 81. Soziale Phobie: Benzodiazepine. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Keine Evidenzgraduierung	Eingeschränkte Empfehlung: nur in schweren Fällen oder zur kurzzeitigen Überbrückung (keine Empfehlungsgraduierung)
BAP	Ia	Benzodiazepine nur für kurzfristige Behandlung geeignet; wegen unerwünschte Wirkungen und Abhängigkeitsentwicklung nur in anderweitig therapieresistenten Fällen indiziert (A)
WFSBP	B	Das Medikament Clonazepam sollte nur verwendet werden, wenn Standardtherapien unwirksam waren oder nicht vertragen wurden (3)
CPA	1	2nd line: second-line options because of their potential difficulties. These include anterograde amnesia and the risks of withdrawal, tolerance, and addiction ...

6.3.2.7.2 Zusammenfassende Beurteilung

Trotz nachgewiesener Wirkung werden Benzodiazepine nicht zur Behandlung der sozialen Phobie empfohlen. In Ausnahmefällen (z.B. schwere kardiale Erkrankungen, Kontraindikationen für Standardmedikamente, Suizidalität, kurzfristige Behandlung vor Prüfungssituationen, Bewerbungsgesprächen u.a.) können Benzodiazepine unter sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung angewendet werden.

Empfehlung 44. Soziale Phobie: Benzodiazepine; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Soziale Phobie	Benzodiazepine	Expertenkonsens	Patienten mit einer sozialen Phobie sollen Benzodiazepine nicht angeboten werden (KKP-).

6.3.2.8 Beta-Blocker

Trotz ihres weit verbreiteten Einsatzes bei sozialen Ängsten zeigen die einzigen vorhandenen Studien keine Überlegenheit des Beta-Blockers *Atenolol* über Placebo (Liebowitz et al., 1988; Turner et al., 1994). Befunde zur Behandlung von Aufführungsangst bei Musikern (James u. Savage, 1984; James et al., 1983) sollten nicht auf die soziale Phobie übertragen werden.

6.3.2.9 Andere Medikamente

- *Mirtazapin* (NaSSA, noradrenerges und spezifisches serotonerges Antidepressivum) war in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie bei Patientinnen mit sozialer Phobie wirksam (Muehlbacher et al., 2005). In einer anderen DBPK-Studie zeigte sich kein Unterschied zu Placebo (Schutters et al., 2010).
- *Gabapentin* war in einer DBPK-Studie wirksam (Pande et al., 1999).

- Das atypische Antipsychotikum *Olanzapin* war in einer kleinen Pilotstudie mit 7 auswertbaren Patienten Placebo überlegen (Barnett et al., 2002).
- Der Neurokinin-1-Antagonist *GR205171* war in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie wirksam (Furmark et al., 2005).
- In einer kleinen Cross-over- Studie war Ketamin wirksamer als Placebo (Taylor et al., 2018).
- In einer Studie mit zu geringer Power (n=15 Patienten) unterschied sich *Quetiapin* nicht von Placebo (Vaishnavi et al., 2007).
- Die Ergebnisse einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie liefern keinen Beleg für die Wirksamkeit des Anxiolytikums *Buspiron* aus der Gruppe der Azapirone bei sozialer Phobie (van Vliet et al., 1997).

Offene Studien mit anderen Substanzen werden bei Bandelow (2008) detailliert aufgeführt.

6.3.2.10 Kombinationen von Medikamenten

Bei sozialer Phobie zeigte eine Kombination aus Paroxetin und Clonazepam im Vergleich mit Paroxetin und Placebo keine schnellere Response; es fand sich ein nicht signifikanter Trend zu einer besseren Response für Paroxetin + Clonazepam bei kleiner Stichprobe (N=19) (Response 79 vs. 43%; N=19) (Seedat u. Stein, 2004).

6.3.2.10.1 Vorgehen bei Patienten, die durch eine Standardtherapie nicht gebessert wurden

In einer Studie wurden Patienten, die durch eine Behandlung mit Sertralin nicht gebessert wurden, randomisiert einer Augmentation der Sertralintherapie mit Clonazepam, Venlafaxin oder Placebo zugeteilt. Nur die zusätzliche Gabe von Clonazepam, nicht aber von Venlafaxin, wirkte besser als die zusätzliche Gabe von Placebo (Pollack et al., 2014).

6.3.1 Langzeit- und Rückfallverhinderungsstudien

Die soziale Phobie ist im Allgemeinen eine chronische Störung, die eine langfristige Behandlung erfordert. Experten-Konsensuskonferenzen empfehlen für die pharmakologische Behandlung in der Regel eine Dauer von mindestens 12 Monaten. Escitalopram, Paroxetin, Sertralin, Venlafaxin und Moclobemid waren bei der Rückfallprophylaxe wirksamer als Placebo (Referenzen s.o.). In einem Vergleich von Phenelzin mit KVT wurden beide Behandlungen abgesetzt; nach einem 6-Monate-Follow-up fand sich keine Unterschied in den Rückfallraten (Liebowitz et al., 1999).

Eine Metaanalyse zur antidepressiven Langzeitbehandlung fand robuste Behandlungseffekte (Donovan et al., 2010). Aus den vorliegenden Studien kann geschlossen werden, dass die Behandlung nach Eintreten der Remission noch 6–12 Monate fortgeführt werden sollte, obwohl eine optimale Therapiedauer nicht identifiziert werden kann.

6.3.1.1 Empfehlungen zur Dauer einer Pharmakotherapie

6.3.1.1.1 Referenzleitlinien

Tabelle 82. Soziale Phobie: Behandlungsdauer bei der Pharmakotherapie. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinien	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	k.A.	12 Monate oder länger
WFSBP	Zahlreiche Rückfallverhinderungsstudien zeigen Notwendigkeit der Behandlung über 6-24 Monate	12–24 Monate.
CPA		12–24 Monate
RANZCP	I	Response to initial treatment after 4-6 weeks, could take up to 12 weeks. Treatment should be continued for 6-12 months.
BAP	Double-blind studies indicate that continuing SSRI or SNRI treatment from 12–24 weeks is associated with an increase in overall treatment response rates (I (M)) The findings of randomised placebo-controlled relapse-prevention studies in patients who have responded to previous acute treatment reveal a significant advantage for staying on active medication (clonazepam, escitalopram, paroxetine, pregabalin, sertraline) for up to six months (IV)	Advise the patient that treatment periods of up to 12 weeks may be needed to assess efficacy (A) Continue drug treatment for at least six months in patients who have responded to treatment (A)
ADAC	k. A.	12-24 Monate oder länger
MOH	Grade B. Level 2+ +	SSRIs, venlafaxine, monoclobemide should be continued for at least 12 months to prevent relapse
NICE		

6.3.2 Vergleich von Pharmako- und Psychotherapie und Kombinationen

Es wurde eine gesonderte Recherche durchgeführt. Die Qualitätsanalyse der Studien findet sich im Anhang Abschnitt (8.5, S. 194ff).

6.3.2.1 *Wirkt Psychotherapie besser oder schlechter als Medikamente?*

Neun Studien können zu diesem Vergleich herangezogen werden:

- 1 Studie zeigte die Überlegenheit des irreversiblen MAO-Hemmers Phenelzin¹ gegenüber einer Gruppen-KVT (Blanco et al., 2010).
- In 1 Studie war Phenelzin rascher wirksam und auf einigen Skalen besser wirksam als Gruppen-KVT (Heimberg et al., 1998).
- In 1 Studie wurden nur die Patienten, die den SSRI Sertralin erhielten, gegenüber Placebo signifikant gebessert, nicht aber die Patienten, die mit Exposition behandelt wurden (Blomhoff et al., 2001). In der Studie wurde die Expositionstherapie nicht von erfahrenen Verhaltenstherapeuten durchgeführt.
- 2 Studien mit Fluoxetin zeigten widersprüchliche Ergebnisse. In einer Studie war KVT besser wirksam als Fluoxetin (Clark et al., 2003). In dieser Untersuchung wurde kein Haupteffektivitätskriterium angegeben und keine Bonferroni-Korrektur angewendet. Fluoxetin ist kein für die soziale Phobie zugelassenes Medikament. In einer Studie war es nicht wirksamer als Placebo (Kobak et al. 2002). Es ist also nicht unbedingt für den Vergleich geeignet.
- In 1 Studie waren Fluoxetin und KVT gleich wirksam (Davidson et al., 2004c).
- Studien mit dem RIMA Moclobemid zeigten widersprüchliche Ergebnisse. Eine Untersuchung hatte ein kompliziertes Ergebnis: weder KVT noch Moclobemid waren besser wirksam als Placebo, aber KVT war besser als Moclobemid (Oosterbaan et al., 2001). Moclobemid war in einer Untersuchung nicht besser als Placebo (Noyes et al., 1997) und zeigte in einer anderen nur marginale Effekte (Schneier et al., 1998), ist also nicht für den Vergleich geeignet.
- In 1 Studie war KVT + Pillenplacebo besser wirksam als Moclobemid (Prasko et al., 2006).
- Zusätzlich muss noch eine einfachblinde Studie erwähnt werden, bei der Clonazepam mit Gruppen-KVT verglichen wurde. Die Skalen wurden durch blinde Rater erhoben. Die Stichprobe war recht klein. Bei Therapieende waren die Behandlungen auf einem der beiden Haupteffizienzmaße (CGI-S) nicht signifikant unterschiedlich. Beim 2. Haupteffizienzmaß war Clonazepam überlegen; ebenso auf zwei anderen Patientenskalen (Otto et al., 2000)(Details zur Studienqualität: Abschnitt). Clonazepam ist ein Benzodiazepin, das nicht für die Routinetherapie empfohlen wird. ,

6.3.2.2 *Wirkt Psychotherapie plus Psychopharmakotherapie besser oder schlechter als Psychotherapie allein?*

- In der Studie von Blanco et al. (2010) war die Kombination von Phenelzin und KVT in Gruppen einer alleinigen KVT in Gruppen überlegen.
- In der Untersuchung von Blomhoff et al. (2001) war die Kombination aus Sertralin und Exposition nicht signifikant besser wirksam als Exposition plus Placebo.
- In der Studie von Davidson et al. (2004c) war die Kombination aus Fluoxetin und kognitiver Therapie nicht wirksamer als die Monotherapien.
- In der Studie von Prasko et al. (2006) war die Kombination aus KVT und Moclobemid nicht wirksamer als Moclobemid.
- In der Studie war die Kombination aus KVT und Sertralin nicht wirksamer als KVT + Placebo (Bernik et al., 2018). Die Kombination aus PDTh und Sertralin war wirksamer als PDTh + Placebo (Bernik et al., 2018).
- In einer Studie war KVT-basierte Internetintervention + Escitalopram besser wirksam als KVT-basierte Internetintervention + Placebo (Gingnell et al., 2016).

6.3.2.3 *Wirkt Psychotherapie plus Psychopharmakotherapie besser oder schlechter als ein Medikament allein?*

- In der Studie von Blanco et al. (2010) war die Kombination von Phenelzin und kognitiver Therapie der alleinigen medikamentöse Therapie überlegen.
- In der Untersuchung von Blomhoff et al. (2001) war die Kombination aus Sertralin und Exposition nicht signifikant besser wirksam als Sertralin.
- In der Studie von Davidson et al. (2004c) war die Kombination aus Fluoxetin und kognitiver Therapie nicht wirksamer als die Monotherapien.
- In der Studie von Prasko et al. (2006) war die Kombination aus KVT und Moclobemid wirksamer als Moclobemid allein.

¹ Phenelzin ist in Deutschland nur über die Auslandsapotheke erhältlich

- In einer Studie war eine Kombination aus Clonazepam und psychodynamischer Therapie (Knijnenk et al., 2008) nicht wirksamer als Clonazepam allein.¹

6.3.2.4 *Hat Psychotherapie nach Beendigung eine länger anhaltende Wirkung als Psychopharmakotherapie?*

Vier Untersuchungen widmen sich der Frage, ob Psychotherapien nach Beendigung der Therapie eine länger anhaltende Wirkung haben als Medikamente. Das Design erfordert für solche Studien, dass die Patienten zunächst mit Psychotherapie und/oder Medikamenten behandelt werden. Dann werden beide Therapien abgesetzt; nach einer mehrmonatigen behandlungsfreien Zeit erfolgt eine Nachbeurteilung.

- In der Follow-Up-Untersuchung (Liebowitz et al., 1999) der Studie von Heimberg et al. (1998) wurden die Phenzin-Patienten und die KVT-Patienten nach Absetzen beider Therapien erneut randomisiert. Die Phenzin-Patienten hatten zum Beginn der therapiefreien Phase bessere Ausgangswerte als die KVT-Patienten. Dieser Vorteil wurde in der Follow-up-Periode beibehalten (Unterschied signifikant). Die Rückfallraten unterschieden sich nicht signifikant.
- In einem Follow-up der Blomhoff-Studie (Haug et al., 2003) war nach Absetzen beider Therapien kein Unterschied zwischen Expositionstherapie und Sertralin feststellbar.²
- In der Studie von Oosterbaan et al. (2001) war nach einem 2-Monate Follow-up die KVT der Moclobemid-Therapie überlegen; Moclobemid war nicht besser als Placebo. Nach einem naturalistischen 15-Monate-Follow-up gab es zwischen Moclobemid und KVT keine Unterschiede mehr.
- In der Studie von Prasko et al. (2006) war die KVT (plus Pillenplacebo) im 24-Monate-Follow-up besser wirksam als Moclobemid. Eine Kombination aus beidem war nicht wirksamer als die Einzeltherapien.

6.3.2.5 *Metaanalyse*

Eine Metaanalyse von 108 Studien zur sozialen Phobie fand höhere Effektstärken bei medikamentösen Therapien als bei Psychotherapien (Fedoroff u. Taylor, 2001).

6.3.2.6 *Zusammenfassung - Medikamentöse und psychotherapeutische Verfahren und Kombinationstherapien im Vergleich*

Aufgrund einer systematischen Übersicht von direkten Vergleichen einer Verhaltenstherapie, einer Pharmakotherapie und der Kombination aus beiden bei einer sozialen Phobie ergibt sich in ein insgesamt inkonsistentes Bild. Bei der Ableitung von Empfehlungen ergab sich die Schwierigkeit, dass nur in einer der Studien ein Medikament untersucht wurde, das in der vorliegenden Leitlinie den Empfehlungsgrad A erhält (Sertralin; Blomhoff et al., 2001). Moclobemid wird als Medikament der 2. Wahl empfohlen; alle anderen untersuchten Medikamente werden für die Standardtherapie nicht empfohlen und sind teilweise in Deutschland nicht zugelassen. KVT wird zum Teil in Gruppen-, zum Teil in Einzeltherapieform untersucht.

Es gibt ausreichende Evidenz, dass eine Therapie mit Phenzin besser wirkt als eine KVT.

- Es gibt limitierte Evidenz, dass Sertralin besser wirkt als eine Expositionstherapie.
- Es gibt limitierte Evidenz, dass KVT besser wirkt als Moclobemid.
- Es gibt keine ausreichende Evidenz, dass KVT besser wirkt als Fluoxetin.
- Es gibt limitierte Evidenz, dass eine Kombinationstherapie mit Phenzin besser wirkt als Phenzin oder KVT allein.
- Es gibt keine ausreichende Evidenz, dass die durch eine Verhaltenstherapie erzielten Wirkungen nach Beendigung der Behandlung länger anhalten als die durch eine Behandlung mit Medikamenten erzielten Wirkungen.
- Es gibt keine ausreichende Evidenz, dass durch das Tuberkulosemittel D-Cycloserin die Wirkung einer Expositionstherapie verstärkt werden kann.

¹ Die Autoren interpretieren ihr Ergebnis so, dass die Kombination mit psychodynamischer Therapie auf der CGI signifikant besser wirkte ($p=0.033$); dies ist jedoch nicht korrekt; lediglich die Interaktion Time x Treatment ist signifikant ($p=0.033$), es gibt aber keinen Treatment-Effekt ($p=0.389$); da sich eine hybride Interaktion zeigt, ist kein Haupteffekt interpretierbar (S. 572 der Publikation).

² Zwar geben die Autoren Haug et al. im Abstract ihres Artikels an, Exposition sei im Follow-up wirksamer als Sertralin, dies ist aber nicht korrekt. Der Unterschied kam dadurch zustande, dass Exposition in der Akutstudie weniger wirksam war und erst im Follow-up die Werte erreichte, die Sertralin bereits direkt nach der Akutstudie erreicht hatte (Bandelow and Haug 2004).

Tabelle 83. Soziale Phobie: Vergleich von Medikamenten und Psychotherapie und deren Kombination. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	k.A.	
WFSBP	Nur vorläufige Daten , die für einen Vorteil einer Kombination gegenüber den Monotherapien sprechen könnten (keine Evidenzgraduierung)	According to a meta-analysis of studies with both a psychological and a drug treatment arm, there is only preliminary support for combined treatment for social anxiety disorder. Altogether, due to methodological limitations of comparison studies, the question still remains open whether CBT/exposure and medications have synergistic effects (keine Empfehlungsgraduierung)
CPA	Although results vary, CBT and pharmacotherapy appear to have similar efficacy for the acute treatment of SAD (2-3)	Keine eindeutige Empfehlung: There is controversy over whether it is helpful to use these agents in combination routinely, and there are few well-designed studies to answer this question
DGPs	Es gibt kurzfristig keine Überlegenheit der Psycho- über die Pharmakotherapie oder umgekehrt. Erfolge lassen sich durch eine Pharmakotherapie oder eine Kombinationstherapie schneller erreichen als durch eine Psychotherapie allein, langfristig ist Psychotherapie im Vorteil, sofern es sich um Kognitive Verhaltenstherapie handelt (Ib)	Empfohlen
RANZCP	II	Recommended as initial treatment for those with severe SAD, and with moderately severe SAD
BAP	Pharmacological and psychological treatments, when delivered singly, have broadly similar efficacy in acute treatment (I (M)). However, acute treatment with cognitive therapy (group or individual) is associated with a reduced risk of symptomatic relapse at follow-up (I (M)). It is unlikely that the combination of pharmacological with psychological treatments is associated with greater overall efficacy than with either treatment, when given alone, as only one in four studies of the relative efficacy of combination treatment found evidence for superior efficacy (I (PCT)). The findings of small randomised placebo-controlled studies suggest that the efficacy of psychological treatment may be enhanced through prior administration of d-cycloserine (I (PCT)) or cannabidiol (I (PCT)).	Routinely combining drug and psychological approaches is not recommended for initial treatment in the absence of consistent evidence for enhanced efficacy over each treatment when given alone (A)
ADAC	3 (aripiprazole, risperidone, buspirone, paroxetine)	Third-line adjunctive therapy For patients with refractory SAD
MOH	Nicht erwähnt	-
NICE		

6.3.2.6.2 Zusammenfassende Beurteilung

Empfehlung 45. Soziale Phobie: Psychotherapie oder Pharmakotherapie; Vorgehen bei Therapieresistenz; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Maßnahme	Evidenzgrad	Empfehlung
Soziale Phobie	Psychotherapie oder Pharmakotherapie	Ia (Leitlinienadaptation)	<p>Patienten mit sozialer Phobie soll angeboten werden (A+):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Psychotherapie - Pharmakotherapie <p>Dabei soll die Präferenz des informierten Patienten berücksichtigt werden. Im Informationsgespräch sollen insbesondere folgende Aspekte eine Rolle spielen: Wirkeintritt, Nachhaltigkeit, unerwünschte Wirkungen und Verfügbarkeit.</p>
	Vorgehen bei Therapieresistenz	Expertenkonsens	In Fällen, in denen eine Psycho- oder Pharmakotherapie nicht ausreichend wirksam war, soll die jeweils andere Therapieform angeboten werden oder kann eine Kombination von Psychotherapie und Pharmakotherapie angeboten werden (KKP+).

Zum Wechsel des Medikaments bzw. Augmentationsstrategien bei Therapieresistenz siehe Tabelle 8. Bei Off-Label Use sind medizinrechtliche Fragen zu beachten.

6.3.3 Vorgehen bei Nichtansprechen einer Therapie

Zum Vorgehen bei Nichtansprechen einer Pharmakotherapie siehe Tabelle 8.

- In einer einfach-blinden Studie wurden Patienten mit sozialer Phobie, die nach einer Antidepressivatherapie nicht ausreichend gebessert waren, randomisiert entweder mit TAU oder mit TAU + KVT behandelt. Die Kombination mit KVT war signifikant wirksamer (Yoshinaga et al., 2016).
- In einer einfach-blinden Studie wurden Patienten mit verschiedenen Angststörungen (u.a. auch soziale Phobie) und posttraumatischen Belastungsstörungen, die nach einer Pharmakotherapie nicht ausreichend gebessert waren, randomisiert entweder mit TAU oder mit TAU + KVT behandelt. Die Rater waren verblindet. Die Behandlung mit KVT war signifikant wirksamer (Campbell-Sills et al., 2016).

6.3.4 Augmentation der Verhaltenstherapie mit Medikamenten

Nach einigen Studien kann das Tuberkulosemittel D-Cycloserin, ein N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoragonist, die Furchtlöschung bei einer Expositionstherapie erleichtern (Norberg et al., 2008).

- In 2 kleinen Pilotstudien war die Augmentation einer Expositionstherapie mit D-Cycloserin erfolgreich (Guastella et al., 2008; Hofmann et al., 2006)
- In einer ausreichend gepowerten Studie (144 Patienten) war Augmentation einer Expositionstherapie mit D-Cycloserin nicht wirksamer als KVT ohne Augmentation (Hofmann et al 2013).
- In einer Studie Augmentation einer Expositionstherapie mit D-Cycloserin nicht wirksamer als KVT ohne Augmentation (Hofmeijer-Sevink et al., 2017).

Angesichts der inkonsistenten Datenlage kann die Augmentation mit D-Cycloserin nicht empfohlen werden.

- Oxytocin soll zwischenmenschliches Vertrauen fördern (Kosfeld et al., 2005; Zak et al., 2005). In einer RCT war die Augmentation einer Expositionstherapie mit Oxytocin allerdings nicht erfolgreich (Guastella et al., 2009).

6.3.5 Sport

- Eine Studie ohne ausreichende Teststärke verglich Sport mit „Mindfulness-Based Stress Reduction“. Beide Behandlungen unterschieden sich nicht. Da aber die Kontrollbedingung nicht validiert ist, kann die Studie keine Aussage zur Sporttherapie machen (Jazaieri et al., 2012).

6.3.6 Behandlung von komorbiden Störungen

In kleinen doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien mit Patienten mit einer Doppeldiagnose von sozialer Phobie und Alkoholmissbrauch zeigte Paroxetin sowohl auf die soziale Phobie als auch auf den Alkoholmissbrauch einen Effekt (Book et al., 2008; Randall et al., 2001).

6.3.7 Selbsthilfegruppen

Es fehlen Studien zur Wirksamkeit von Selbsthilfegruppen bei sozialer Phobie.

Patienten und Angehörige sollen über Selbsthilfe- und Angehörigengruppen informiert und, wenn angebracht, zur Teilnahme ermuntert werden ((Expertenkonsens; KKP).

6.4 Spezifische Phobie

Patienten mit einer spezifischen Phobie konsultieren selten Ärzte oder Psychologen wegen einer Behandlung. Eine Behandlung sollte nur dann erfolgen, wenn relevante Einschränkungen durch die Symptomatik bestehen.

Hinsichtlich der Zahnbehandlungsangst wird auf die S3-Leitlinie Zahnbehandlungsangst bei Erwachsenen verwiesen (Enkling et al., 2019).

6.4.1 Psychotherapie

6.4.1.1 Verhaltenstherapie

Es existieren zahlreiche Studien zur Behandlung von spezifischen Phobien mit Verhaltenstherapie. Untersucht wurden:

6.4.1.1.1 Spinnenphobie/Kleintierphobie:

- *In-vivo*-Exposition war wirksamer als eine Warteliste und virtuelle-Realität-Exposition; virtuelle Exposition war nicht besser als eine Warteliste (Heading et al., 2001).
- Therapeutengestützte Exposition in einer Sitzung war wirksamer als manualgestützte Selbsttherapie (Hellstrom u. Ost, 1995).
- Exposition war wirksamer als ein psychologisches Placebo (Hunt et al., 2006).
- Virtuelle-Realität-Exposition und *in-vivo*-Exposition waren in einer kleinen Studie wirksamer als ein psychologisches Placebo (Relaxation)(Gilroy et al., 2001).
- Virtuelle-Realität-Exposition war in einer Studie mit ungenügender Power ebenso wirksam wie *in-vivo*-Exposition, beide wirkten besser als eine Warteliste (Michaliszyn et al., 2010).
- Virtuelle-Realität-Exposition war in einer Studie bei Spinnenphobie weniger wirksam als *in-vivo*-Exposition (Miloff et al., 2019).
- *In-vivo*-Exposition war in einer Studie mit Patienten mit Kleintierphobie (Spinne, Schlangen usw.) mit ungenügender Power ebenso wirksam wie virtuelle-Realität-Exposition (Botella et al., 2016).

6.4.1.1.2 Schlangenphobie

- In einer kleinen Studie war Internet-Selbsthilfe über vier Wochen einer Exposition in einer Sitzung unterlegen (Andersson et al., 2013).

6.4.1.1.3 Flugphobie:

- In einer Studie war Expositionstherapie besser wirksam als eine „no treatment“-Bedingung (Beckham et al., 1990).

6.4.1.1.4 Blut-/Injektions-/Zahnbehandlungsphobie:

- KVT war wirksamer als eine Warteliste, aber nicht wirksamer als ein psychologisches Placebo (Psychoedukation)(de Jongh et al., 1995).
- KVT war wirksamer als Hypnose (Hammarstrand et al., 1995).
- Exposition war nach Behandlungsende wirksamer als Applied Relaxation (Ost et al., 1984).

6.4.1.1.5 Metaanalysen

Die Wirkung der Expositionstherapie wurde in Metaanalysen bestätigt (Ruhmland u. Margraf, 2001c). Eine *in-vivo*-Expositionstherapie wirkt nach einer Metaanalyse von 33 Studien besser als keine Behandlung, Placebobedingungen, alternative psychotherapeutische Interventionen und alternative Expositionsmethoden (imaginale Exposition, virtuelle Realität) (Wolitzky-Taylor et al., 2008). Auch in Follow-up-Studien war die *in-vivo*-Expositionstherapie Placebobehandlungen überlegen.

6.4.1.1.6 Referenzleitlinien

Tabelle 84. Spezifische Phobie: KVT bzw. Exposition. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Keine Evidenzgraduierung	Empfehlung (keine Empfehlungsgraduierung)
BAP	Ib	Empfohlen (D)
WFSBP	Keine Evidenzgraduierung	Exposition ist Behandlung 1. Wahl (keine Empfehlungsgraduierung)
CPA	1	1st line
DGPs		Empfohlen
RANZCP	Nicht Thema der Leitlinie	-
BAP	The findings of a meta-analytic review of 33 randomised controlled treatment studies indicate that exposure-based therapies (particularly those involving in vivo exposure) are more effective than other psychological interventions: effectiveness being seen regardless of the nature of the specific phobia, and being somewhat greater with multiple rather than single sessions (I (M))	Use psychological treatments based on exposure techniques as first-line treatment (A)
ADAC	1	First-line choice Sessions are grouped closely together; exposure is prolonged, real (not imagined), and provided in multiple different settings; and there is some degree of therapist involvement (not entirely self-directed). Progressive exposure is generally more tolerable.
MOH	Grade A, Level 1++	Components of cognitive behaviour therapy for specific phobia may include systematic desensitisation, imaginal exposure and in-vivo exposure. Cognitive behaviour therapy should be used as first-line treatment of specific phobia.

6.4.1.1.7 Zusammenfassende Beurteilung

Empfehlung 46. Spezifische Phobie: Verhaltenstherapie unter Nutzung von Expositionstechniken; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Spezifische Phobie	Verhaltenstherapie unter Nutzung von Expositionstechniken	Ia (Leitlinienadaptation)	Patienten mit einer spezifischen Phobie soll eine Verhaltenstherapie unter Nutzung von Expositionstechniken angeboten werden (A+).

6.4.1.1.8 Therapiedauer

In den vorliegenden RCTs wurden spezifische Phobien in der Regel in nur wenigen Sitzungen, also 1–5 Sitzungen behandelt. Manchmal ist eine einzige Sitzung (von 1–3 Zeitstunden) bereits effektiv (Andersson et al., 2009; Antony et al., 2001; Hellstrom u. Ost, 1995; Ost, 1996; Ost et al., 1991; Vika et al., 2009). Einige Studien verglichen 1 vs. 5 Sitzungen und fanden keinen Unterschied (Ost et al., 1997; Ost et al., 1992; Vika et al., 2009). Drei Sitzungen einer virtuelle-Realität-Exposition waren ebenso wirksam wie 6 Sitzungen (Fraser et al., 2001). Nach einer Metaanalyse wirken multiple Sitzungen nur marginal besser als Therapien mit nur einer Sitzung (Wolitzky-Taylor et al., 2008).

Die Dauer der Exposition in Studien zur Behandlung von spezifischen Phobien wird in Tabelle 103 (Anhang) aufgelistet. Insgesamt betrug die Dauer 1–12 Zeitstunden (Durchschnitt 4,1).

Es ist allerdings zu bedenken, dass es bei spezifischen Phobien das Phänomen des „fear return“ gibt, d.h. dass nach einer anfänglichen Besserung einer Phobie erneut phobische Ängste auftreten.

Evidenzbasierte Aussagen zur notwendigen Dauer der Therapie können angesichts der gegenwärtigen Studienlage nicht gemacht werden.

6.4.1.1.9 Langfristige Wirkung

Eine kleine Studie untersuchte 28 Patienten 10–16 Jahre nach Beendigung einer Behandlungsstudie mit Verhaltenstherapie. Allerdings hatten die Patienten nicht alle eine spezifische Phobie, sondern u.a. auch Agoraphobien. Nur 25% wurden nach diesem Zeitraum als gebessert beurteilt (Lipsitz et al., 1999).

Variabilität der Expositionsübungen und Kontexte, operante Prinzipien und Auffrischungsübungen werden als Maßnahmen zur Vorbeugung von Rückfällen empfohlen (Alpers, 2010).

6.4.1.2 KVT-basierte Internetintervention

Flugphobie:

- KVT-basierte Internetintervention ohne Therapeutenkontakt sowie KVT-basierte Internetintervention mit minimalem Therapeutenkontakt waren beide besser als Warteliste (Campos et al., 2019).

6.4.1.3 Virtuelle-Realität-Expositionstherapie

Bei einer solchen Therapie wird mithilfe von Computern und Videobrillen ein realistisches Bild des Phobieobjektes erstellt (Mühlberger et al., 2009). Unter „augmentierter Realität“ versteht man, dass zum Beispiel die Hände des Patienten real abgebildet und in eine virtuelle Realitäts-Situation eingebettet werden und in diesem Szenario eine „virtuelle“ Spinne anfassen.

Durch die virtuelle Realität kann die Rate der Patienten reduziert werden, die eine Konfrontationstherapie ablehnen. In einer Studie betrug die Verweigerungsrate bei *in-vivo*-Exposition 27% und nur 3% bei der virtuelle Realität-Exposition (Garcia-Palacios et al., 2007).

6.4.1.3.1 Spinnenphobie:

- Virtuelle-Realität-Exposition und *in-vivo*-Exposition waren in einer kleinen Studie wirksamer als ein psychologisches Placebo (Relaxation) (Gilroy et al., 2001).
- *In-vivo*-Exposition war in einer Studie mit ungenügender Power ebenso wirksam wie virtuelle-Realität-Exposition, beide wirkten besser als eine Warteliste (Michaliszyn et al., 2010).
- *In-vivo*-Exposition war in einer Studie ebenso wirksam wie virtuelle-Realität-Exposition (Miloff et al., 2019)
- *In-vivo*-Exposition war wirksamer als eine Warteliste und als virtuelle-Realität-Exposition (Heading et al., 2001).

In einer Studie war Augmented-Reality-Exposition (in einer Sitzung) bei Kleintierphobie (Kakerlaken, Spinnen) ebenso wirksam wie *In-vivo*-Exposition (Botella et al., 2016). Der Stichprobenumfang war zu klein für einen Non-Inferioritätsvergleich.

6.4.1.3.2 Höhenphobie:

- Virtuelle-Realität-Exposition war in kleinen Studien wirksamer als eine Warteliste (Garcia-Palacios et al., 2002; Rothbaum et al., 1995).
- Virtuelle-Realität-Exposition war in einer kleinen Studie ohne ausreichende Teststärke ebenso wirksam wie *in-vivo*-Exposition (Emmelkamp et al., 2002).

6.4.1.3.3 Flugphobie:

- Virtuelle-Realität-Exposition und *in-vivo*-Exposition waren in einer kleinen Studie wirksamer als ein psychologisches Placebo (Relaxation) (Mühlberger et al., 2001). In einer Studie war Virtuelle-Realität-Exposition nach Therapieende besser wirksam als ein psychologisches Placebo, beim 6-Monate-Follow-up verloren sich jedoch die Unterschiede (Maltby et al., 2002).
- Virtuelle-Realität-Exposition war in einer Studie wirksamer als eine Warteliste und ebenso wirksam wie eine *in-vivo*-Exposition in einem Flugzeug, das auf dem Flugplatz stand (Rothbaum et al., 2000). Beim 6-Monate-Follow-up zeigte sich, dass die meisten Teilnehmer in beiden Gruppen Flugreisen angetreten hatten.

6.4.1.3.4 Zahnbehandlungsphobie

- Virtuelle-Realität-Exposition war in einer Studie wirksamer als eine Kontrollbedingung (Informationsbroschüre) (Gujjar et al., 2019).

6.4.1.3.5 Verschiedene spezifische Phobien:

In einer Studie wurde die Augmentation einer VR-Exposition mit Yohimbin, Propranolol oder Placebo verglichen; es fand sich kein Unterschied zu Placebo (Meyerbrocker et al., 2018).

6.4.1.3.6 Unerwünschte Wirkungen

Bei der Virtuelle-Realität-Expositionstherapie kann es in ca. 10% der Fälle zu einer Kinetose mit Übelkeit kommen.

6.4.1.3.7 Metaanalyse

Eine Metaanalyse fand, dass alternative Expositionsmethoden (imaginäre Exposition, virtuelle Exposition) weniger wirksam war als *in-vivo*-Exposition; allerdings verloren sich die Unterschiede im Follow-up (Wolitzky-Taylor et al., 2008).

Tabelle 85. Spezifische Phobie: Virtuelle-Realität-Exposition Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinien	Evidenzgrad	Empfehlung
RANZCP	Nicht Thema der Leitlinie	-
BAP	Nicht erwähnt	-
ADAC	1	Second-line choice Useful for treating fears for which in vivo exposure may not be practical (heights, flying, spiders, claustrophobia)
MOH	Nicht erwähnt	-

6.4.1.3.8 Zusammenfassende Beurteilung

Es gibt keine ausreichenden Hinweise, dass eine Virtuelle-Realität-Expositionstherapie weniger wirksam ist als *in-vivo*-Exposition.

Es ist zu beachten, dass diese Therapieform derzeit nur in bestimmten Zentren zur Verfügung steht. Programme existieren nur für bestimmte Phobieformen. Zurzeit ist die Hard- und Software kostenintensiv.

Eine Behandlung ist nur bei relevanter Einschränkung durch die Symptomatik gerechtfertigt.

Empfehlung 47. Spezifische Phobie: Virtuelle-Realität-Exposition; geprüft 2020 (100% Konsens)

Störung	Behandlungsmethode	Evidenzgrad	Empfehlung
Spezifische Phobie	Virtuelle-Realität-Exposition	Ib	Wenn eine <i>in-vivo</i> -Exposition nicht verfügbar oder möglich ist, soll Patienten mit einer mit Spinnen-, Höhen- oder Flugphobie eine Virtuelle-Realität-Expositionstherapie – wenn verfügbar – angeboten werden (KKP+).

6.4.1.4 EMDR

Eine kleine kontrollierte Studie bei Spinnenphobie fand keinen Unterschied zwischen EMDR und einer „no treatment“-Bedingung (Bates et al., 1996).

6.4.1.5 Psychoanalytische (psychodynamische) Verfahren

Eine Literaturrecherche ergab keine kontrollierten Studien mit psychodynamischer Therapie bei spezifischen Phobien.

6.4.2 Pharmakotherapie

- In einer kleinen Pilotstudie mit 11 Patienten war Paroxetin besser wirksam als Placebo (Benjamin et al., 2000). Wegen des zu geringen Stichprobenumfangs entsprach die Studie nicht den Einschlusskriterien der Leitlinie.
- In einer kleinen Studie mit nur 12 auswertbaren Patienten zeigte Escitalopram keine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo; die Power der Studie war aber zu gering, um einen Unterschied zu entdecken (Alamy et al., 2008). Wegen des zu geringen Stichprobenumfangs entsprach die Studie nicht den Einschlusskriterien der Leitlinie.

6.4.2.1.1 Referenzleitlinien

Tabelle 86. Spezifische Phobie: Pharmakotherapie. Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

Leitlinie	Evidenzgrad	Empfehlung
AkdÄ	Behandlung mit SSRI nur in schweren Fällen indiziert (keine Evidenzgraduierung)	Nur in seltenen, schwer ausgeprägten Fällen ist eine Pharmakotherapie, z. B. mit einem SSRI erforderlich (keine Empfehlungsgraduierung)
BAP	Limited data suggest that paroxetine (Ib) and some benzodiazepines (III) are efficacious in acute treatment of simple phobia. It is unclear whether concomitant use of benzodiazepines enhances or reduces the efficacy of behavioural approaches.	Consider paroxetine or benzodiazepines when patients with distressing and impairing phobias have not responded to psychological approaches (C)
WFSBP	Der SSRI Paroxetin ist wirksam (B)	Psychopharmacological drugs are not recognized as a standard treatment in simple cases of specific Phobia. However, when specific phobia leads to substantial restrictions in quality of life, drug treatment should be tried (1).

CPA	In one small RCT paroxetine was significantly more effective than placebo	Keine klare Empfehlung
RANZCP	Nicht Thema der Leitlinie	-
BAP	The findings of small randomized placebo-controlled trials provide evidence for the efficacy of escitalopram (I (PCT)) and paroxetine (I (PCT)).	Consider SSRI treatment for patients who have not responded to psychological interventions (A)
ADAC	Generally unproven	Nicht empfohlen (keine Evidenzgraduierung)
MOH	Grade B, Level 1+ Medications alone are of little benefit in specific phobia, except in cases where there has been substantial reductions in quality of life. However, relapse was usual after cessation of short-acting benzodiazepine use. (s.42)	Benzodiazepines may be used on a short-term basis for temporary anxiety relief in specific phobia, pending resolution of symptoms with other forms of treatment.

6.4.2.1.2 Zusammenfassende Beurteilung

Die Datenlage ist nicht ausreichend, um eine Empfehlung auszusprechen.

6.4.3 Kombination von Pharmako- und Psychotherapie

Es gibt keine Studien zum Vergleich von Pharmako- und Psychotherapie bzw. zur Kombination.

Höhenphobie:

- Eine Augmentation einer virtuellen Expositionstherapie bei Akrophobie mit D-Cycloserin war in einer placebokontrollierten Studie wirksam (Ressler et al., 2004), in einer anderen nicht erfolgreich (Tart et al., 2013).

Spinnenphobie:

- In einer placebokontrollierten Studie war D-Cycloserin nicht wirksam (Guastella et al., 2007).

Schlangenphobie

- In einer placebokontrollierten Studie war D-Cycloserin nicht wirksam (Nave et al., 2012).

6.4.4 Selbsthilfegruppen

Es fehlen Studien zur Wirksamkeit von Selbsthilfegruppen bei spezifischer Phobie.

Patienten und Angehörige sollen über Selbsthilfe- und Angehörigengruppen informiert und, wenn angebracht, zur Teilnahme ermuntert werden (Expertenkonsens; KKP).

7 Schlussbemerkungen

Es existieren zahlreiche kontrollierte Studien zur Behandlung der Angsterkrankungen (Panikstörung/Agoraphobie, generalisierte Angststörung, soziale Phobie und spezifische Phobie) bei Erwachsenen. Durch eine frühzeitige leitliniengerechte Behandlung kann die Lebensqualität von Patienten mit Angststörungen deutlich gebessert werden. Erfahrungen zeigen jedoch, dass in der Praxis die Erkenntnisse aus Leitlinien oft unvollständig oder verspätet in die Tat umgesetzt werden. Behandler, Fachgesellschaften, Kostenträger und Politik sollten darauf drängen, dass die Empfehlungen dieser Leitlinie in vollem Umfang zur Anwendung kommen.

8 Anhang

8.1 Abkürzungen

Abkürzung	Erklärung
5HT	Serotonin
ACKPA	Arbeitskreis der Chefärztinnen/-ärzte von Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie an Allgemeinkrankenhäusern
AD	Antidepressiva
ADAC	Anxiety Disorders Association of Canada
ADIS	Anxiety Disorders Interview Schedule for DSM
AR	Applied Relaxation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BAG KT	Bundesarbeitsgemeinschaft für Künstlerische Therapien
BAI	Beck Anxiety Inventory
BÄK	Bundesärztekammer
BDI	Beck Depression Inventory
BPTK	Bundespsychotherapeutenkammer
CGI	Clinical Global Impression
CPA	Canadian Psychiatric Association
CPKA	Chefarztkonferenz psychosomatisch-psychotherapeutischer Krankenhäuser und Abteilungen e.V.
CYP	Cytochrom
DÄVT	Deutsche Ärztliche Gesellschaft für Verhaltenstherapie
DAG SHG	Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen
DASH	Deutsche Angst-Selbsthilfe
DBPK	Doppelblind, placebokontrolliert
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGBP	Deutsche Gesellschaft für Biologische Psychiatrie
DGP	Deutsche Psychoanalytische Gesellschaft
DGPs	Deutsche Gesellschaft für Psychologie
DGPM	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie
DGPT	Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DGPPR	Deutsche Gesellschaft für Klinische Psychologie und Psychosomatische Rehabilitation
DGRW	Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften
DGVM	Deutsche Gesellschaft für Verhaltensmedizin und Verhaltensmodifikation
DGVT	Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie
DKPM	Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin
DPV	Deutsche Psychoanalytische Vereinigung
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Handbuch psychischer Störungen
DVT	Deutscher Fachverband für Verhaltenstherapie
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FQ	Fear Questionnaire
GAF	Gesellschaft für Angstforschung
GAS	Global Assessment Score
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHQ	General Health Questionnaire
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAMA	Hamilton-Angst-Skala
HAMD	Hamilton-Depressions-Skala
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
IPT	Interpersonelle Psychotherapie
ITT	Intention-to-Treat
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
LOCF	Last Observation Carried Forward
LSAS	Liebowitz Social Anxiety Scale

MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MAO	Monoaminoxidase
MAOH	Monoaminoxidasehemmer
MOH	Ministry of Health, Singapore
NARI	Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIMH	National Institute of Mental Health
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
P&A	Bandelow Panik- und Agoraphobie-Skala
PDSS	Panic Disorder Severity Scale
PDTh	Psychodynamische Therapie
PGI	Patients' Global Impression
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung
RCT	Randomisierte klinische Studie (randomized clinical trial)
RIMA	Reversibler Monoaminoxidase-A-Hemmer (reversible inhibitor of monoamine-oxidase A)
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
SDS	Sheehan Disability Scale
SG	Systemische Gesellschaft
SIADH	Syndrom der vermehrten Produktion/Wirkung des antidiuretischen Hormons ADH
SNRI	Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
SSRI	Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren, Serotoninwiederaufnahmehemmer
TAU	Treatment As Usual
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TZA	Trizyklische Antidepressiva
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZAS	Zung Anxiety Scale

8.2 SIGN-Kriterien

Tabelle 87 enthält das Messinstrument, mit dem die Qualität der Studien beurteilt wurde, das SIGN Statement mit Ergänzungen für die spezielle Fragestellung der Leitlinie (mit spezifischen Anmerkungen der Leitliniengruppe).

Tabelle 87. SIGN-Statement mit Ergänzungen für die spezielle Fragestellung der Leitlinie (mit spezifischen Anmerkungen der Leitliniengruppe). Quelle: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, 2019). Die Punkte 3.10 und 3.11 wurden von der Leitliniengruppe ergänzt.

Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:		
Checkliste ausgefüllt durch:		
Abschnitt 1: INTERNE VALIDITÄT		
In einer gut durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie (RCTs) ...		In dieser Studie ist das Kriterium ...
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie? Sofern keine klare und gut definierte Frage angegeben ist, wird es schwierig sein, zu beurteilen, wie gut die Studie ihre Ziele erreicht hat oder wie relevant die Frage ist, die man versucht, auf der Grundlage ihrer Schlussfolgerungen zu beantworten. Gegenstand ist eine ICD-/DSM-definierte Angststörung (PD, GAD, SAD) für alle Studientypen	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet? Eine randomisierte Zuteilung von Patienten zu der einen oder anderen Behandlung bzw. zu aktiver Behandlung oder Placebo ist für diese Art von Studien von grundlegender Bedeutung. Wenn es keinen Hinweis auf eine Randomisierung gibt, sollte die Studie zurückgewiesen werden. Wenn die Beschreibung der Randomisierung nicht ausreichend ist, sollte der Studie eine geringere Wertigkeit gegeben werden. Prozesse wie alternative Allokation, Allokation nach Geburtsdatum oder nach Tag/Woche des Klinikbesuchs sind keine echten Randomisierungsprozesse, da es für einen Untersucher leicht wäre, herauszufinden, welche Patienten welche Behandlung erhalten. Diese Studien sollten daher als kontrollierte klinische Studien anstatt als RCTs eingestuft werden.	

1.3	<p>Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten? Die verdeckte Zuteilung bezieht sich auf den Prozess, der sicherzustellen soll, dass der Untersucher nicht erfährt, welcher Gruppe die Patienten zugeordnet sind. Studien haben gezeigt, dass die Untersucher, wenn die Geheimhaltung nicht ausreichend ist, die Wirkung der Interventionen um bis zu 40% überschätzen können. Zentrale Zuteilung, EDV-gestützte Allokation oder die Verwendung von kodierten identischen Behältern können alle als angemessenen Methoden des Verbergens angesehen werden und können als Indikatoren für eine gut durchgeführte Studie genommen werden. Wenn die Methode der Verschleierung als schlecht oder relativ leicht zu unterwandern angesehen wird, muss der Studie eine geringere Wertigkeit gegeben werden, oder sie kann abgelehnt werden, wenn die verdeckte Zuteilung als unzureichend angesehen wird.</p>	
1.4	<p>Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet? Verblindung bezieht sich auf einen Prozess, durch den diejenigen, die die Ergebnisse beurteilen müssen, verborgen bleibt, welche Behandlung ein Patient erhalten hat. Sie kann drei Ebenen umfassen. Einzelblind heißt, dass den Patienten nicht bewusst ist, welche Behandlung sie erhalten. In doppelblinden Studien weiß weder der Arzt noch der Patient, welche Behandlung gegeben wird. In sehr seltenen Fällen sind Studien dreifach verblindet werden, wobei weder Patienten, Ärzte, noch die Durchführenden der Analyse wissen, welche Patienten welche Behandlung erhält. Je höher der Grad der Verblindung, desto geringer ist die Gefahr eines Bias in der Studie.</p>	
1.5	<p>Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar? Patienten, die für die Aufnahme in einer Studie ausgewählt werden, müssen so ähnlich wie möglich sein. Die Studie sollte etwaige wesentliche Unterschiede in der Zusammensetzung der Arbeitsgruppen in Bezug auf Geschlechterverhältnis, Alter, Stadium der Erkrankung (falls zutreffend), sozialer Herkunft, ethnischer Herkunft oder Komorbiditäten berichten. Diese Faktoren können durch Ein- und Ausschlusskriterien kontrolliert werden, wenn sie nicht direkt berichtet werden. Wird dieser Punkt nicht beachtet und werden ungeeigneten Gruppen verwendet, sollte dies zu einer Herabstufung der Studie führen.</p>	
1.6	<p>Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt? Wenn einige Patienten eine zusätzliche Behandlung erhalten, selbst wenn diese geringfügiger Natur ist oder aus Beratung und Betreuung besteht, so ist diese Behandlung ein möglicher Störfaktor, der die Ergebnisse ungünstig machen kann. Wenn die Gruppen nicht gleich behandelt werden, sollte die Studie ausgeschlossen werden, es sei denn, dass keine anderen Evidenzdaten zur Verfügung stehen. Wenn eine solche Studie als Evidenz verwendet wird, sollte sie mit Vorsicht behandelt werden.</p>	
1.7	<p>Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben? Die primären Endpunkte der Studie sollten klar angegeben werden. Wenn das Hauptzielkriterium nicht angegeben wird, oder die Studie ihre wichtigsten Schlussfolgerungen auf sekundäre Endpunkte stützt, sollte sie abgelehnt werden. Wenn die Erfolgskriterien Subjektivität beinhalten, sollte Evidenz dafür geliefert werden, dass sie reliabel sind und vor ihrer Verwendung in der Studie validiert wurden. Hauptzielkriterium ist entscheidungsrelevant für LL-Gruppe Wenn Hauptzielkriterium nicht benannt, hält der Vergleich einem anerkannten post-hoc Verfahren (z.B. Bonferroni-Holm-Adjustierung) stand?</p>	
1.8	<p>Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts? Vorsicht ist angebracht, wenn die Zahl der Patienten, die aus einer Studie vorzeitig ausscheiden, sehr hoch ist. In der Regel wird eine 20%-Ausfallrate als akzeptabel angesehen, dies aber kann variieren. Es sollte angegeben werden, wie viele Patienten ausschieden und aus welchen Gründen. Es sollte beachtet werden, dass die Ausfallrate umso höher ist, je länger die Studiendauer ist. Eine höhere Ausfallquote wird normalerweise nicht zur Ablehnung einer Studie führen, sondern zu einer Herabstufung.</p>	

1.9	<p>Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?</p> <p>In der Praxis ist es selten der Fall, dass alle Patienten in der Interventionsgruppe die Intervention während des ganzen Prozesses erhalten, und alle in der Vergleichsgruppe sie nicht erhalten. Patienten können die Behandlung ablehnen, oder Gegenanzeigen können auftreten, so dass Patienten in die andere Gruppe übernommen werden. Wenn die Vergleichbarkeit der Gruppen durch Randomisierung aufrechterhalten werden soll, müssen jedoch Behandlungsergebnisse nach der Gruppe, zu der sie ursprünglich zugewiesen wurden, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert werden. (Dies wird als intern-to-treat-Analyse bezeichnet.) Wenn es klar ist, dass die Analyse nicht auf einer intern-to-treat-Basis beruht, kann die Untersuchung zurückgewiesen werden. Wenn aber keine oder wenig andere Evidenz existiert, kann die Studie eingeschlossen werden, sollte jedoch so ausgewertet werden, als wenn es sich um eine nicht-randomisierte Kohortenstudie handelte.</p> <p>(Kommentar der Leitliniengruppe: Es ist nicht üblich, dass Patienten, die aus der einen Gruppe ausscheiden, in die andere übernommen werden, wie im SIGN-Statement vorgeschlagen. Nach heutiger Definition heißt ITT: vorzeitig ausgeschiedene Patienten, die für einen vordefinierten Mindestzeitraum in der Studie waren, werden in die ITT-Analyse mit einbezogen. Entweder wird versucht, die Patienten trotz Ausscheidens zu kontaktieren, um Studienabschlusswerte zu erhalten, oder die letzten der Zwischenerhebungen werden nach der last-observation-carried-forward-Methode statt eines Endwertes genommen. Eine according-to-protocol-Auswertung (ATP) sollte zu einer Herabstufung der Studie führen)</p>	
1.10	<p>Bei Multicentre-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?</p> <p>In Multicentre-Studien kann Vertrauen in die Ergebnisse erhöht werden, wenn nachgewiesen werden kann, dass in den verschiedenen beteiligten Zentren ähnliche Ergebnisse gewonnen wurden.</p>	
ABSCHNITT 2: GESAMTBEWERTUNG		
2.1	<p>Wie gut wurde für systematische Fehler/ Störvariablen kontrolliert?</p> <p>Code ++ (Evidence nach Design), + (gerade noch haltbar), oder – (für Empfehlung keine Grundlage)</p> <p>Mögliche Allegiance wird gemeinsam im Plenum diskutiert</p>	
2.2	Wenn + oder – in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	
ABSCHNITT 3: BESCHREIBUNG DER STUDIE (Die folgenden Informationen werden benötigt, um die Evidenztabelle auszufüllen Cross-Studie Vergleiche abzuschließen. Bitte füllen Sie alle Abschnitte aus, für die Informationen verfügbar sind.)		
3.02	Welche Zielgrößen wurden bestimmt?	
3.1	<p>Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?</p> <p>Bitte geben Sie die Patientenzahl für jeden Arm der Studie zu Studienbeginn an.</p> <p>Klare Definition ITT und ATP (oben)</p> <p>Es ist beschrieben, zu welchen Zeitpunkten und wie oft Hauptzielkriterium erfasst wurde.</p>	
3.2	<p>Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)</p> <p>Geben Sie alle relevanten Eigenschaften an - z. B. Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Komorbidität, Seuchenstatus, ambulant/stationär</p>	
3.3	<p>Welche Intervention wurde untersucht?</p> <p>Listen Sie alle Interventionen der Studie auf.</p> <p>Wenn in Psychotherapiestudien Medikamente erlaubt waren: gibt es Angaben, ob in der Kontrollgruppe die gleiche Anzahl von Medikamenten gegeben wurden? Angabe der Dauer der Studie</p>	
3.4	<p>Welche Vergleiche werden in der Studie durchgeführt?</p> <p>Sind es Vergleiche zwischen aktiven Behandlungen, oder zwischen Behandlung und Placebo/ keine Behandlung?</p>	
3.5	<p>Nach welcher Follow-up-Periode wurden Patienten in der Studie nachuntersucht?</p> <p>Dauer der Follow-up-Periode gemessen vom Anfang der Studie. Geben Sie spezifische Endpunkte an, die das Ende der Follow-up-Periode markieren (z.B. Tod, vollständige Heilung). entscheiden. Geben Sie an, ob der Follow-up-Zeitraum kürzer war als ursprünglich geplant.</p> <p>Wurde in der Follow-up-Zeit kontrolliert, ob andere Therapiemodalitäten wahrgenommen wurden?</p>	
3.6	Welches Therapieerfolgsmaße werden in der Studie verwendet?	

	Listen Sie alle Maße, die verwendet werden, um die Wirksamkeit der Interventionen zu beurteilen.	
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung? (z.B. odds ratio) Geben Sie alle Effektmaße der Studie an – z.B. absolutes oder relatives Risiko, NNT, etc. Beziehen Sie p-Werte und alle Konfidenzintervalle ein.	
3.8	Wie wurde diese Studie finanziert? Geben Sie alle Finanzierungsquellen an, die in dem Artikel zitiert werden (z.B. Regierung, ehrenamtlich, oder Industrie).	
3.9	Kann diese Studie dazu beitragen, Ihre zentrale Frage zu beantworten? Fassen Sie die wichtigsten Schlussfolgerungen der Studie zusammen und geben Sie an, wie es um die zentrale Frage bezieht.	
3.10	Wurde die Studie von einem Ethikkomitee genehmigt? (Ergänzung durch Leitliniengremium)	
3.11	Ist die Studie bei einem Studienregister angemeldet worden? Stimmen die Angaben in der Veröffentlichung mit den Angaben der Registrierung überein? (Ergänzung durch Leitliniengremium)	

8.3 Verwendete Referenzleitlinien

8.3.1 Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien

In den folgenden Tabellen sind die unterschiedlichen Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien aufgeführt.

8.3.1.1 AKDÄ

Tabelle 88. Angst-Leitlinie AKDÄ

Kategorien der Evidenz	
↑↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.
↑	Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.
↓↓	Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch eine oder mehrere Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt.
↔	Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

8.3.1.2 BAP

Tabelle 89. BAP

Categories of evidence relevant to specific causal relationships and treatments	
Ia	Evidence from meta-analysis of RCTs
Ib	Evidence from at least one RCT
IIa	Evidence from at least one controlled study without randomization
IIb	Evidence from at least one other type of quasi-experimental study
III	Evidence from non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case-control studies
IV	Evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities
Proposed categories of evidence for observational findings and associations	
I	Evidence from large representative population samples
II	Evidence from small, well-designed but not necessarily representative samples
III	Evidence from non-representative surveys, case reports
IV	Evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities
Strength of recommendations	
A	Directly based on category I evidence
B	Directly based on category II evidence or an extrapolated recommendation from category I evidence

C	Directly based on category III evidence or an extrapolated recommendation from category I or II evidence
D	Directly based on category IV evidence or an extrapolated recommendation from category I, II or III evidence
S	Standard of clinical care
RCT: randomized controlled trial	

8.3.1.3 WFSBP

Tabelle 90. WFSBP

Category of Evidence	Description
↑↑ A	<p>Full Evidence From Controlled Studies</p> <p>is based on:</p> <p>2 or more double-blind, parallel-group, randomized controlled studies (RCTs) showing superiority to placebo (or in the case of psychotherapy studies, superiority to a 'psychological placebo' in a study with adequate blinding)</p> <p><u>and</u></p> <p>1 or more positive RCT showing superiority to or equivalent efficacy compared with established comparator treatment in a three-arm study with placebo control or in a well-powered non-inferiority trial (only required if such a standard treatment exists)</p> <p>In the case of existing negative studies (studies showing non-superiority to placebo or inferiority to comparator treatment), these must be outweighed by at least 2 more positive studies or a meta-analysis of all available studies shows superiority to placebo and non-inferiority to an established comparator treatment.</p> <p>Studies must fulfill established methodological standards (...).The decision is based on the primary efficacy measure.</p>
↑ B	<p>Limited Positive Evidence From Controlled Studies</p> <p>is based on:</p> <p>1 or more RCTs showing superiority to placebo (or in the case of psychotherapy studies, superiority to a 'psychological placebo')</p> <p><u>or</u></p> <p>a randomized controlled comparison with a standard treatment without placebo control with a sample size sufficient for a non-inferiority trial.</p> <p><u>and</u></p> <p>No negative controlled studies exist</p>
(↑) C	Evidence from Uncontrolled Studies or Case Reports/Expert Opinion
C1	<p>Uncontrolled Studies</p> <p>is based on:</p> <p>1 or more positive naturalistic open studies (with a minimum of 5 evaluable patients)</p> <p><u>or</u></p> <p>a comparison with a reference drug with a sample size insufficient for a non-inferiority trial</p> <p><u>and</u></p> <p>no negative controlled studies exist</p>
C2	<p>Case Reports</p> <p>is based on:</p> <p>1 or more positive case reports</p> <p><u>and</u></p> <p>no negative controlled studies exist</p>
C3	Based on the opinion of experts in the field or clinical experience
↔ D	<p>Inconsistent Results</p> <p>Positive RCTs are outweighed by an approximately equal number of negative studies</p>
↓ E	<p>Negative Evidence</p> <p>The majority of RCTs studies shows non-superiority to placebo (or in the case of psychotherapy studies, superiority to a 'psychological placebo') or inferiority to comparator treatment</p>
? F	<p>Lack of Evidence</p> <p>Adequate studies proving efficacy or non-efficacy are lacking</p>
Recommendation Grade	Based on:
1	Category A evidence <u>and</u> good risk-benefit ratio
2	Category A evidence <u>and</u> moderate risk-benefit ratio
3	Category B evidence
4	Category C evidence
5	Category D evidence

8.3.1.4 APA

Tabelle 91. APA

The following coding system is used to indicate the nature of the supporting evidence in the summary recommendations and references:	
(A)	Randomized clinical trial. A study of an intervention in which subjects are prospectively followed over time; there are treatment and control groups; subjects are randomly assigned to the two groups; both the subjects and the investigators are blind to the assignments
(A-)	Same as above, but not double-blind.
(B)	Clinical trial. A prospective study in which an intervention is made and the results of that intervention are tracked longitudinally; study does not meet standards for a randomized clinical trial.
(C)	Cohort or longitudinal study. A study in which subjects are prospectively followed over time without any specific intervention.
(D)	Case-control study. A study in which a group of patients is identified in the present and information about them is pursued retrospectively or backward in time.
(E)	Review with secondary data analysis. A structured analytic review of existing data, e.g., a meta-analysis or a decision analysis.
(F)	Review. A qualitative review and discussion of previously published literature without a quantitative synthesis of the data.
(G)	Other. Textbooks, expert opinions, case reports, and other reports not included above.

Each recommendation is identified as falling into one of three categories of endorsement, indicated by a bracketed Roman numeral following the statement. The three categories represent varying levels of clinical confidence:	
(I)	Recommended with substantial clinical confidence
(II)	Recommended with moderate clinical confidence
(III)	May be recommended on the basis of individual circumstances

8.3.1.5 CPA

Tabelle 92. CPA

	Levels of evidence
1	Metaanalysis or replicated RCT that includes a placebo condition
2	At least one RCT with placebo or active comparison condition
3	Uncontrolled trial with at least 10 or more subjects
4	Anecdotal reports or expert opinion
	Treatment recommendation summary
First-line	Level 1 or Level 2 evidence plus clinical support for efficacy and safety
Second-line	Level 3 evidence or higher plus clinical support for efficacy and safety
Third-line	Level 4 evidence or higher plus clinical support for efficacy and safety
Not recommended	Level 1 or Level 2 evidence for lack of efficacy

8.3.1.6 NICE

Tabelle 93. NICE

Recommendation grade	Evidence
A	Directly based on category I evidence
B	Directly based on: category II evidence, or extrapolated recommendation from category I evidence
C	Directly based on: category III evidence, or extrapolated recommendation from category I or II evidence
D	Directly based on: category IV evidence, or extrapolated recommendation from category I, II, or III evidence
NICE 2002	Evidence from NICE health technology appraisal
Evidence category	Source
I	Evidence from: meta-analysis of randomised controlled trials, or

	at least one randomised controlled trial
II	Evidence from: at least one controlled study without randomisation, or at least one other type of quasi-experimental study
III	Evidence from non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case-control studies
IV	Evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

Adapted from Eccles M, Mason J (2001) How to develop cost-conscious guidelines. *Health Technology Assessment* 5(16)

8.3.1.7 Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs)

Tabelle 94. DGPs: Evidenzgradbeurteilung nach den Kriterien der Fachgruppe für Klinische Psychologie und Psychotherapie

Evidenzgrad	Evidenzbasis	Beurteilung
I a	Metaanalyse(n) über mehrere randomisierte, kontrollierte Studien	(I) Wirksam
I b	Mindestens zwei randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) aus unabhängigen Gruppen	
II a	Eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	(II) Möglicherweise wirksam
II b	Serie von gut angelegten quasi-experimentellen Studien (Effectiveness Studie, prospektive Kohortenstudien, Fallkontrollstudien, experimentelle Einzelfallstudien)	
III	Nicht-experimentelle oder deskriptive Studien (1-Gruppen-Prä-Post-Vergleiche, Korrelationsstudien)	(III) Bislang ohne ausreichende Wirknachweise
IV	Unsystematische Einzelfallstudien, Kasuistiken, Experten, Konsensuskonferenzen, klinische Erfahrung	

8.3.2 Evidenz- und Empfehlungsgrade der Referenzleitlinien, die in der 1. Revision neu hinzukamen bzw. in einer neuen Version erschienen waren

8.3.2.1 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP)

Tabelle 95. RANZCP (2018)

Level	Design
I	A systematic review of level II studies
II	A randomised controlled trial
III-1	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)
III-2	A comparative study with concurrent controls: Non-randomised, experimental trial Cohort study Case-control study Interrupted time series with a control group
III-3	A comparative study without concurrent controls: Historical control study Two or more single-arm studies Interrupted time series without a parallel control group
IV	Case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes

8.3.2.2 British Association of Psychopharmacology (BAP, 2014)

Tabelle 96. BAP (2014)

Table 1. Levels of evidence and strength of recommendations.

Categories of evidence relevant to treatment	
I (M)	Evidence from meta-analysis of randomised double-blind placebo-controlled trials
I (PCT)	Evidence from at least one randomised double-blind placebo-controlled trial

II	Evidence from at least one randomised double-blind comparator-controlled trial (without placebo)
III	Evidence from non-experimental descriptive studies
IV	Evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities
Categories of evidence relevant to observational findings and associations	
I	Evidence from large representative population samples
II	Evidence from small, well designed but not necessarily representative samples
III	Evidence from non-representative surveys, case reports
IV	Evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities
Strength of recommendations	
A	Directly based on category I evidence (either I (M) or I (PCT))
B	Directly based on category II evidence or an extrapolated recommendation from category I evidence
C	Directly based on category III evidence or an extrapolated recommendation from category I or II evidence
D	Directly based on category IV evidence or an extrapolated recommendation from other categories
S	Standard of clinical care

8.3.2.3 Anxiety Disorders Association of Canada (ADAC), Kanada

Tabelle 97. ADAC

Levels of evidence	Design
1	Meta-analysis or at least 2 randomized controlled trials (RCTs) that included a placebo condition
2	At least 1 RCT with placebo or active comparison condition
3	Uncontrolled trial with at least 10 subjects
4	Anecdotal reports or expert opinion

8.3.2.4 NICE (Social Anxiety Disorder) 2013

Tabelle 98. NICE

Recommendation grade	Evidence
A	Directly based on category I evidence
B	Directly based on: category II evidence, or extrapolated recommendation from category I evidence
C	Directly based on: category III evidence, or extrapolated recommendation from category I or II evidence
D	Directly based on: category IV evidence, or extrapolated recommendation from category I, II, or III evidence
NICE 2002	Evidence from NICE health technology appraisal
Evidence category	Source
I	Evidence from: meta-analysis of randomised controlled trials, or at least one randomised controlled trial
II	Evidence from: at least one controlled study without randomisation, or at least one other type of quasi-experimental study
III	Evidence from non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case-control studies
IV	Evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

Adapted from Eccles M, Mason J (2001) How to develop cost-conscious guidelines. Health Technology Assessment 5 (16)

8.3.2.5 Ministry of Health, Singapore (MOH), Singapur

Levels of evidence	
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies. High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, e.g. case reports, case series 4 Expert opinion
Grade of recommendation	
A	At least one meta-analysis, systematic review of RCTs, or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+
GPP	Good Practice Points: Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.

8.3.3 DELBI-Rating der verwendeten Leitlinien

Die folgende Tabelle enthält die Einschätzung der Referenzleitlinien. Die Leitlinien wurden von vier Gutachtern unabhängig bewertet. Die relevanten Leitlinien wurden zur übersichtlichen Darstellung der Leitlinienbewertung der Gutachter entsprechend dem Rangplatz der bewerteten Gesamt-Scoresumme nach DELBI sortiert. Die Scorewerte der Domänen sind jeweils einzeln ausgewiesen (siehe: DELBI-Rating der verwendeten Leitlinien, Anhang 8.3.2, S. 178). Die Auswahl relevanter Leitlinien für die Erstellung einer Leitliniensynopse erfolgte mit dem im Methoden-Report des Nationalen Programms für Versorgungs-Leitlinien empfohlenen Kriterienmodell (2008). Als primäres Auswahlkriterium wurde die methodische Qualität der Leitlinie herangezogen, die durch sieben Aspekte der Domäne 3 definiert ist (siehe hierzu im Detail Domäne 3). Ein

Domänenwert von $\leq 0,5$ wurde ergänzend zum eingesetzten Kriterienmodell entsprechend als „keine ausreichende“ Qualität definiert. Es wurden aus den sieben zu bewertenden Leitlinien zwei identifiziert, die von den Gutachtern als methodisch nicht ausreichend eingeschätzt wurden (DGPPN und RANZCP).

Tabelle 99. DELBI-Ratings. Der Domänen-Punktwert wurde entsprechend der Formel nach DELBI berechnet. Der Domänenwert ergibt sich aus der real erreichten Punktzahl minus der minimal möglichen Punktzahl, dividiert durch das Ergebnis aus der maximal möglichen Punktzahl minus der minimal möglichen Punktzahl.

Leitlinie Jahr/Land	Organisation	Domäne 1	Domäne 2	Domäne 3	Domäne 4	Domäne 5	Domäne 6	Domäne 7	Σ	Rang
Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults: management in primary, secondary and community care (partial update) 2011/GB	NICE	0,86	0,63	0,86	0,83	0,75	0,63	0,76	5,35	1
Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders 2005/GB	BAP	0,86	0,50	0,71	0,83	0,56	0,58	0,64	4,68	2
Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders 2008	WFSBP	0,78	0,40	0,76	0,77	0,64	0,63	0,60	4,58	3
Arzneiverordnung in der Praxis: Angst und Zwangsstörungen 2003/D	AkdÄ	0,75	0,40	0,67	0,77	0,64	0,63	0,30	4,46	4
Evidenzbasierte Leitlinien zur Psychotherapie der Panikstörung mit und ohne Agoraphobie und der Agoraphobie ohne Panikstörung 2009/D, DGPs	DGPs	0,89	0,40	0,67	0,67	0,33	0,66	0,71	4,33	5
Practice Guideline for the treatment of patients with panic disorder 2009/USA	APA	0,61	0,25	0,69	0,79	0,44	0,88	0,57	4,23	6
Evidenzbasierte Leitlinien zur Psychotherapie der Sozialen Angststörung 2010/D	DGPs	0,72	0,29	0,65	0,71	0,36	0,75	0,58	4,06	7
Clinical Guidelines for the Management of Anxiety 2004 (amended 2007)/GB	NICE	0,72	0,56	0,58	0,69	0,44	0,08	0,65	3,72	8
Clinical Practice Guidelines Management of Anxiety Disorders 2006/Canada	CPA	0,72	0,35	0,56	0,60	0,36	0,21	0,60	3,40	9
Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Angsterkrankungen 2000/D	DGPPN	0,61	0,35	0,38	0,60	0,36	0,21	0,43	2,94	10
Clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder and agoraphobia 2003/Australia, New Zealand	RANZCP	0,56	0,42	0,37	0,50	0,28	0,33	0,33	2,68	11

8.3.4 DELBI Rating der bei der 1. Revision hinzugekommenen Leitlinien

Bei den für die 1. Revision hinzugekommenen Leitlinien wurde die Domäne 3 „Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung“ des DELBI-Ratings durch zwei Gutachter unabhängig bewertet. Auch hier galt, dass bei einem Domänenwert von $\leq 0,5$ eine nicht ausreichende methodologische Qualität angenommen werden konnte. Nachfolgend sind die 5 ausgewerteten Leitlinien entsprechend ihrer Wertigkeit tabellarisch aufgeführt (Tabelle 100).

Tabelle 100. DELBI-Ratings der neu hinzugekommenen Leitlinien. Der Domänen-Punktwert wurde entsprechend der Formel nach DELBI berechnet. Der Domänenwert ergibt sich aus der real erreichten Punktzahl minus der minimal möglichen

Punktzahl, dividiert durch das Ergebnis aus der maximal möglichen Punktzahl minus der minimal möglichen Punktzahl.
Domäne 3 = Methodische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung

Leitlinie	Gesellschaft		Autoren	Domäne 3	Rang
Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment	NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence	(NICE, 2013)	0,81	1
Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalized anxiety disorder	RANZCP	Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, Australien	(Andrews et al., 2018)	0,71	2
Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology	BAP	British Association for Psychopharmacology, Großbritannien	(Baldwin et al., 2014)	0,64	3
Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders	ADAC	Anxiety Disorders Association of Canada	(Katzman et al., 2014)	0,64	4
Ministry of Health Clinical Practice Guidelines Anxiety Disorders	MOH	Ministry of Health, Singapore, Singapur	(MOH, 2015) (Lim et al., 2015)	0,52	5

8.4 Eigene Recherchen der Leitliniengruppe

Punkte, die durch die Verwendung von Referenzleitlinien nicht geklärt wurden, wurden durch eigene Recherchen der Leitliniengruppe ergänzend untersucht.

8.4.1 Datenbankrecherche: Suchalgorithmen

Es wurden Veröffentlichungen in peer-reviewed journals gesucht. Folgende Datenbanken wurden bis zum Stichtatum 1.7.2013 durchsucht: MEDLINE und ISI WEB OF SCIENCE. Zusätzlich wurde eine Handsuche in den publizierten Metaanalysen und Reviews durchgeführt. Es wurde nach folgenden Kriterien gesucht:

8.4.1.1 Suchalgorithmen

8.4.1.1.1 Panic Disorder/Agoraphobia

8.4.1.1.1.1 PUB MED

("panic disorder"{Title}) OR ("agoraphobia"{Title}) AND („randomized“{All fields}) AND („treatment“ OR “therapy“{All fields})

DATE: 1980/01/01 to present

8.4.1.1.1.2 ISI Web of Science

Title=(panic disorder OR agoraphobia) AND Topic=(randomized) AND Topic=(therapy)

Timespan: >1979

Search language=English, German

8.4.1.1.2 Generalized Anxiety Disorder

8.4.1.1.2.1 PUB MED

(„generalized anxiety disorder“{Title}) AND („randomized“{All fields}) AND („treatment“ OR “therapy“{All fields}).

DATE: 1980/01/01 to present

8.4.1.1.2.2 ISI Web of Science

Title=(generalized anxiety disorder) AND Topic=(randomized) AND Topic=((therapy) OR (treatment))

Timespan: >1979

Search language=English, German

8.4.1.1.3 Social Anxiety Disorder

8.4.1.1.3.1 PUB MED

((„social anxiety disorder“{Title}) OR („social phobics“{Title}) OR („social phobia“{Title})) AND („randomized“{All fields}) AND („treatment“ OR „therapy“{All fields}).

DATE: 1980/01/01 to present

8.4.1.1.3.1 ISI Web of Science

Title=((social anxiety disorder) OR ((social phobics) OR (social phobia)) AND Topic=(randomized) AND Topic=((therapy) OR (treatment))

Timespan: > 1979

Search language=English, German

8.4.1.1.4 Specific Phobia

8.4.1.1.4.1 PUB MED

((„specific phobia“{Title}) OR (phobia)) AND („randomized“{All fields}) AND („treatment“ OR „therapy“{All fields}).

DATE: 1980/01/01 to present

8.4.1.1.4.2 ISI Web of Science

Title=((specific phobia) OR (phobia) OR (phobic)) AND Topic=(randomized) AND Topic=((therapy) OR (treatment))

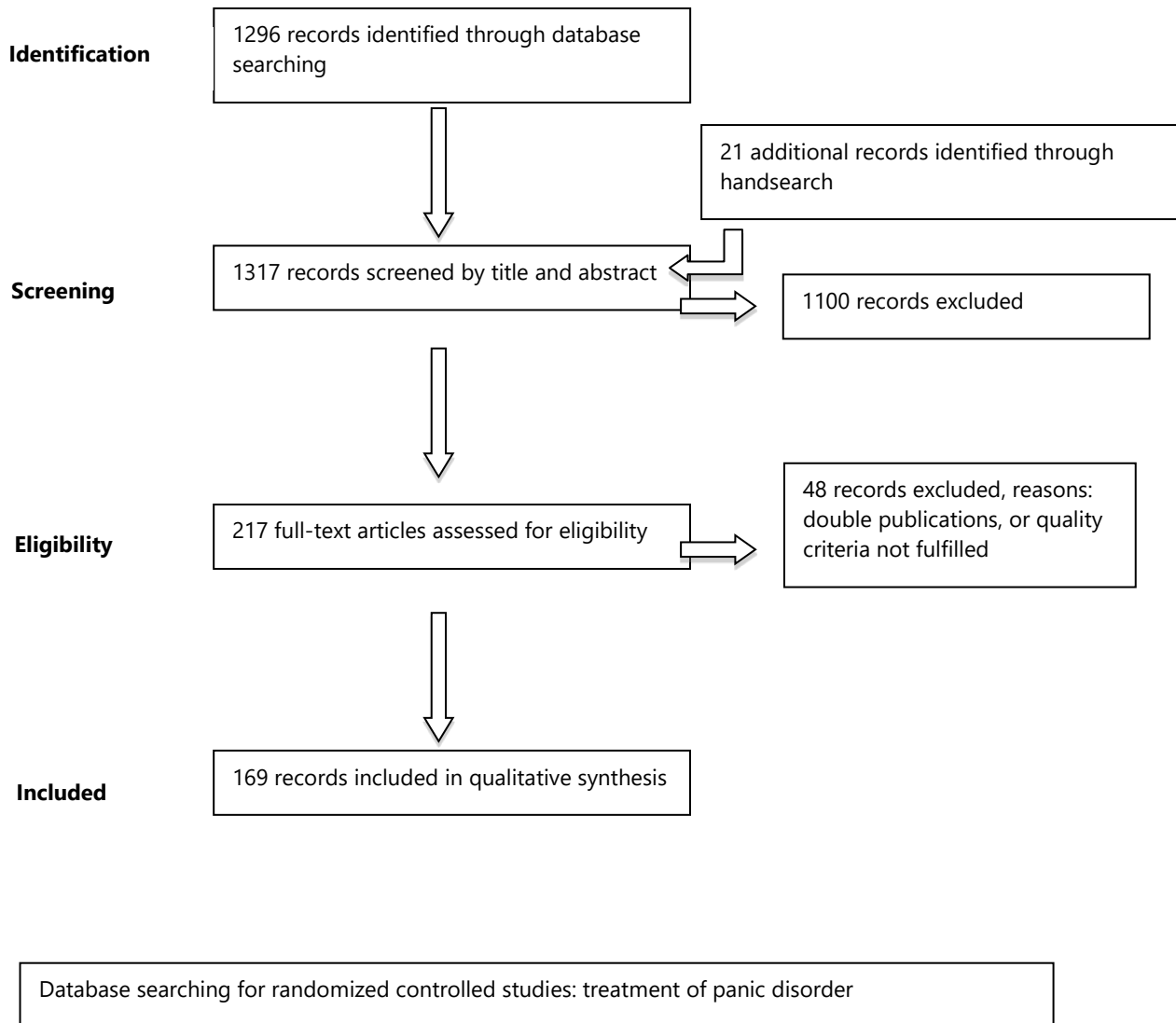
Timespan: > 1979

Search language=English, German

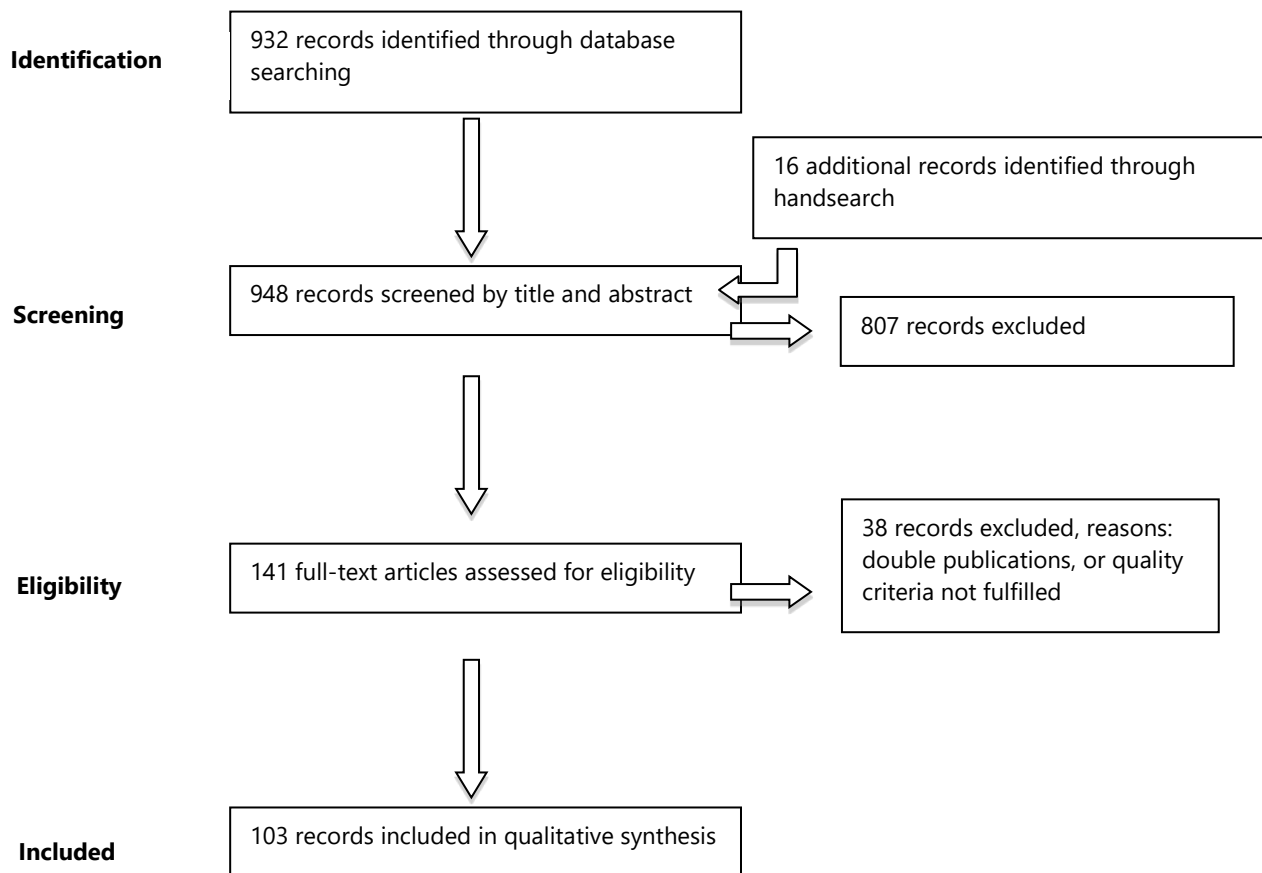
Die Auswahl der Studien erfolgte nach dem PRISMA-Statement (Moher et al., 2011). Im Folgenden werden für die 4 untersuchten Angststörungen die Flow-Diagramme dargestellt.

Aufgrund der Titel und Abstracts wurde eine Vorauswahl vorgenommen (Abschnitt 2.3.3.1, S. 37).

8.4.1.2 Panikstörung und Agoraphobie

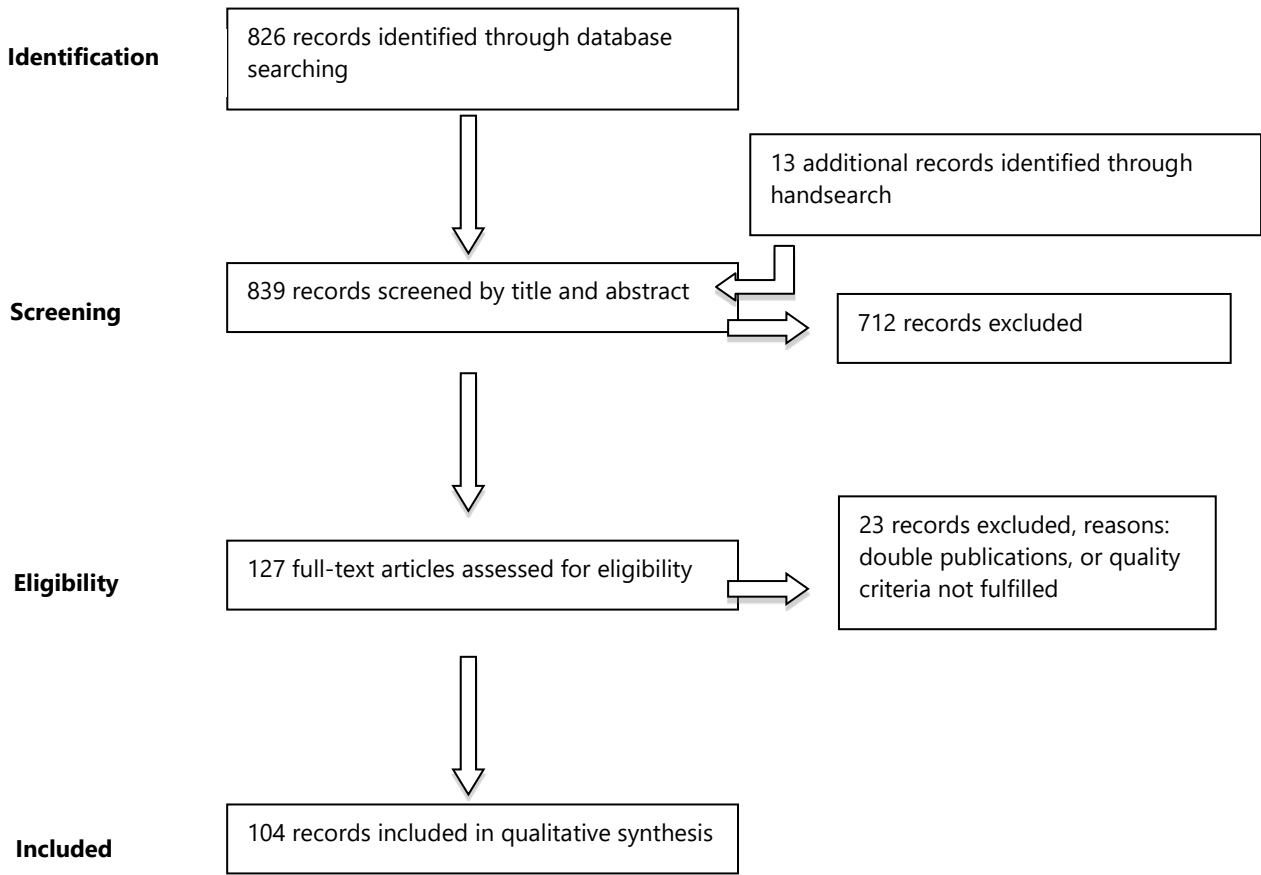


8.4.1.3 Generalisierte Angststörung



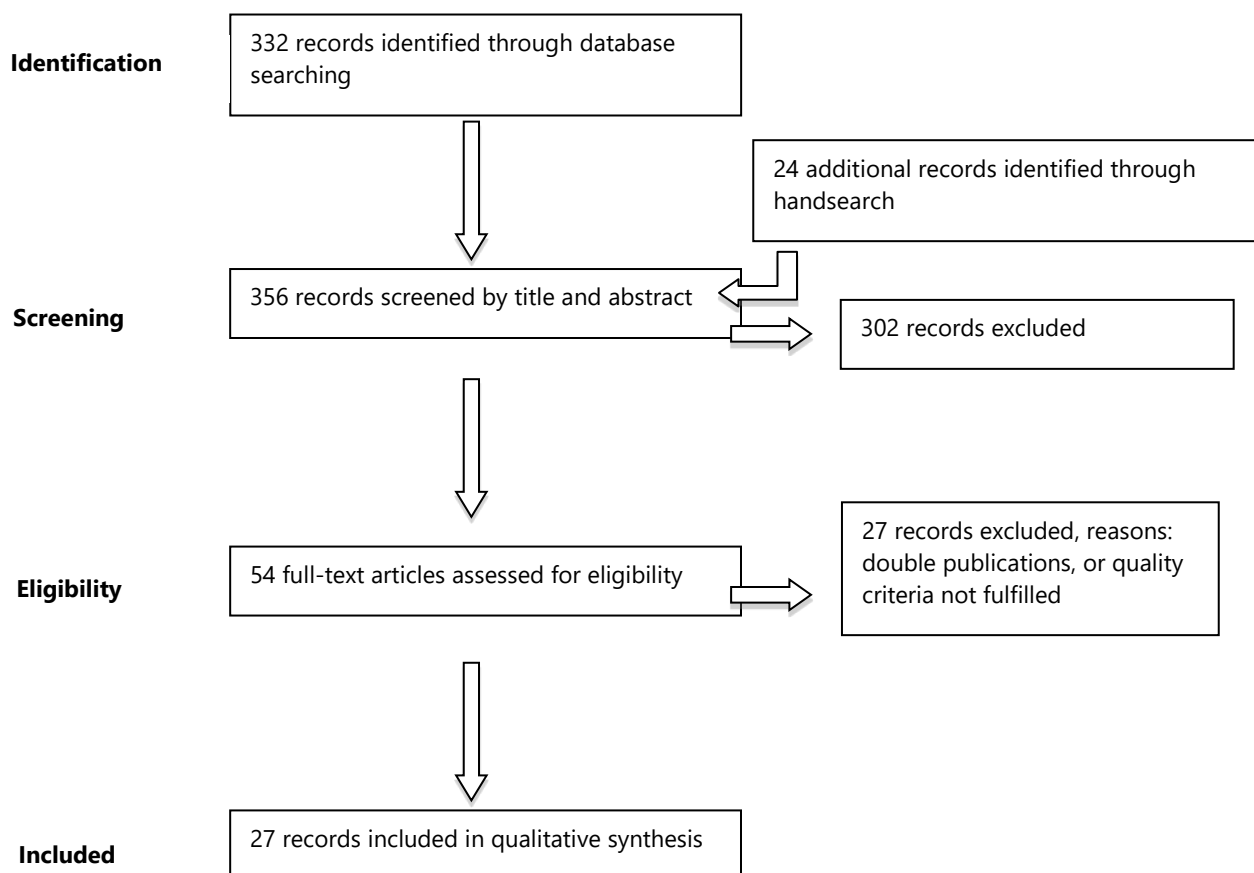
Database searching for randomized controlled studies: treatment of generalized anxiety disorder

8.4.1.4 Soziale Phobie



Database searching for randomized controlled studies: treatment of social phobia

8.4.1.5 Spezifische Phobie



Database searching for randomized controlled studies: treatment of specific/simple phobia

8.4.2 Neue Datenbankrecherche für die 1. Revision der Leitlinie

Es wurden Veröffentlichungen in peer-reviewed journals gesucht. Folgende Datenbanken wurden bis zum Stichtatum 20.6.2019 durchsucht: PubMed (incl. MEDLINE) und ISI WEB OF SCIENCE.

Zeitraum: 16.9.2013 bis 20.6.2019

Sprache: Englisch, Deutsch

Zusätzlich wurde eine Handsuche in den publizierten Metaanalysen und Reviews durchgeführt.

8.4.2.1 Suchalgorithmen

8.4.2.1.1 Panic Disorder/Agoraphobia

8.4.2.1.1.1 PUB MED

(panic disorder[Title]) OR agoraphobia[Title] AND ("2013/09/16"[PDAT] : "3000"[PDAT]) AND **randomized** AND (treatment OR therapy)

Result: 92

8.4.2.1.1.2 ISI Web of Science

All Databases

Title=(panic disorder OR agoraphobia) AND Topic=(randomized) AND Topic=(therapy)

Custom year range 2013-2019

Result: 110

8.4.2.1.2 Generalized Anxiety Disorder

8.4.2.1.2.1 PUB MED

(generalized anxiety[Title]) AND ("2013/09/16"[PDAT] : "3000"[PDAT]) AND **randomized** AND (treatment OR therapy)

Result: 141

8.4.2.1.2.2 ISI Web of Science

All Databases

Title=(generalized anxiety disorder) AND Topic=(randomized) AND Topic=(therapy)

Custom year range 2013-2019

Result: 134

8.4.2.1.3 Social Anxiety Disorder

8.4.2.1.3.1 PUB MED

(social anxiety[Title] OR social phobia[Title]) AND ("2013/09/16"[PDAT] : "3000"[PDAT]) AND **randomized** AND (treatment OR therapy)

Result: 197

8.4.2.1.3.1 ISI Web of Science

Title=((social anxiety disorder) OR ((social phobics) OR (social phobia)) AND Topic=(randomized) AND Topic=((therapy) OR (treatment))

Custom year range 2013-2019

Result: 174

8.4.2.1.4 Specific Phobia

8.4.2.1.4.1 PUB MED

(phobia[Title] OR phobic[Title]) AND ("2013/09/16"[PDAT] : "3000"[PDAT]) AND **randomized** AND (treatment OR therapy)

Result: 40

8.4.2.1.4.2 ISI Web of Science

Title=((specific phobia) OR (phobia) OR (phobic)) AND Topic=(randomized) AND Topic=((therapy) OR (treatment))

Custom year range 2013-2019

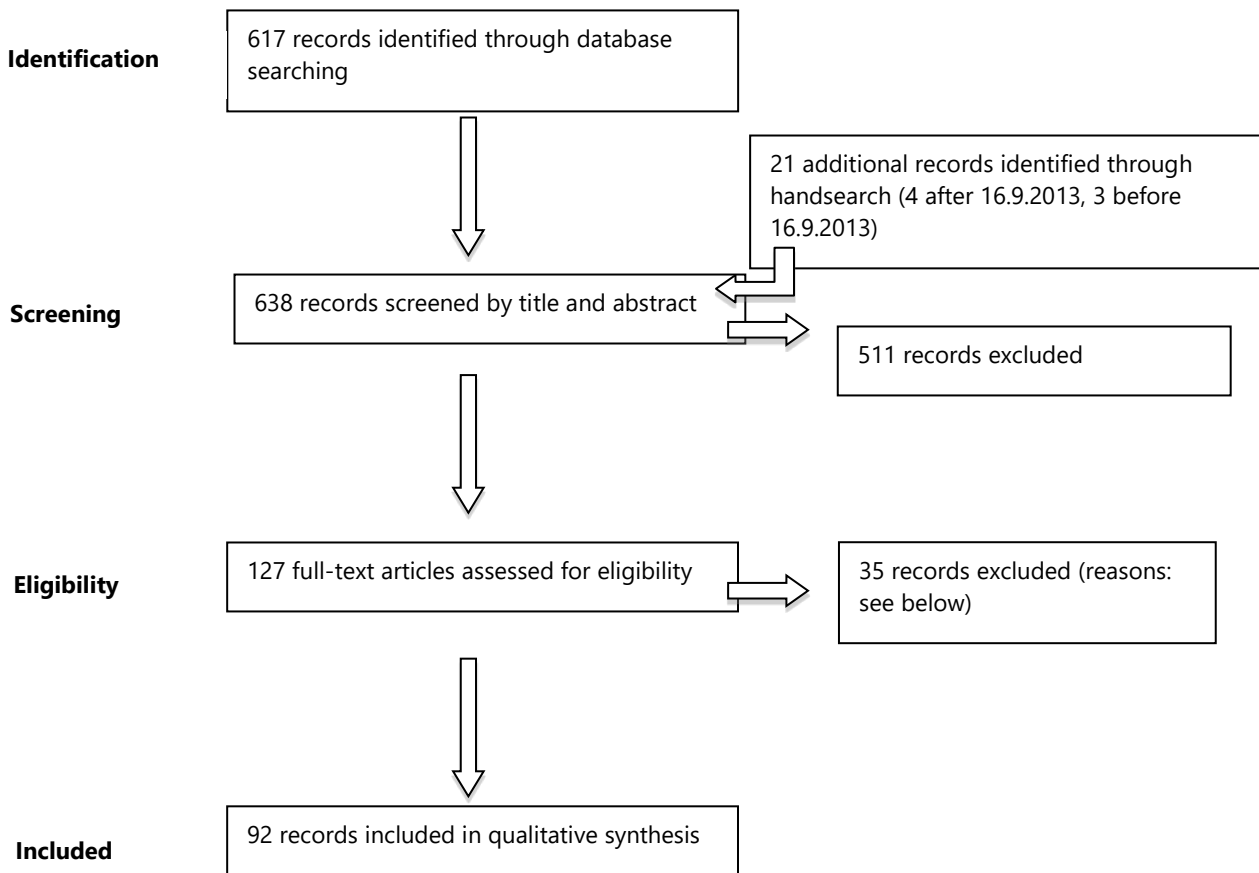
Result: 67

Gesamt: 965

Nach der Eliminierung von Duplikaten: 612

8.4.2.2 PRISMA Statement (nach dem 16.9.2013 aufgenommene Studien für die 1. Revision)

Die Auswahl der Studien erfolgte nach dem PRISMA-Statement (Moher et al., 2011).



Database searching for randomized controlled studies: Anxiety Disorders

8.4.2.2.1 Neue Studien nach Datenbankrecherche: 617

Insgesamt ergab die Datenbankrecherche 612 neue Studien.

8.4.2.2.2 Handsuche: 21 Studien

Zusätzlich zu den 617 durch Datenbankrecherche wurden folgende Studien per Handsuche gefunden (n=21): nach dem 16.9.2013 (Abbing et al., 2019; Barclay u. Barclay, 2014; Freeman et al., 2018; Freire et al., 2017; Gujjar et al., 2019; Hunger et al., 2020; Levy et al., 2016; Lima et al., 2018; Mahableshwarkar et al., 2014a; Meyerbroeker et al., 2013; Morriss et al., 2019; Ngai et al., 2015; Peñate Castro et al., 2014; Rus-Calafell et al., 2013; Scholten et al., 2018; Simon et al., 2020; Triscari et al., 2015; Westra et al., 2016); vor dem 16.9.2013 (Amsterdam et al., 2009; Bidzan et al., 2012; Rothschild et al., 2012).

8.4.2.2.3 Neue Studien insgesamt: 638

Von diesen insgesamt 638 Studien wurden nach Lesen des Titels und Abstracts 511 Studien ausgeschlossen.

8.4.2.2.4 Neue Studien nach Ausschluss durch Titel und Abstract: 127

Von den verbleibenden 127 Artikeln wurden die Originaltexte besorgt. Nach Lesen der Originaltexte wurden die folgenden 35 Artikel ausgeschlossen; Gründe: DSM/ICD-10-Kriterien nicht erfüllt (Abbing et al., 2019; Freeman et al., 2018; Lima et al., 2018); lediglich spezielle Techniken untersucht (Boettcher et al., 2014; Bunnell et al., 2013; Carleton et al., 2015; Carleton et al., 2017; Constantino et al., 2018; Craske et al., 2014; Donald et al., 2014; Lazarov et al., 2018; Modini u. Abbott, 2017; Modini u. Abbott, 2018; Morrison et al., 2016; Neubauer et al., 2013; Nordgreen et al., 2016; Westra et al., 2016); N zu klein (Gujjar et al., 2018; Levy et al., 2016; Rus-Calafell et al., 2013); zu klein für Non-Inferiority-Vergleich (Bogels et al., 2014; Gershkovich et al., 2017); sekundäre Auswertung/Doppelpublikation (Burton et al., 2013; Diefenbach et al., 2016; Goldin et al., 2013; Liebscher et al., 2016; Ngai et al., 2015); 2 nicht validierte Behandlungen verglichen (Dagöö et al., 2014; Hayes-Skelton et al., 2013); nur Kombinationstheapien untersucht (Triscari et al., 2015); nur eine Subgruppe von Patienten untersucht, die eine frühere traumatische Erfahrung beim Zahnarzt hatten (Doering et al., 2013); Follow-up-Studie ohne Kontrollgruppe (Gloster et al., 2013); offene Studie (Freire et al., 2017; Huang et al., 2013); auch subklinische Fälle eingeschlossen (Jones et al., 2016).

8.4.2.2.5 Neue in die Leitlinie aufgenommene Studien: 92

Die übrigbleibenden 92 Studien wurden in die Leitlinie aufgenommen:

(Alaka et al., 2014)

(Allen et al., 2016)

(Amsterdam et al., 2009)

(Andersson et al., 2012a)

(Andersson et al., 2013)

(Asakura et al., 2016)

(Beidel et al., 2014)

(Bernik et al., 2018)

(Bidzan et al., 2012)

(Bischoff et al., 2018)

(Boettcher et al., 2013)

(Botella et al., 2010)

(Botella et al., 2016)

(Campos et al., 2019)

(Careri et al., 2015)

(Carlbring et al., 2005)

(Carlbring et al., 2007)

(Christensen et al., 2019)

(Ciuca et al., 2018)

(Dahlin et al., 2016)
(Deppermann et al., 2017)
(Desnoyers et al., 2017)
(Dilkov et al., 2017)
(Durgam et al., 2016)
(Gaudlitz et al., 2015)
(Gingnell et al., 2016)
(Gloster et al., 2015)
(Goddard et al., 2015)
(Goldin et al., 2016)
(Gommoll et al., 2015a)
(Gommoll et al., 2015b)
(Gujjar et al., 2019)
(Hofmeijer-Sevink et al., 2017)
(Horst et al., 2017)
(Hunger et al., 2020)
(Horst et al., 2018)
(Hoyer et al., 2017)
(Hui u. Zhihui, 2017)
(Imai et al., 2016)
(Johansson et al., 2017)
(Kampmann et al., 2016)
(Kasper et al., 2014)
(Khan et al., 2013)
(Kiropoulos et al., 2008)
(Kok et al., 2017)
(Koszycki et al., 2016)
(Leichsenring et al., 2014)
(Liebscher et al., 2016)
(Mahableshwarkar et al., 2014a)
(Mahableshwarkar et al., 2014b)
(Mantovani et al., 2013)
(Mao et al., 2016)
(Mathiasen et al., 2016)
(McCarthy et al., 2018)
(Mennin et al., 2018)
(Meyerbroeker et al., 2013)
(Meyerbroker et al., 2018)
(Miloff et al., 2019)
(Milrod et al., 2016)
(Nordahl et al., 2016)

(Oromendia et al., 2016)
(Otto et al., 2016)
(Payne et al., 2016)
(Peñate Castro et al., 2014)
(Perna et al., 2018)
(Pollack et al., 2014)
(Pompoli et al., 2018)
(Rothschild et al., 2012)
(Sarris et al., 2013)
(Sarris et al., 2019)
(Scholten et al., 2018)
(Schulz et al., 2016)
(Simon et al., 2020)
(Stein et al., 2014)
(Stein et al., 2017)
(Stein et al., 2018)
(Taylor et al., 2018)
(Tulbure et al., 2015)
(Van Apeldoorn et al., 2013)
(Wetherell et al., 2013)
(White et al., 2013)
(Yoshinaga et al., 2016)
(Zhu et al., 2014)
(Zullino et al., 2015)

8.4.3 Datenbankrecherche zur psychodynamischen Therapie

Folgende Studien, die nach Sichtung der Titel und Abstracts in Frage kamen, wurden nach Volltextrecherche ausgeschlossen:

8.4.3.1 Psychodynamische Therapie

- (Brajkovic et al., 2009; Bressi et al., 2010; Hoglend et al., 2006; Hoglend et al., 2008; Johansson et al., 2010; Klein et al., 1983; Knekt et al., 2008a; Knekt et al., 2008b; Svartberg et al., 1998): Nicht nur Angststörungen behandelt; keine separate Darstellung der Wirkung auf einzelne Angststörungen
- (Knekt u. Lindfors, 2004; Knekt et al., 2008a; Knekt et al., 2008b): Vergleich mit einer nicht validierten Therapie (Doppelpublikation)
- (Lipsitz et al., 2008) Vergleich mit einer nicht validierten Therapie (IPT)
- (Knijnik et al., 2009): Doppelpublikation bzw. Messung der Wirkung allein anhand von Abwehrmechanismen
- (Bassler u. Hoffmann, 1991): Gemischte Gruppe mit Panik und generalisierter Angst; während der Therapie wurde bei einigen Patienten von rein psychodynamischer auf gemischte Therapie mit verhaltenstherapeutischen Elementen umgestellt
- (Crits-Christoph et al., 1996): Offene Studie ohne Kontrollgruppe, keine reine GAD-Stichprobe
- (Crits-Christoph et al., 2005): Vergleich mit „supportiver Therapie“: Wenn supportive Therapie ein psychologisches Placebo ist, zeigt die Studie keinen Unterschied zu einem psychologischen Placebo. Wenn supportive Therapie als aktive Therapiebedingung angesehen wird, kann sie nicht verwertet werden, da supportive Therapie keine anderweitig validierte Therapie ist.
- (Bogels et al., 2014): Vergleich von KVT (n=18 auswertbare Patienten) und PDTh (n=20), der keinen Unterschied ergab. Es gab keine Kontrollgruppe; lediglich die Wartezeit vor dem Studieneinschluss wurde als „Quasi-Wartelisten-Kontrollgruppe“ genommen. Die Stichprobengröße war bei weitem zu klein für einen Non-Inferiority-Vergleich. Zudem waren

die Bedingungen nicht gleich für beide Gruppen: PDTh-Patienten hatten im Durchschnitt 31.4 Sitzungen, KVT-Patienten 19.8.

- (Ferrero et al., 2007): keine Randomisierung, Patienten wurden nach Schweregrad den Bedingungen zugeordnet; keine Kontrollgruppe, Skalenwerte wurden erst nach 3 Monaten erhoben, keine Verblindung der Rater; Stichprobe zu klein für Non-Inferiority-Vergleich; keine Angaben zur Medikamentendosis; ungleiche Dauer und Häufigkeit der Sitzungen
- (Alström et al., 1984): Einschränkung auf agoraphobe (a) Frauen, (b) nur Agoraphobie (c) nur Patientinnen, die „nicht für eine einsichtsorientierte Psychotherapie geeignet sind“, keine DSM- oder ICD-Diagnose
- (Hoffart u. Martinsen, 1990): In einer Studie von Hoffart & Martinsen (1990) wurde unter stationären Bedingungen reine PDTh mit einer Kombination aus PDTh und Expositionstherapie untersucht. Nach Therapieende gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Methodische Probleme: Nur Patienten mit Agoraphobie; Kleine Stichprobe (PDTh: n=17; PDTh + Exposition: n=36); keine adäquate Randomisierung (Verteilung auf die Gruppen durch die Oberschwester, die nicht an der Studie beteiligt war; es fand z.T. auch eine Auswahl durch die Patienten selbst statt). Keine prospektive Studie (“a comparison between the IT and the PT patients was not originally planned”); Keine ITT-Analyse; Keine Verblindung (Rating durch die Autoren, die auch Behandler waren); Keine Manualisierung; Bedingungen nicht für beide Gruppen gleich: Teilweise wurden bei Follow-up nicht persönliche Befragungen, sondern Selbstbeurteilungen per Brief durchgeführt (alle Patienten in der reinen PDTh-Gruppe, sowie 1/3 in der kombinierten Behandlung); Es ist unklar, welches das Haupteffektivitätskriterium war (eventuell „separation avoidance measure, representing the situations primarily targeted in the IT program“).
- (Milrod et al., 2007b): Nur Subgruppenanalyse; keine Signifikanztests

8.5 Beurteilung der Studienqualität nach dem SIGN Statement

Hier werden die genauen Qualitätsanalysen einzelner Studien nach dem SIGN Statement aufgeführt.

8.5.1 Panikstörung

8.5.1.1 Bakker et al. (1999)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1 Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt	
1.2 Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt	
1.3 Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt	
1.4 Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Medikamente: Gut berücksichtigt; doppelblind. Psychotherapie: Mäßig berücksichtigt. Keine blinden Rater für Fremdbeurteilungsskalen. Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.	
1.5 Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt Keine Psychotherapie in der Medikamentengruppe und umgekehrt.	
1.6 Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt	
1.7 Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt	
1.8 Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Paroxetin 38/32, Clomipramin 39/32, kognitive Therapie 38/35, Placebo 39/32	
1.9 Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt; ITT	
1.10 Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?		
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1 Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt	

Code:

++ Evidenz

- + gerade noch haltbar
- für Empfehlung keine Grundlage

Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden

- 2.2 Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?
- 2.3 Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?
- 2.4 Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?

3. BESCHREIBUNG DER STUDIE

- | | | |
|-----|--|---|
| 3.1 | Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm? | s. 1.8. |
| 3.2 | Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.) | |
| 3.3 | Welche Intervention wurde untersucht? | |
| 3.4 | Welche Vergleiche wurden durchgeführt? | |
| 3.5 | Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet? | n.a. |
| 3.6 | Welche Effizienzmaße wurden angewendet? | Panikattacken, CGI, PGI, HAMA, Marks-Sheehan Phobie Scale, MADRS, SDS |
| 3.7 | Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung? | Paroxetin = Clomipramin > kognitive Therapie = Placebo |
| 3.8 | Wie wurde die Studie finanziert? | SmithKline Beecham |
| 3.9 | Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?
Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium | Ja
Ethikkomitee: Gut berücksichtigt |

8.5.1.2 Barlow et al. (2000)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1 Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt	
1.2 Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt	
1.3 Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt: Med. doppelblind; Psychotherapie: Blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen. Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.	
1.4 Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt	
1.5 Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt	
1.6 Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt	
1.7 Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt	
1.8 Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	kognitive Therapie 77/56, Imipramin 83/51, 24/14 Placebo, kogn. Therapie + Imipramin 65/47, kogn. Therapie + Placebo 63/45	
1.9 Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt	
1.10 Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	Ergebnisse nicht nach Zentren unterschiedlich berichtet	
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		

2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt
	Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage	
	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	In die Placebogruppe sind zu Beginn nur 24 Personen eingeschlossen worden; damit reduziert sich die Reliabilität der Vergleiche mit Placebo erheblich
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	Siehe 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	PDSS (primäres Maß); CGI
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	kogn. Th. = Imipramin > Placebo kogn. Th. + Imipramin = kogn. Th. + Placebo kogn. Th. + Imipramin > kogn. Th. kogn. Th. + Imipramin = Imipramin <i>Responderanalyse:</i> Imipramin = Placebo kogn. Th. = Placebo Imipramin > kogn. Th. kogn. Th. + Imipramin = kogn. Th. + Placebo kogn. Th. + Imipramin > kogn. Th. kogn. Th. + Imipramin = Imipramin
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	National Institute of Mental Health grant MH45964 (University of Pittsburgh School of Medicine); MH45965 (Boston University); MH45966 (Yale University School of Medicine); MH45963 and MH00416 (Senior Scientist Award) (Columbia University).
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ja Ethikkomitee: Gut berücksichtigt

8.5.1.3 Beutel et al. (2013)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1 Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt	
1.2 Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt	
1.3 Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt	

1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt: Blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	(a) PDTh 36; KVT 18 (b) PDTh 28; KVT 14
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Mäßig berücksichtigt. Die Skalen wurden nur nach Ende der Therapie erhoben, daher war keine LOCF-Auswertung möglich. Response und Remission wurden ITT ausgewertet (drop-outs als non-responder gewertet) Bei Mittelwerten wurde keine ITT-Analyse durchgeführt
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n.a.
2.	GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE	
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	s.u.
	Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage	
	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	s.u.
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	- Stichprobengröße nicht ausreichend für einen Non-Inferiority-Vergleich. - Als Haupteffektivitätskriterium wird im Artikel die PDSS angegeben. Die PDSS-vorher-nachher-Mittelwertsunterschiede werden nicht angegeben, nur die auf eine andere Skala („LEAS“) adjustierten Werte (Mittlere PDSS-Besserung: PDTh: 5,91; KVT: 8,55; Effektstärken: nach Adjustierung PDTh: d=1,28; KVT d=1.81. Es fand sich lediglich ein Trend für eine bessere Wirksamkeit der KVT (p=0,083). Die reinen PDSS-Effektstärken ohne diese Adjustierung betragen für die PDTh d=1,15, für die KVT 2,26 (p<0.005). Die reinen HAMA-Effektstärken ohne diese Adjustierung betragen für die PDTh d=0,88, für die KVT 1,55 (p<0.025). Bei Verwendung der unkorrigierten Werte muss das Ergebnis lauten, dass die KVT signifikant besser wirksam war. - Patienten in beiden Gruppen nahmen zusätzlich Psychopharmaka ein (22% Antidepressiva, 9,3% Anxiolytika, 9% pflanzliche Präparate)

- 2.4 Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?

3. BESCHREIBUNG DER STUDIE

- | | | |
|-----|--|--|
| 3.1 | Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm? | Siehe 1.8. |
| 3.2 | Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.) | Agoraphobie/Panikstörung |
| 3.3 | Welche Intervention wurde untersucht? | s.o. |
| 3.4 | Welche Vergleiche wurden durchgeführt? | s.o. |
| 3.5 | Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet? | 6 Monate |
| 3.6 | Welche Effizienzmaße wurden angewendet? | <p>Primäres Effizienzmaß:
PDSS
Response (PDSS)
Remission (PDSS)</p> <p>Sekundäre Effizienzmaße:
CGI
HAMA
HAMD
BDI</p> <p>Die Mittelwertsunterschiede des primären Effizienzmaßes werden nicht genannt, nur die auf die „LEAS“-Skala adjustierten Werte.</p> <p>Die reinen Effektstärken werden in einer Fußnote einer Tabelle angegeben.</p> |
| 3.7 | Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung? | s.o. |
| 3.8 | Wie wurde die Studie finanziert? | Keine extramurale Finanzierung |
| 3.9 | Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? | <p>Die Studie kann keine Aussage zur Frage machen, ob eine PDTh ebenso wirkt wie eine KVT.</p> <p>Bei Verwendung der unkorrigierten Werte muss das Ergebnis lauten, dass die KVT signifikant besser wirksam war.</p> |
| | Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium | <p>Ethikkomitee: Gut berücksichtigt</p> <p>Studienregister: Die im Abstract berichteten Ergebnisse entsprechen nicht den <i>a-priori</i>-Angaben im klinischen Studienregister (www.drks.de). Hier wurden als Haupteffizienzkriterien angegeben: PDSS, HAMA, AKV.</p> |

8.5.1.4 Black et al. (1993)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1 Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt	

1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Med.:Gut berücksichtigt: doppelblind. Psychotherapie: Mäßig berücksichtigt: KVT-Patienten wurden von einem nicht-blinden Rater beurteilt
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Fluvoxamin 25/23, kognitive Therapie 25/20, Placebo 25/23
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt: Completer-Analyse und ITT nach LOCF
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n.a.
2. GESAMTBURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt
	Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage	
	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Keine Haupteffektivitätskriterium genannt; Unterschiede überleben aber Bonferronikorrektur
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	Siehe 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	s.o.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	n.a.
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Panikattacken, CAS, CGI, SDS
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	Fluvoxamin > kognitive Therapie = Placebo
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Reid-Rowell
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ethikkomitee: keine Angabe GCP: n.a.

8.5.1.5 Clark et al. (1994)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt

1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt: Blinde Rater für Fremdbewertungsskalen. Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts? (a/b)	kognitive Therapie 20/16, Imipramin 20/16, Relaxation 20/16 (bei allen Patienten zusätzlich Selbstexposition) (Betablocker und Benzodiazepine erlaubt)
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt
	Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage	
2.2	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Mäßig berücksichtigt: In allen Gruppen waren Betablocker und Benzodiazepine erlaubt. Kein Haupteffektivitätskriterium berichtet
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	Siehe 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Panikstörung
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	s.o.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	15 Monate
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Panikattacken, HAMA, BAI, FQ, BSQ, BSIQ, ACQ, BDI
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	s.3.4
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Keine Angabe
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ethikkomitee: keine Angabe GCP: keine Angabe

8.5.1.6 Cottraux et al. (1995)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt

1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt	
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt	
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt: Med. doppelblind. Blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen. Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.	
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt	
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt	
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt	
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Buspiron + kognitive Therapie 37/22; Placebo + kognitive Therapie 40/27	
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt	ITT
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	Ergebnisse nicht getrennt berichtet	

2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE

2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt	
	Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage		
2.2	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?		
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Kein Haupteffektivitätskriterium genannt	
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	Buspiron ist nicht für die Panikstörung zugelassen	

3. BESCHREIBUNG DER STUDIE

3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	Siehe 1.8.	
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Panikstörung + Agoraphobie	
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	s.o.	
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.	
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?		
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	PPGA, FQ, BAT, BDI, HAMD, GOES, TRES	
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	Buspiron + kognitive Therapie > Placebo + kognitive Therapie	
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Bristol-Myers Squibb.	
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Buspiron ist nicht für die Panikstörung zugelassen	
	Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ethikkomitee: Gut berücksichtigt	

8.5.1.1 Dannon et al. (2004)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	

INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Mäßig berücksichtigt: A psychiatric nurse (EN) who was blind to treatment administered the psychiatric rating scales at baseline and at weeks four and twelve of the study. Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	CBGT (24/23), Paroxetin (33/27)
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Nicht berücksichtigt Keine ITT-Analyse
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n.a.
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt
	Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage	
	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Stichprobe nicht ausreichend für einen non-inferiority Vergleich Es fehlen Angaben der Mittelwerte (Nur Angaben der ANOVA-Statistiken)
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	s.o.

3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	n.a.
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	HAMA, Visual Analog Scale (VAS), Panic Self Questionnaire (PSQ), CGI-S, CGI-I
3.7	Welche Effektmäße wurden berichtet und welche Richtung?	
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Ministry of Health, Israel
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Ja
	Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ethikkomitee: Gut berücksichtigt Anmeldung bei Studienregister: keine Angaben

8.5.1.2 de Beurs et al. (1995)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:		
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Medikamente: Gut berücksichtigt; doppelblind. Psychotherapie: Mäßig berücksichtigt. Keine Angaben zu blinden Ratern für Fremdbeurteilungsskalen. Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Exposure alone (21/18); Panic Management + Exposure (27/20); Fluvoxamine + Exposure (24/19)
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt; ITT
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n.a.
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt
	Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage	
2.2	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	

3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	n.a.
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	Effektmaße von zahlreichen Skalen in composite scores zusammengefasst (agoraphobia, depression, somatic anxiety, avoidance)
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Duphar
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Ja
	Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ethikkomitee: Gut berücksichtigt

8.5.1.3 Gladsjo et al. (2001)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:		
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt Fragestellung war: Beeinflusst eine Benzodiazepin die kognitiven Funktionen? Aus der Studie kann aber auch entnommen werden, ob Alprazolam + CBT besser ist als Placebo + CBT
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt; Med. doppelblind
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Alprazolam + CBT (25/20); Placebo + CBT (25/20)
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt; ITT
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt
	Code:	
	++ Evidenz	
	+ gerade noch haltbar	
	– für Empfehlung keine Grundlage	
	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	

2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Kein Haupteffektivitätskriterium genannt, da das Hauptziel der Studie nicht die Wirksamkeit der Therapiearme war.
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	n.a.
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	
3.7	Welche Effektmäße wurden berichtet und welche Richtung?	Anxiety Sensitivity Index, State-Trait Anxiety Inventory state und trait-Version, neuropsychologische Messinstrumente
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Research grant from Pharmacia & Upjohn, Inc. In addition, Dr. Rapaport was supported by MOH 30914–21, MOH 49746-02, and a VA Merit Review Board Grant
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ja Ethikkomitee: Gut berücksichtigt

8.5.1.4 Gloster et al. (2011)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Mäßig berücksichtigt: keine Beurteilung durch blinde Rater: "Patients were blinded to the hypotheses. Neither patients nor therapists were blinded to group assignment, however, as blinding of condition is impossible in a psychological intervention of this sort."
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt

1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt	
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt	
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	KVT/Exposition mit Therapeutenbegleitung 163/129, KVT/Exposition ohne Therapeutenbegleitung 138/113, Warteliste 68/64	
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt; Completer-Analyse und ITT	
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n.a.	
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE			
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt	
	Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage		
	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden		
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?		
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Gut berücksichtigt	Überlegenheit der KVT/Exposition mit Therapeutenbegleitung vs. ohne nur auf 2 von 4 Haupteffizienzmaßen
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	Gut berücksichtigt	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE			
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	Siehe 1.8.	
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Panikstörung mit Agoraphobie	
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	s.o.	
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.	
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	6 Monate	
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Post-Treatment: Haupteffizienzmaße: HAMA, CGI, Panikattacken aus PAS-Patientenbeurteilung, Mobility Inventory Sekundäre Effizienzmaße: PAS-Patientenbeurteilung	
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	Beide aktiven Therapien besser als WL auf allen Maßen. KVT/Exposition mit Therapeutenbegleitung > KVT/Exposition ohne Therapeutenbegleitung auf CGI und MI, aber nicht auf Anzahl der Panikattacken und HAMA.	
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	BMBF	
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ja Ethikkomitee: gut berücksichtigt	

8.5.1.5 Klosko et al. (1990)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	

INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt: Vergleich Alprazolam 17/16, Placebo 18/11, kognitive Therapie 18/15, Warteliste 16/15
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt. Medikament: doppelblind. Blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts	Alprazolam 17/16, Placebo 18/11, kognitive Therapie 18/15, Warteliste 16/15
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Nicht berücksichtigt; keine wöchentlichen Assessments, daher keine LOCF möglich; keine ITT-Analyse, 100% drop-out in der Placebogruppe, Baselinewerte wurden als Endpunkt genommen
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n.a.
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	Mäßig berücksichtigt Keine ITT-Analyse, 100% drop-out in der Placebogruppe, Baselinewerte wurden als Endpunkt genommen
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	Unterschätzung des Placebo-Effekts
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	In allen Gruppen (nicht nur in der Alprazolamgruppe) hatte die Patienten positive Benzodiazepinnachweise Keine ITT-Analyse, 100% drop-out in der Placebogruppe, Baselinewerte wurden als Endpunkt genommen
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	Siehe 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	Siehe 1.8.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.u.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	Kein Follow-up
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Panikattacken, ADIS-R, HAMA, HAMD
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	National Institute of Mental Health (MOH-36800) and the Upjohn Company

- 3.9 Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?
 Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium Ethikkomitee: keine Angabe
 GCP: keine Angabe

8.5.1.6 Loerch et al. (1999)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1 Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt	
1.2 Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt	
1.3 Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt	
1.4 Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt: Med. doppelblind. Blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.	
1.5 Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt	
1.6 Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt	
1.7 Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt	
1.8 Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Moclobemide + Clinical Management (14/11); Moclobemide (16/16); Moclobemide + CBT (14/11); Placebo + Clinical Management (11/9)	
1.9 Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt	ITT
1.10 Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n.a.	
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1 Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt	
Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage		
Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden		
2.2 Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?		
2.3 Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?		
2.4 Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?		
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1 Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.	
3.2 Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)		
3.3 Welche Intervention wurde untersucht?		
3.4 Welche Vergleiche wurden durchgeführt?		

3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	n.a.
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Haupteffizienzmaß: FQ agoraphobia, Sek. Effizienzmaße: CGI-I, MI, Sheehan Disability Scale, HAMA, HAMD
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	s.o.
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Hoffmann LaRoche AG
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ja Ethikkomitee: Gut berücksichtigt

8.5.1.7 Marchand et al. (2008)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt: Med. doppelblind. Blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Die Anzahl der Patienten in den 8 verschiedenen Behandlungsarmen wird nicht angegeben (ca. 15 pro Arm): Exposition + Imipramin, Exposition + kognitive Therapie + Imipramin, kognitive Therapie + Imipramin, supportive Therapie (psychologisches Placebo) + Imipramin; Exposition + Placebo, Exposition + kognitive Therapie + Placebo, kognitive Therapie + Placebo, supportive Therapie (psychologisches Placebo) + Placebo
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n.a.
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt
	Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage	
2.2	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Durch die geringen Patientenzahlen in den 8 verschiedenen Behandlungsarmen und das Fehlen einer panikspezifischen Skala entstanden geringe Effektstärken, die sich nicht sign. unterschieden

2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	Nein
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Panikstörung + Agoraphobie
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	s.o.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	3, 6, 12 Monate nach Therapieende
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	ACQ, BSQ, MI, STAI, BDI, GSSS; Es fehlt eine panikspezifische Skala; dies erklärt die geringen Effektstärken in allen Behandlungsarmen
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	Keine Unterschied zwischen allen 8 Behandlungsarmen
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Fonds de Recherche en Santé du Québec and the Conseil Québécois de Recherche Social (Grant No. 900763-104).
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Nein, wegen zu geringer statistischer Power Ethikkomitee: Gut berücksichtigt

8.5.1.8 Marks et al. (1983)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Be-merkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt: Med. doppelblind. Blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Exposition + Imipramin ?/12, Exposition + Placebo ?/10, Relaxation + Imipramin ?/11, Relaxation + Placebo ?/12 (bei allen Patienten zusätzlich Selbstexposition)
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt

Code:

++ Evidenz

+ gerade noch haltbar

– für Empfehlung keine Grundlage

Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden

2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Kein Haupteffektivitätskriterium genannt
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	Exposition + Imipramin ?/12, Exposition + Placebo ?/10, Relaxation + Imipramin ?/11, Relaxation + Placebo ?/12 (bei allen Patienten zusätzlich Selbstexposition)
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Agoraphobie
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	s.o.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	38 Wochen nach Therapieende
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	four target phobias, FQ, HAMD, Global Improvement
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	grants G973/773 and 978/1178 from the Medical Research Council of Great Britain. Ethikkomitee: keine Angabe
	Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	

8.5.1.9 Marks et al. (1993)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt: Med. doppelblind. Blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Exposition + Alprazolam 40/34, Exposition + Placebo 37/34, Relaxation + Alprazolam 38/34, Relaxation + Placebo 39/31
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt ITT
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	Nicht für die 2 verschiedenen Zentren getrennt berichtet
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt

Code:	
++ Evidenz	
+ gerade noch haltbar	
– für Empfehlung keine Grundlage	
Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist? 8 Haupteffizienzmaße angegeben
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE	
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.) Panikstörung mit Agoraphobie
3.3	Welche Intervention wurde untersucht? s.o.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt? s.o.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet? Follow-up Woche 43
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet? Gelder & Marks, PQ, PAAS, HAMA, HAMD, BDI, Marks Disability Scale, CGI, SQL-90, PGI
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung? Exposition + Alprazolam > Exposition + Placebo > Relaxation + Alprazolam > Relaxation + Placebo
3.8	Wie wurde die Studie finanziert? Grants from the Upjohn Company for the treatmentphase and the Dunhill Medical Trust for analysis of the data.
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? ja
Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium Ethikkomitee: keine Angabe	

8.5.1.10 Mavissakalian et al. (1983a)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz: Gut berücksichtigt		
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Nicht berücksichtigt; Keine Angabe
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt: Med. doppelblind. Blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Imipramin 18/16, Imipramin + Exposition 18/17
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	mäßig berücksichtigt; keine wöchentlichen Skalenerhebungen, keine ITT
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n.a.
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		

2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt
	Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage	
	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Stichprobe sehr klein Kein Haupteffektivitätskriterium genannt Keine Bonferronikorrektur P-Werte nicht exakt angegeben; nur als $p < 0.05$ Der behauptete Unterschied zwischen IMI und IMI + EXP kann wegen der kleinen Stichprobe und der Nichtanwendung einer Bonferronikorrektur nicht nachgewiesen werden.
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	Siehe 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	GAS, SRS, FQ, ZAS, BDI, HAMD u.a.
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Nein; der behauptete Unterschied zwischen IMI und IMI + EXP kann wegen der kleinen Stichprobe und der Nichtanwendung einer Bonferronikorrektur nicht nachgewiesen werden. Formal besteht kein Unterschied zwischen den Gruppen.
	Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ethikkomitee: keine Angabe

8.5.1.11 Mavissakalian et al. (1986a)

	SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Be- mer- kung
	Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT			
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt	
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt	
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt	
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Med. Gut berücksichtigt. doppelblind. Psychotherapie: mäßig berücksichtigt. Keine Angabe zur Verblindung bezügl. Exposition. Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.	
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt	
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt	
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt	
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Imipramin + Exposition ?/14, Placebo + Exposition?/17, Imipramin + Selbstexposition) ?/17, Placebo + Selbstexposition ?/14	

1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	(bei allen Patienten zusätzlich Selbstexposition) Gut berücksichtigt; ITT-Analyse
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n.a.
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt
	Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage	
2.2	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Kleine Stichprobe Kein Haupteffektivitätskriterium genannt Keine Bonferronikorrektur
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	Siehe 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Agoraphobie
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	s.o.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	n.a.
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	GAS, SRS, FQ, PAA, SUDS, ZAS, BDI u.a.
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	Imipramin > Placebo Exposition = Selbstexposition Imipramin + Exposition = Imipramin
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	MOH-34177 and MOH-40141 from the National Institute of Mental Health
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	ja Ethikkomitee: keine Angaben

8.5.1.12 Milrod et al. (2007a)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt; Randomisierungstechnik beschrieben
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt: Blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.

1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Mäßig berücksichtigt: Männeranteil 15% bei PDTh; 47% bei Applied Relaxation; es wurde eine lineare Regressionsanalyse zum Ausschluss von Geschlechtseffekten durchgeführt, welche keinen signifikanten Geschlechtseffekt zeigt; wegen der geringen Stichprobengröße ist ein solcher jedoch nicht reliabel auszuschließen
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts?	PDTh: 26/24 AR: 23/15 Drop-out 7% bei psychodynam. Th., 34% bei Applied Relaxation
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Nicht berücksichtigt; keine ITT-Auswertung Die Skalenwerte wurden nicht wöchentlich erhoben, sondern erst am Ende der Studie („Um die Übertragung nicht zu stören“). Bei den Patienten, die Therapie vorzeitig beendeten, wurden ihre Baseline-Werte als Endwerte genommen. Wegen der großen Unterschiede in den Drop-out-Raten kann es daher zu einer Überschätzung der Wirksamkeit der PDTh kommen, da nicht klar ist, ob die signifikanten Unterschiede nicht allein durch die große Zahl an ausgeschiedenen Patienten zustande gekommen sind. Daher bieten die Autoren noch eine andere Auswertung an – ohne 7 Patienten, die ausgeschieden waren. Diese basiert nun aber nur noch auf 42 bzw. 41 Patienten (Es geht nicht aus der Arbeit hervor, wie viele Patienten aus welcher Gruppe in diese ATP-Analyse eingingen). Da aber keine Skalenwerte für diese Subgruppe genannt werden, ist diese Analyse nicht überprüfbar. Für den Responderstatus wird keine korrigierte Auswertung angeboten.
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	nicht berichtet; keine Angabe, ob Multicenter-Studie

2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE

2.1	Wie gut wurde für bias/founding kontrolliert?	++ Blinde Rater; Probanden-Verblindung nicht möglich
	Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage	
	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	Bei den Patienten, die Therapie vorzeitig beendeten, wurden ihre Baseline-Werte als Endwerte genommen. Wegen des erheblichen Unterschiedes in den Drop-out-Raten kann es daher zu einer starken Überschätzung der Wirksamkeit der PDTh kommen, da nicht klar ist, ob die signifikanten Unterschiede nicht allein durch die große Zahl an ausgeschiedenen Patienten zustande gekommen sind.
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Sehr kleine Stichprobe (auswertbare Patienten: PDTh: n=24; AR: n=15)
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	Fraglich, ob die Ergebnisse auf die klinische Realität übertragen werden können.

3. BESCHREIBUNG DER STUDIE

3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	PDTh: 26/24 AR: 23/15
-----	---	--------------------------

3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Alter: 33.4/33.5 Geschlecht: Männeranteil 15% bei PDTh.; 47% bei AR
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	Die Patienten nahmen zusätzlich Medikamente (SSRI) ein: 19 % in der AR-Gruppe und 17% in der Gruppe mit PDTh
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	nicht berücksichtigt; Applied Relaxation ist ein Entspannungsverfahren; es finden keine Gespräche über psychologische Probleme statt. Insofern erfüllt AR nicht die Kriterien eines „psychologischen Placebos“
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	nicht berücksichtigt; keine Follow-up-Untersuchung
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	gut berücksichtigt; PDSS Haupteffektivitätskriterium
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	gut berücksichtigt; PDSS Haupteffektivitätskriterium
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	gut berücksichtigt; NIMH; NYCT DeWitt-Wallace
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Ja, mit den methodischen Einschränkungen
	Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Keine Angaben zu GCP. Ethikkomitee: gut berücksichtigt

8.5.1.1 (Milrod et al., 2016)

Die Studie wurde in 2 Zentren durchgeführt, in Cornell und Penn. Die Studie wurde nicht wie geplant für beide Zentren zusammen ausgewertet (was gegen wissenschaftliche Prinzipien verstößt, u.a. dies a-priori im Studienregister so angegeben wurde, weil die Powerberechnung für die gemeinsame Auswertung durchgeführt wurde, u.a.). Lediglich werden an einer Stelle die Responderraten für beide Zentren gemeinsam angegeben, ohne Signifikanztest. Als Grund für die wurde getrennte angegeben, dass sich nachher herausstellte, dass die Patienten in den beiden Zentren sehr unterschiedlich waren. Daher werden hier die Auswertung der beiden Zentren als 2 Studien betrachtet.

(Milrod et al., 2016) - CORNELL

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1 Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Mäßig berücksichtigt; es wird nicht klar, ob Applied Relaxation als ebenbürtige Vergleichstherapie oder als Kontrollgruppe (im Sinne eines psychologischen Placebos) dienen sollte. Für letzteres spricht, dass die AR als „weniger effektiv als KVT oder PDTh“ bezeichnet wurde und die Randomisierung 2:2:1 erfolgte (wegen der zu erwartenden geringeren Effekts werden einer Kontrollgruppe in der Regel weniger Patienten zugeordnet). Außerdem ist AR keine Psychotherapie; es finden keine Gespräche über psychologische Themen statt. Daher wird hier davon ausgegangen, dass AR die Kontrollgruppe ist.	
1.2 Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt	
1.3 Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Siehe 1.3.	
1.4 Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt: Blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.	
1.5 Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	mäßig berücksichtigt	
1.6 Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt	

1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? Included/completed	KVT: 40/31 PDTh: 38 (39??)/28 AR: 20/11
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	gut berücksichtigt; Drop-outs sehr unterschiedlich: KVT: 23%, PDTh 23% 45% bei AR
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	Zentren getrennt ausgewertet
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage	++ Blinde Rater; Probanden-Verblindung nicht möglich
	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	Autoren geben starke Allegiance-Effekt an
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	Durch doppelt so hohe drop-out-Rate bei AR fragliche Validität
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Sehr kleines sample size (auswertbare Patienten AR: n=11)
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	Fraglich, ob die Ergebnisse auf die klinische Realität übertragen werden können, da in den beiden Zentren extrem unterschiedliche Ergebnisse erzielt wurden
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s.o. ITT, LOCF
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Panikstörung Alter: 38,8 Geschlecht: Frauenanteil unausgewogen: 68% bei KVT, 66% bei PDTh.; 90% bei AR
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	KVT, PDTh, Kontrolle: AR 12% der Patienten nahmen zusätzlich anxiolytische Medikamente ein.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	KVT, PDTh, Kontrolle: AR
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	nicht berücksichtigt; keine Follow-up-Untersuchung
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	mäßig berücksichtigt; Laut Studienregister ist PDSS Haupteffektivitätskriterium; es wurden die Mittelwerte (+ - SD) vor und nach nicht angegeben, nur in Form einer Graphik ohne Werteangabe
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	s.o.
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	gut berücksichtigt; NIMH; NYCT DeWitt-Wallace
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ja, mit den methodischen Einschränkungen Keine Angaben zu GCP. Ethikkomitee: nicht berücksichtigt (keine Angabe) Studienregisteranmeldung: ja

Als Haupteffizienzkriterium wird die PDSS angegeben.
Eine getrennte Auswertung der Zentren wird nicht a priori angegeben.

(Milrod et al., 2016) - PENN

SIGN-Kriterium	Gut berücksichtigt/ adäquat berücksichtigt/mäßig berücksichtigt/	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1 Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Mäßig berücksichtigt. Es wird nicht klar, ob Applied Relaxation als ebenbürtige Vergleichstherapie oder als Kontrollgruppe (im Sinne eines psychologischen Placebos) dienen sollte. Für letzteres spricht, dass die AR als „weniger effektiv als KVT oder PDTh“ bezeichnet wurde und die Randomisierung 2:2:1 erfolgte (wegen der zu erwartenden geringeren Effekte werden einer Kontrollgruppe weniger Patienten zugeordnet). Außerdem ist AR keine Psychotherapie; es finden keine Gespräche über psychologische Themen statt. Daher wird hier davon ausgegangen, dass AR die Kontrollgruppe ist.	
1.2 Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt	
1.3 Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Siehe 1.3.	
1.4 Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt: Blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.	
1.5 Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	mäßig berücksichtigt	
1.6 Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt	
1.7 Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt	
1.8 Wie waren die Teilnehmerquoten? Included/completed	KVT: 41/30 PDTh: 42/33 AR: 19/12	
1.9 Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	gut berücksichtigt; drop-outs sehr unterschiedlich: KVT: 27%, PDTh: 21%, AR: 37%	
1.10 Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	Zentren getrennt ausgewertet; es fehlt die bei Multicenter-Studien übliche Gesamtauswertung	
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1 Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage	++ Blinde Rater; Probanden-Verblindung nicht möglich	
Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	Autoren geben starke Allegiance-Effekt an	
2.2 Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	Durch doppelt so hohe drop-out-Rate bei AR fragliche Validität	
2.3 Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie,	Sehr kleines sample size (auswertbare Patienten AR: n=12)	

	dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	Fraglich, ob die Ergebnisse auf die klinische Realität übertragen werden können, da in den beiden Zentren extrem unterschiedliche Ergebnisse erzielt wurden
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s.o. ITT, LOCF
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Panikstörung Alter: 38,8 Geschlecht: Frauenanteil unausgewogen: 46% bei KVT, 79% bei PDTh; 74% bei AR
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	KVT, PDTh, Kontrolle: AR 48% der Patienten nahmen zusätzlich bis zu 4 verschiedene anxiolytische Medikamente ein.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	KVT, PDTh, Kontrolle: AR
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	nicht berücksichtigt; keine Follow-up-Untersuchung
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	mäßig berücksichtigt; Laut Studienregister ist PDSS Haupteffektivitätskriterium; es wurden die Mittelwerte (+ - SD) vor und nach nicht angegeben, nur in Form einer Graphik ohne Werteangabe
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	s.o.
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	gut berücksichtigt; NIMH; NYCT DeWitt-Wallace
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ja, mit den methodischen Einschränkungen Ethikkomitee: nicht berücksichtigt (keine Angabe) Studienregisteranmeldung: ja Als Haupteffizienz Kriterium wird die PDSS angegeben. Eine getrennte Auswertung der Zentren wird nicht a priori angegeben.

8.5.1.2 Oehrberg et al. (1995)

	SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
	Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT			
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt	
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt	
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt; Med. doppelblind	
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt	
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt	
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt	
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt	
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Paroxetin + CBT (60/55); Placebo + CBT (60/52)	
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt; ITT	
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	Keine separate Auswertung der 7 Zentren	
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE			
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt	

Code:

++ Evidenz

+ gerade noch haltbar

– für Empfehlung keine Grundlage

Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden

- 2.2 Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?
- 2.3 Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?
- 2.4 Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?

3. BESCHREIBUNG DER STUDIE

3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	n.a.
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Haupteffektivitätskriterium : Zahl der Panikattacken; Sekundäre: Hamilton Anxiety Scale (HAMA); Clinical Global Impression (CGI); Zung Self-Rating Scale for Anxiety
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	SmithKlineBeecham Pharmaceuticals
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Ja
	Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ethikkomitee: Gut berücksichtigt

8.5.1.3 Sharp et al. (1996)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:		
Gut berücksichtigt		
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	s.u.
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Med.: Gut berücksichtigt; doppelblind; Psychotherapie Mäßig berücksichtigt: Nur ein Teil der Patienten wurde von einem blinden Rater beurteilt (Fremdbeurteilungsskalen). Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Fluvoxamin 36/29, Placebo 37/28, Fluvoxamin + kognitive Therapie 38/29, Placebo + kognitive Therapie 36/33, kognitive Therapie 43/30
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Nicht berücksichtigt; keine ITT

1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n.a.
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	Mäßig berücksichtigt; nur ein Teil der Patienten wurde von einem blinden Rater beurteilt
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	Überschätzung der KVT durch Erwartungs- oder Allegiance Effekte
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Keine Haupteffizienzkriterium berichtet, keine Bonferroni-Korrektur angewendet
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Panik und Agoraphobie
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.u.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	6 Monate (nicht in dieser Publikation berichtet)
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	CGI-S, CGI-I; GHQ, SDS
3.7	Welche Effektmäße wurden berichtet und welche Richtung?	HAMA, SRT, MADRS, FQ, Panikattacken
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ethikkomitee: keine Angabe

8.5.1.4 Stein et al. (2000)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt; Med. doppelblind
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	CBT + Placebo (17/16); CBT + Paroxetin (16/15)
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt; ITT

1.10 Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?

2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE	
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Gut berücksichtigt
	Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage
	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE	
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm? s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet? n.a.
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet? Haupteffektivitätskriterium : CGI-I (Reponse), sekundäre: Patient-CGI, FQ, BAI, BDI, Sheehan Disability
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung? s.o.
3.8	Wie wurde die Studie finanziert? Supported in part by a research grant to MBS, JRW and GRN from the Manitoba Medical Services Foundation
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Ja Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium Ethikkomitee: Gut berücksichtigt

8.5.1.5 Telch et al. (1985)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	s.u.
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Mäßig berücksichtigt: The subjects, behavior therapist, and assessor were all blind to Ss' medication which was either imipramine or placebo during the entire course of the study. The prescribing psychiatrist was blind with respect to medication only for the first 4 weeks of the trial, after which medication status of Ss in Group 1 (Imipramine-no exposure) became known to him due to the continued antiexposure instructions which these Ss received.

1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Imipramin + Exposition 13/9, Placebo + Exposition 12/10, Imipramin + Antiexposure 12/10
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Nicht berücksichtigt, keine ITT-Auswertung
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n.a.
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	Keine ausreichende Verblindung; s.o.
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Kein Haupteffektivitätskriterium angewendet
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Agoraphobie
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	n.a.
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	FQ, BDI, BAT, antizipatorische Angst u.a.
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	Imipramin + Exposition > Placebo + Exposition = Imipramin + Antiexposure
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Medical Research Service of the Veterans Administration.
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ja Ethikkomitee: keine Angabe

8.5.1.6 van Apeldoorn et al. (2008)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1 Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt	
1.2 Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Med.: Gut berücksichtigt: doppelblind; Psychotherapie: Mäßig berücksichtigt: keine Angaben hinsichtlich der Verblindung bezüglich der KVT. Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.	
1.3 Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt	
1.4 Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt	
1.5 Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt	
1.6 Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt	
1.7 Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt	
1.8 Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	KVT + SSRI 52/36; KVT 55/27; SSRI 53/37	
1.9 Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt	ITT
1.10 Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?		
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1 Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt	
Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage		
Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden		
2.2 Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?		
2.3 Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Kein Haupteffektivitätskriterium genannt, die meisten Skalen zeigten aber signifikante Ergebnisse ($p=0.01$ bzw. 0.002), die eine Bonferroni-Korrektur überleben	
2.4 Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?		
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1 Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	Siehe 1.8.	
3.2 Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Panikstörung mit/ohne Agoraphobie	
3.3 Welche Intervention wurde untersucht?	s.o.	
3.4 Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.	
3.5 Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	n.a.	
3.6 Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Panikattacken, PGE, CGI, HAMA, HAMD, FQ u.a.	
3.7 Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	KVT + SSRI > SSRI > KVT	

3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Dutch Health Insurance Board (OG00-029)
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	ja Ethikkomitee: Gut berücksichtigt GCP: keine Angaben

8.5.1.7 Wiborg et al. (1996)

Zwar geben die Autoren an, dass in der Gruppe Clomipramin + PDTh bei Therapieende (9 Monate) für die meisten Angstmaße signifikant niedrigere Werte gemessen wurden als bei der Clomipramin-Gruppe. Da die Patienten stark unterschiedliche Ausgangswerte hatten, hätten nicht die absoluten Endwerte verglichen werden dürfen, sondern die mittlere Veränderung vom Ausgangswert. Daher wurde die Statistik für alle Skalen neu berechnet (Neuberechnung: S. 226). Diese ergab, dass bei 14 von 17 Vergleichen kein signifikantes Ergebnis zu verzeichnen war. Da kein Haupteffektivitätskriterium explizit benannt wurde, muss eine Bonferroni-Holm-Korrektur durchgeführt werden. Die Werte für SCL-90 und CGI wurden nicht mitberechnet, da sie bei „Intake“ und nicht bei „Start“ gemessen wurden. Bei den 17 Vergleichen ergaben sich nur 3 signifikante Unterschiede zugunsten der Kombination (situational attacks, Dauer, Intensität der Panikattacken). Dieses Ergebnis sind nach einer Bonferroni-Holm-Korrektur ($p < 0,0029$) nicht mehr signifikant. Also zeigt sich durchgehend kein Unterschied zwischen einer reinen Clomipramin-Therapie und einer Kombination aus Clomipramin und PDTh.

Tabelle 101. Wiborg & Dahl: Neuberechnung der Signifikanzwerte (Table 2, S. 693)

*Signifikante Werte zugunsten der Kombination (alle signifikanten Werte überleben die Bonferroni-Korrektur nicht)

Nr	Scale	CG						CPG						d CG-dCPG	p (END)	18-mo FU	SD	d start-FU	SD mean	d CG-CPG FU	p (FU)				
		Start	SD	end	SD	d Start-End	SD mean	18-mo FU	SD	d Start-FU	SD mean	Start	SD									End	SD	d Start-End	SD mean
1	PAAS total	6,40	3,20	0,80	2,10	5,60	2,65	2,10	2,40	4,30	2,80	6,10	2,70	0,00	0,00	6,10	1,35	-0,50	0,481	0,60	1,60	5,50	2,15	-1,20	0,158
2	sit A	1,90	1,70	0,50	1,50	1,40	1,60	2,20	3,60	-0,30	2,65	2,40	2,60	0,00	0,00	2,40	1,30	-1,00	0,048*	0,30	1,10	2,10	1,85	-2,40	0,025*
3	duration	7,70	10,20	2,30	5,70	5,40	7,95	6,70	20,10	1,00	15,15	17,50	28,70	0,00	0,00	17,50	14,35	-12,10	0,320	10,50	40,50	7,00	34,60	-6,00	0,508
4	intensity	4,50	3,90	0,90	2,20	3,60	3,05	2,20	3,60	2,30	3,75	3,20	3,50	0,00	0,00	3,20	1,75	0,40	0,633	0,50	1,60	2,70	2,55	-0,40	0,711
5	spont a	4,60	3,00	0,30	0,80	4,30	1,90	0,90	1,10	3,70	2,05	3,60	2,10	0,00	0,00	3,60	1,05	0,70	0,183	0,40	1,30	3,20	1,70	0,50	0,431
0	duration	16,30	18,30	5,50	15,00	10,80	16,65	4,00	13,50	12,30	15,90	27,50	24,00	0,00	0,00	27,50	12,00	-16,70	0,005*	2,30	7,30	25,20	15,65	-12,90	0,019*
7	intensity	4,80	3,80	1,00	2,60	3,80	3,20	1,00	12,40	3,80	8,10	5,60	2,10	0,00	0,00	5,60	1,05	-1,80	0,030*	0,50	1,60	5,10	1,85	-1,30	0,515
8	LSA	2,90	5,40	0,50	2,20	2,40	3,80	3,80	15,60	-0,90	10,50	2,40	5,70	0,10	0,20	2,30	2,95	0,10	0,930	0,30	1,10	2,10	3,40	-3,00	0,649
9	AA	73,20	29,10	24,30	27,40	48,90	28,25	22,80	22,30	50,40	25,70	61,30	28,40	4,20	5,40	57,10	16,90	-8,20	0,266	7,60	17,30	53,70	22,85	-3,30	0,686
10	fear inte	7,30	2,60	3,20	2,80	4,10	2,70	2,90	2,60	4,40	2,60	6,40	2,20	1,10	2,30	5,30	2,25	-1,20	0,157	1,10	1,70	5,30	1,95	-0,90	0,249
11	PS	7,30	2,60	2,60	3,30	4,70	2,95	2,80	2,50	4,50	2,55	6,40	2,20	1,10	1,10	5,30	1,65	-0,60	0,399	1,00	2,40	5,40	2,30	-0,90	0,274
12	HAMA	30,30	10,90	16,00	10,00	14,30	10,45	15,60	12,00	14,70	11,45	21,80	9,20	5,50	4,70	16,30	6,95	-2,00	0,505	7,70	5,80	14,10	7,50	0,60	0,854
13	HAMD	18,90	7,20	7,40	6,10	11,50	6,65	7,30	8,80	11,60	8,00	14,20	7,80	3,60	2,70	10,60	5,25	0,90	0,655	2,90	3,20	11,30	5,50	0,30	0,897
14	SDS work	6,80	2,70	3,00	2,70	3,80	2,70	2,70	1,00	4,10	1,85	5,40	3,30	1,20	1,50	4,20	2,40	-0,40	0,642	1,00	1,80	4,40	2,55	-0,30	0,689
15	social	7,00	2,60	3,60	2,90	3,40	2,75	2,80	2,90	4,20	2,75	4,80	3,20	1,10	0,90	3,70	2,05	-0,30	0,713	1,20	2,00	3,60	2,60	0,60	0,506
16	family	4,70	2,80	2,50	2,10	2,20	2,45	1,90	1,90	2,80	2,35	3,10	2,90	0,80	1,10	2,30	2,00	-0,10	0,894	0,90	1,20	2,20	2,05	0,60	0,420
17	PSS	4,30	1,40	2,00	1,10	2,30	1,25	2,20	1,10	2,10	1,25	4,00	1,30	1,40	0,50	2,60	0,90	-0,30	0,415	1,20	0,70	2,80	1,00	-0,70	0,072

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1 Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt	
1.2 Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Mäßig berücksichtigt. Es gibt Zweifel an der adäquaten Randomisierung, da eine Gruppe bereits 3 Wochen vor der anderen Gruppe behandelt wurde und die HAMA extreme Unterschiede zeigte.	
1.3 Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	s.u.	
1.4 Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Mäßig berücksichtigt. Die Erhebung der Skalen bei Therapieende (9 Monate) fand nicht durch einen verblindeten Rater statt. Verblindete Assessments fanden nur nach 6 und 12 Monaten (beide nicht berichtet) sowie nach 18 Monaten Follow-up) statt. Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.	
1.5 Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Nicht berücksichtigt. Die beiden Gruppen unterschieden sich stark zu Beginn: Mit HAM-A=30,3 war die reine Clomipramin-Gruppe schwer krank, während die Clomipramin + PDTh-Gruppe mit HAM-A= 21,8 nur mittelgradig krank war. Es besteht eine unerklärte Diskrepanz zwischen den CGI- und den HAMA-Werten (Clomipramin: CGI=4.1 und HAMA=30,3; Clomipramin + PDTh: CGI=4.0 und HAMA=21.8).	
1.6 Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Mäßig berücksichtigt. Die Gruppe psychodynamische Therapie + CMI hatte bereits 3 Sitzungen vor Beginn der CMI-Therapie	
1.7 Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Nicht berücksichtigt. Es wurde kein Haupteffektivitätskriterium explizit benannt (lediglich wird gesagt: „we hypothesized that this would result in a lower relapse rate“ – dies bezieht sich aber nur auf den Follow-up-Zeitraum, nicht auf die Akutstudie). Es wurde eine fehlerhafte Berechnung der Skalenwerte durchgeführt (9 Monate, 18 Monate; siehe Tabelle) Es wurde trotz zahlreicher Vergleiche keine Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Die wöchentlichen Erhebungen der Skalenwerte wurden nicht berichtet und gingen nicht in eine Messwiederholungsanalyse ein; ebenso wurden die 12-Monate-Werte nicht berichtet.	
1.8 Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts?	a. Clomipramin: n=20; Clomipramin + PDTh: n=20 b. Clomipramin: n=2; Clomipramin + PDTh: n=2	
1.9 Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Mäßig berücksichtigt; ITT-Auswertung wird angegeben; allerdings wurden die wöchentlichen Skalenerhebungen nicht verwertet; insofern nicht adäquater Umgang mit fehlenden Daten.	
1.10 Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	Nicht anwendbar	
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1 Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	- Für Therapiephase keine Verblindung ++ Für 18-Monate Follow-up Verblindung der Rater	

	Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage	
	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	<p>Wegen der stark unterschiedlichen Ausgangswerte sind die angegebenen Signifikanzwerte nicht haltbar.</p> <p>Es fanden wöchentlichen Skalenerhebungen statt, diese Werte wurden nicht berichtet; sie gingen auch nicht in Form einer repeated measures-ANOVA die Publikation ein; eine LOCF-Analyse fand nicht statt. Es wird lediglich berichtet, dass Patienten in beiden Gruppen nach 6 Monaten panikfrei waren.</p> <p>Erst nach ca. 9 Monaten (als „Therapieende“ bezeichnet), als die Clomipramin-Behandlung abgeschlossen und die zusätzliche PDTh bereits 6 Monate vorbei war, wurden die ersten Skalenergebnisse berichtet.</p> <p>Manche Skalen wurden das erste Mal vor der Randomisierung erhoben, manche erst bei Behandlungsbeginn; es wird nicht gesagt, wie viele Wochen zwischen diesen Zeitpunkten lagen.</p> <p>Es wurde ein Manual erstellt, dies wurde aber nicht publiziert, so dass die durchgeführte Therapieform nicht replizierbar ist.</p> <p>Die Gruppe Clomipramin PDTh + Clomipramin hatte bereits 3 Sitzungen vor Beginn der CMI-Therapie, somit war der Therapiezeitraum 3 Wochen länger und die Bedingungen nicht vergleichbar. Die PDTh wurde nur für 15 Wochen durchgeführt.</p>
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	Fraglich
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	Clomipramin + kurze psychodynam. Th. (20/18), Clomipramin (20/18) ITT-Auswertung
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Angaben vollständig
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	Clomipramin + kurze PDTh vs. Clomipramin Gleichzeitige Medikamenteneinnahme: 6 Patienten in der CMI-Gruppe, 5 in der CMI+PDTh-Gruppe nahmen Benzodiazepine. Die Behandlung mit Clomipramin wurde für 9 Monate durchgeführt, wobei die Behandlung in den letzten 6 Wochen ausgeschlichen wurde.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	Zahlreiche Vergleiche
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	3, 9 Monate nach Beendigung (nur 9 Monate berichtet)
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Zahlreiche Vergleiche; Es wurde kein Haupteffektivitätskriterium explizit benannt (lediglich wird gesagt: „we hypothesized that this would result in a lower relapse rate“ – dies bezieht sich aber nur auf den Follow-up-Zeitraum, nicht auf die Akutstudie).

3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	Es wird angegeben, dass „die meisten Skalen“ sich nach Therapieende unterschieden; dies ist nicht der Fall; nach korrekter Auswertung und Anwendung einer Bonferronikorrektur gibt es keine signifikanten Unterschiede mehr. Es wird behauptet, dass es unter Clomipramin + kurze PDTh zu weniger Rückfällen kam; diese Schlussfolgerung ist aus den gleichen Gründen nicht haltbar.
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Nicht berücksichtigt; keine Angabe
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Im Widerspruch zu den Darstellungen im Abstract muss die Schlüsselfrage „Ist PDTh + CMI wirksamer als CMI“ mit Nein beantwortet werden
	Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Nicht berücksichtigt; keine Angaben zu Ethikkomitee

8.5.2 Generalisierte Angststörung

8.5.2.1 Crits-Christoph et al. (2005)– Study 2

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar /	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Nicht berücksichtigt. Die Fragestellung ist nicht klar beschrieben. Wenn supportive Therapie nach (Borkovec u. Costello, 1993) ein psychologisches Placebo ist, zeigt die Studie keinen Unterschied zu einem psychologischen Placebo. Borkovec et al. beschreiben diese Therapie wie ein psychologisches Placebo. Wenn supportive Therapie dagegen als aktive Therapiebedingung angesehen wird, kann die Studie nicht verwertet werden, da supportive Therapie keine validierte Therapie ist. Für einen non-inferiority-Vergleich ist die Studie zu klein.
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Nicht berichtet
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Nicht berücksichtigt; keine Verblindung der Rater („diagnosticians ... were kept blind to the specific study for which they were recruited“ – aber keine Angabe, ob sie hinsichtlich des Therapiearms verblindet waren; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	mäßig berücksichtigt; keine Werte separat für die die 2 Studienbedingungen angegeben zu Alter, Geschlecht usw.
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	mäßig berücksichtigt; nNicht angegeben, ob die Studiendauer bei beiden Gruppen gleich war
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Mäßig berücksichtigt; Es wird kein klares Haupteffektivitätskriterium explizit benannt; es wird aber gesagt, dass die spezifische Hypothese sei, dass die „Overly Nurturant Subscale“ sich unterscheidet. Keine Bonferronikorrektur. Es wurden Mittelwertsunterschiede gerechnet, aber nicht berichtet. Remissionsraten wurden berechnet, obwohl die Zellzahlen extrem klein waren (2 vs. 7); es wurde ein Chi-Quadrat-Test statt Fisher's exact test angewendet, der für so kleine Zellzahlen geeignet wäre. Keine signifikanten Unterschiede auf allen Skalen außer HAMA-Remission (keine Bonferronikorrektur angewendet) Niedrige Fallzahl.
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts?	Gut berücksichtigt

1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Nicht berücksichtigt; keine ITT-Auswertung
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	Nicht anwendbar
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	-(für Empfehlung keine Grundlage); Keine ausreichende Verblindung der Rater.
	Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar - für Empfehlung keine Grundlage	
2.2	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden Wenn + oder -, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Stichprobe klein (auswertbare Patienten: PDTh: n=15/14; supportive Therapie: n=16/14).
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	Fokale PDTh (15/14) vs. psychologisches Placebo (16/14) (+7 Trainingsfälle, die teilweise in die Analyse einfließen); keine ITT-Auswertung
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Keine näheren Angaben nach Studienbedingungen getrennt
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	Gleichzeitige Medikamenteneinnahme erlaubt; keine Angabe zur Häufigkeit
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	PDTh vs. „Supportive Therapie“
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	Nicht berücksichtigt; Keine Follow-up-Untersuchung publiziert
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	HAMA, HAMD, PSWQ, IIP, BAI, BDI. HAMA wurde verwendet, aber nicht als Haupteffektivitätskriterium. Die Overly Nurturant Subscale ist wahrscheinlich nicht validiert.
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	Mäßig berücksichtigt; Mittelwerte wurden nicht berichtet (nur Statistik). Remissionsraten bestimmt, obwohl die Stichprobe zu klein war.
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Preparation of this manuscript was funded in part by National Institute of Mental Health Grants R21-MH56018 and P30-MH45178.
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Keine Unterschiede auf HAMA, HAMD, PSWQ, IIP, BAI, BDI. Fokale PDTh = supportive Therapie auf dem Hauptkriterium (Angabe unklar)
	Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Die Schlüsselfrage „Ist PDTh wirksamer als supportive Therapie“ kann mit nein beantwortet werden Keine Angaben zu Ethikkomitee Anmeldung bei Studienregister: keine Angabe

8.5.2.2 Davidson et al. (2008b)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1 Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt	
1.2 Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt	
1.3 Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt	
1.4 Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt	
1.5 Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt	
1.6 Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt	
1.7 Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt	
1.8 Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Nach Open-label-Behandlung Randomisierung: Duloxetine (216/167); Placebo (213/116)	
1.9 Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt; ITT	
1.10 Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	Keine separate Auswertung der Zentren	
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1 Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt	
Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage		
Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden		
2.2 Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?		
2.3 Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Gut berücksichtigt	
2.4 Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	ja	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1 Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.	
3.2 Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)		
3.3 Welche Intervention wurde untersucht?		
3.4 Welche Vergleiche wurden durchgeführt?		
3.5 Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	n.a.	
3.6 Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Haupteffektivitätskriterium : CGI-S; Sekundäre: HAMA, HAMD, PGI, SDS, Q-Les-Q European Quality of Life	
3.7 Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	s.o.	
3.8 Wie wurde die Studie finanziert?	Eli Lilly und Boehringer Ingelheim	
3.9 Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ja Ethikkomitee: Gut berücksichtigt	

8.5.2.3 Durham et al. (1994)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		

1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt	
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt	
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	keine Beschreibung der Randomisierungstechnik	
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt: Blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.	
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt	
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	In der KVT- und der PDTh-Gruppe gab es 2 Bedingungen mit 8–10 und 16–20 Sitzungen In der „Anxiety Management“-Gruppe (psychologisches Placebo) fanden nur 14-tägige Treffen statt; Behandlung von Ärzten in Ausbildung Keine Verwendung von Manualen in der PDTh-Gruppe	
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt	
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts?	Analytische Psychotherapie (45/29), KVT (40/35); „Anxiety Management“ (25/16)	
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Nicht berücksichtigt; keine wöchentlichen Skalenerhebungen (nur zu Beginn und am Ende), Keine ITT-Auswertung, nur Completer ausgewertet; außer bei STAI und BSI	
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	Nicht anwendbar	
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE			
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	++(Evidenz); Verblindung der Rater.	
	Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage		
	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden		
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?		
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Mäßig berücksichtigt; kleine Fallzahl in der Kontrollgruppe (16 Completer)	
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?		
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE			
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	PDTh (Analytische Psychotherapie) (45/29), KVT (40/35); „Anxiety Management“ (25/16)	
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Erkrankung etc.)	GAD	
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	Keine Angaben bezüglich gleichzeitiger Medikamenteneinnahme	
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	Analytische Psychotherapie vs. KVT vs. „Anxiety Management“	
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	Gut berücksichtigt	1-Jahr Follow-up-Untersuchung (Durham et al., 1999)
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Verschiedene Effizienzmaße (Overall, SAS und HAS; verschiedene Selbstbeurteilungen)	

3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	Mäßig berücksichtigt, kein Haupteffektivitätskriterium berichtet	
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Gut berücksichtigt	Scottish Hospital Endowments Research Trust
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Mäßig berücksichtigt, da PDTh nicht manualisiert	
	Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	nicht berücksichtigt	Keine Angaben zu GCP, keine Angaben zu Ethikkomitee

8.5.2.4 Ferrero et al. (2007)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Nicht berücksichtigt; Patienten wurden „nach klinischer Erfahrung und Schweregrad“ einer der Gruppen zugeordnet
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Nicht berücksichtigt
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Nicht berücksichtigt; Keine Verblindung der Rater; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Nicht berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Nicht berichtet. Es fehlen alle Angaben, z.B. ob die Zeitdauer bei den Interventionen gleich war. Keine manualisierte Psychotherapie
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Mäßig berücksichtigt; kKein Haupteffektivitätskriterium benannt. Skalenwerte wurden erst nach 3 Monaten erhoben; daher ist es nicht möglich, die Behandlungseffekte von Spontanheilung abzugrenzen
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts?	Adlerianische psychodynamische Therapie (33/32), medikamentöse Therapie (n=25/20), psychodynamische Therapie + medikamentöse Kombination (n=18/16).
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Nicht berücksichtigt; kKeine ITT-Auswertung
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	Nicht anwendbar
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	-(für Empfehlung keine Grundlage); Keine Randomisierung, keine Verblindung der Rater.
	Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar - für Empfehlung keine Grundlage	
	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	
2.2	Wenn + oder -, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	Bias in Richtung der psychodynamischen Therapie
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Sample size zu klein für non-inferiority comparison

2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?		
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE			
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	Fokale psychodynamische Psychotherapie (15/14) vs. psychologisches Placebo (16/14) (+7 Trainingsfälle, die teilweise in die Analyse einfließen) keine ITT-Auswertung	
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)		
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?		Keine näheren Angaben bezüglich gleichzeitiger Medikamenteneinnahme; Verwendung von Med., die nicht für GAD zugelassen sind (Mirtazapin, Citalopram); keine Angaben zu Dosierung; keine Angabe, ob in der Psychotherapiegruppe Medikamente eingenommen werden durften. Keine Kontrollbedingung.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.	
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	Nicht berücksichtigt	1 Jahr
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Mäßig berücksichtigt;	Skalenwerte wurden erst nach 3 Monaten erhoben; daher ist es nicht möglich, die Behandlungseffekte von Spontanheilung abzugrenzen
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	Gut berücksichtigt;	
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Nicht berücksichtigt;	
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Nicht berücksichtigt	Nein, da keine Randomisierung
	Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium		
	Ethikkomitee	Keine Angaben (nicht berücksichtigt)	
	Studienregistrierung	Keine Angaben (nicht berücksichtigt)	

8.5.2.5 Hartford et al. (2007)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht beachtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:		
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt

1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Duloxetin (162/88); Venlafaxin (164/102); Placebo (161/99)
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt ITT
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	Keine separate Auswertung

2. GESAMTBURTEILUNG DER STUDIE

2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt
-----	---	--------------------

Code:

++ Evidenz

+ gerade noch haltbar

– für Empfehlung keine Grundlage

2.2	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	

3. BESCHREIBUNG DER STUDIE

3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	n.a.
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Haupteffektivitätskriterium : HAMA; Sekundäre: CGI-I, PGI, HADS
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Lilly
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Ja
	Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ethikkomitee: Gut berücksichtigt

8.5.2.6 Koponen et al. (2007)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Duloxetin 60 mg/d (168), Duloxetin 120 mg/d (170); Placebo (175)
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt ITT

1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt
	Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage	
	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	n.a.
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Haupteffektivitätskriterium : HAMA; Sekundäre: HADS, CGI-I, PGI-I, SDS VAS Pain
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Eli Lilly, Boehringer Ingelheim
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Ja
	Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ethikkomitee: Gut berücksichtigt

8.5.2.7 Leichsenring et al. (2009)

In einer Studie (Leichsenring et al., 2009) waren KVT (29/27) und PDTh (28/25) auf dem Haupteffektivitätsmaß gleichwirksam. Allerdings war die Fallzahl dieser Studie für einen non-inferiority-Vergleich nicht ausreichend groß (dies räumen die Autoren ein; siehe auch (Milrod, 2009). Es ist fraglich, ob das bessere Abschneiden der KVT (um durchschnittlich 2,5 Punkte auf der HAMA²¹) bei ausreichender Stichprobengröße nicht signifikant geworden wäre. Dies ist ein bedeutsamer klinischer Unterschied (Nutt et al., 2008). Auch in den anderen Skalen zeigten sich numerische Vorteile für die KVT, die bei 3 von 7 Skalen signifikant waren. Diese Studie kann also nicht als Nachweis der Gleichwirksamkeit beider Verfahren herangezogen werden; sie lässt eher den Schluss zu, dass KVT wirksamer ist als PDTh. Ein weiteres Problem ist das Fehlen einer Kontrollgruppe, so dass nicht gesagt werden kann, ob eine der beiden Therapien oder beide sich von einem psychologischen Placebo unterscheiden (assay sensitivity). Das Haupteffektivitätskriterium wurde von blinden Ratern erhoben, die anderen Skalen waren Selbstbeurteilungsskalen, die nicht verblindet werden können.

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1 Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt	
1.2 Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt	
1.3 Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt	

²¹ Ein Unterschied von 2,0 Punkten auf der HAMA wird als klinisch bedeutsam angesehen

1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt: Blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts?	Sample size (eingeschlossene/auswertbare Patienten: STPP: n=28/25; KVT: n=29/27)
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	gut berücksichtigt, ITT/LOCF
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	Nicht anwendbar
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	++ Das Haupteffektivitätskriterium wurde von blinden Ratern erhoben, die anderen Skalen waren Selbstbeurteilungsskalen, die nicht verblindet werden können.
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Sample size (auswertbare Patienten: STPP: n=28/25; KVT: n=29/27) war zu gering für non-inferiority-Vergleich des Haupteffektivitätskriteriums. Die Anmerkung im Abstract "No significant differences in outcome were found between treatments in regard to the primary outcome measure" ist somit statistisch nicht belegbar.
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	Nicht übertragbar, da das Ergebnis nicht zweifelsfrei ist.
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	KVT (29/27); kurzzeitige PDTh (28/25)
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Alter: 42,3/42,7 Geschlecht: Frauenanteil 82,1% bei STPP.; 79,3% bei KVT
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	manualisierte PDTh vs. KVT
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	siehe oben (non-inferiority-Vergleich), da keine Placebo-Vergleichsgruppe, kann nicht gesagt werden, ob STPP überhaupt besser gewirkt hätte als eine Kontrollgruppe.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	Follow-up-Untersuchung publiziert (Salzer et al., 2011)
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	gut berücksichtigt; HAMA
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	gut berücksichtigt; HAMA-Mittelwertsvergleich
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	gut berücksichtigt; DFG
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	nicht berücksichtigt; die Schlüsselfrage „sind PDTh und KVT gleich wirksam“ kann mit diesem Design nicht beantwortet werden, da die Fallzahl für einen non-inferiority-Vergleich nicht ausreichend groß war. Numerischer Vorteil für die KVT auf dem Haupteffektivitätskriterium, der möglicherweise aufgrund ungenügender Stichprobengröße nicht signifikant wurde 3 von 7 Skalen zeigten signifikanten Vorteil der KVT
	Weitere Ergänzungen durch das Leitlinien-gremium	Ethikkomitee: gut berücksichtigt

8.5.2.8 Lindsay et al. (1987)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1 Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt	
1.2 Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt	
1.3 Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Nicht berücksichtigt, keine Verblindung	
1.4 Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Nicht berücksichtigt, keine Verblindung	
1.5 Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt	
1.6 Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt	
1.7 Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt	
1.8 Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Zu kleine Stichprobe (4x10) Keine Angabe zu drop-outs	
1.9 Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	kognitive Verhaltenstherapie = Angstmanagement = Lorazepam > Warteliste Keine ITT-Auswertung	
1.10 Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n.a.	
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1 Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	+	
2.2 Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Stichprobe zu klein, um Unterschiede zu entdecken	
2.3 Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	nein	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1 Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.	
3.2 Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)		
3.3 Welche Intervention wurde untersucht?	s.o.	
3.4 Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.	
3.5 Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?		
3.6 Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	GHQ, ZAS, CAQ, MAPQ u.a.	
3.7 Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	kognitive Verhaltenstherapie = Angstmanagement = Lorazepam > Warteliste	
3.8 Wie wurde die Studie finanziert?		
3.9 Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ethikkomitee: Gut berücksichtigt	

8.5.2.9 Möller et al. (2001)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	

INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Opipramol (101); Alprazolam (105); Placebo (107)
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt; ITT
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt
	Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage	
	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	n.a.
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Ciba Geigy
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ja Ethikkomitee: Gut berücksichtigt

8.5.2.10 Nicolini et al. (2009)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt

1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Duloxetin 20 mg/d (n=84/63), Duloxetin 60–120 mg/d (n=158/109), Venlafaxin 75–225 mg (n=169/122); Placebo (n=170/102)
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt ITT
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	Zentren wurden nicht separat ausgewertet

2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE

2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt
-----	---	--------------------

Code:

++ Evidenz

+ gerade noch haltbar

– für Empfehlung keine Grundlage

2.2	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	

3. BESCHREIBUNG DER STUDIE

3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	n.a.
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Haupteffektivitätskriterium : HAMA; Sekundäre: CGI-I, PGI-I
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Eli Lilly, Boehringer Ingelheim
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ja Ethikkomitee: Gut berücksichtigt

8.5.2.11 Power et al. (1990)

SIGN-Kriterium	Gut berücksichtigt/ adäquat berücksichtigt/mäßig berücksichtigt/	Be- mer- kung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt

1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Med. Gut berücksichtigt; doppelblind; Psychotherapie: Mäßig berücksichtigt; der gleiche Psychologe, der die Therapie durchführte, erhob auch die Fremdbeurteilungsskalen. Gleichzeitige Einschätzung durch behandelnden Hausarzt; hohe Übereinstimmung der Einschätzung durch Hausarzt und Psychologen. Probanden können nicht verblindet werden.
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	(Keine Angaben zu eingeschlossenen Patienten) KVT + Diazepam (?/21); kognitive Verhaltenstherapie (?/21); Placebo + KVT (?/18); Diazepam (?/22) > Placebo (?/19) Außerdem: KVT + Diazepam > Diazepam
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Nicht berücksichtigt, keine ITT-Analyse
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n.a.
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	Gut berücksichtigt
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	Da der Psychotherapeut auch Fremdbeurteilungsverfahren durchführte, kann ein Erwartungs- oder Allegianceeffekt zugunsten der KVT nicht ausgeschlossen werden.
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Keine Haupteffektivitätskriterium genannt Patienten in allen Gruppen erhielten zusätzliche Medikamente
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	s.o.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	6 Monate (aber keine Skalenerhebung durchgeführt)
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Severity of Illness, symptom change Assessment durch Ärzte, Psychologen, Patienten
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	kognitive Verhaltenstherapie + Diazepam = kognitive Verhaltenstherapie = Placebo + kognitive Verhaltenstherapie = Diazepam > Placebo Außerdem: kognitive Verhaltenstherapie + Diazepam > Diazepam
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ethikkomitee: keine Angabe

8.5.2.12 Rynn et al. (2008)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1 Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt	
1.2 Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt	
1.3 Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt	
1.4 Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt	
1.5 Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt	
1.6 Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt	
1.7 Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt	
1.8 Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Duloxetin (168/93); Placebo (159/109)	
1.9 Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt ITT	
1.10 Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?		
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1 Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt	
Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage		
Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden		
2.2 Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?		
2.3 Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?		
2.4 Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?		
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1 Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.	
3.2 Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)		
3.3 Welche Intervention wurde untersucht?		
3.4 Welche Vergleiche wurden durchgeführt?		
3.5 Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	n.a.	
3.6 Welche Effizienzmaße wurden angewendet?		
3.7 Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?		
3.8 Wie wurde die Studie finanziert?	Eli Lilly	
3.9 Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Ja	
Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ethikkomitee: Gut berücksichtigt	

8.5.3 Soziale Phobie

8.5.3.1 Blanco et al. (2010)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1 Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt	

1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt. Med. doppelblind; Psychotherapie: blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Phenelzin + Gruppen-KVT 42/32; Phenelzin 45/35; Gruppen-KVT 40/34; Placebo 39/27
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt: ITT, LMM-Analyse
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	Zentren nicht getrennt ausgewertet

2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE

2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	Gut berücksichtigt
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Gut berücksichtigt
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	

3. BESCHREIBUNG DER STUDIE

3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Soziale Phobie
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	s.o.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	12 Monate (in dieser Publikation nicht berichtet)
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Haupteffektivitätskriterium : LSAS, CGI Sekundäre: ADIS, HAMD, FQ, SIAS, SDS
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	LSAS: Phenelzin + Gruppen-KVT > Placebo Phenelzin > Placebo Phenelzin > Gruppen-KVT Gruppen-KVT = Placebo
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	National Institutes of Health
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ja Ethikkomitee: Gut berücksichtigt

8.5.3.2 Blomhoff et al. (2001)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		

1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Med.: Gut berücksichtigt: doppelblind; Psychotherapie: Mäßig berücksichtigt: keine blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Sertralin 96/87, Sertralin + Exposition 98/88, Exposition + Placebo 98/91, Placebo 95/88
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt ITT
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n.a.
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	+
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Soziale Phobie
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	KVT wurde nicht durch ausgebildete Verhaltenstherapeuten durchgeführt.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	Follow-up. Siehe Studie Haug et al.
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Haupteffizienzkriteria: CGI, SPS Sekundäre: BSPS, FQ-Social phobia, SDS, SF-36
3.7	Welche Effektmäße wurden berichtet und welche Richtung?	Sertralin + Exposition = Sertralin > Placebo; Exposition + Placebo = Placebo
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Pfizer
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Nur unzureichend Ethikkomitee: keine Angabe

8.5.3.3 (Bogels et al., 2014)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		

1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Vergleich KVT mit PDTh bei Sozialer Phobie
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Zuordnung zu KVT/PDTh: Gut berücksichtigt. Zuordnung zur Warteliste nicht randomisiert. Pat., die mehr als 3 Monate warten mussten, wurden zu Wartelistenpatienten deklariert, aber nur, bis die Warteliste voll war (27 von 49 Patienten).
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Keine Verdeckung (Münze beim Treffen der Studienmitarbeiter geworfen)
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Mäßig berücksichtigt. Verblindung der Untersucher nur bei Prae- und posttest, nicht bei Zwischenuntersuchungen. Blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen. Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Unklar: keine Angaben zum Schweregrad der Pat. zu Beginn der Studie, da keine Rohwerte für die Skalen angegeben wurden; Ausnahme: SPAI-Werte werden angegeben.
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Nein: 1. stark unterschiedliche Anzahl der Therapiesitzungen: 31,4 bei PDTh und 19,8 bei KVT, also 59% höhere Sitzungszahl bei PDTh (Ausschlussgrund). Behandlungsdauer hing vom Behandlungsplan und vom klinischen Verlauf ab. Ein oder mehrere Pat. in der KVT-Gruppe bekamen nur 3 Sitzungen insgesamt. 2. PDTh wurde von erfahrenen Therapeuten durchgeführt (8 Jahre Erfahrung), KVT z.T. von Ausbildungskandidaten (4 Jahre Erfahrung) 3. Keine Verwendung von Manualen bei KVT und PDTh
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Nein: Die posttest-Beurteilung wurde nicht nach einer vorher festgelegten Anzahl von Sitzungen durchgeführt, sondern nach der letzten Sitzung, d.h. nach 3-36 Sitzungen bei KVT und 10-36 Sitzungen bei PDTh; Die Beendigung der Therapie wurde nach dem klinischen Verlauf bestimmt, d.h. es wurde solange weitertherapiert, bis eine Besserung erreicht war, dies war bei PDTh deutlich länger. Wenn sich die Posttest-Werte nicht zwischen KVT und PDTh unterscheiden, liegt das dann daran, die Therapien jeweils ab Erreichen einer bestimmten Besserung beendet wurden, die wahrscheinlich bei beiden Therapien gleich war. Daher können die Posttest-Werte nicht zum Beweis der Gleichwirksamkeit genommen werden. Die Werte nach 12 bzw. 24 Wochen wurden nicht bei allen Pat. erhoben, also nicht bei denjenigen, die jeweils vor diesen beiden Terminen die Therapie beendeten. Somit können auch diese Werte nicht für einen Vergleich genommen werden.
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	KVT (22/19); PDTh (27/25)
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Nicht berücksichtigt; keine Angabe zu intent-to-treat-Analyse. Es gab keine wöchentlichen Assessments, somit keine LOCF-Analyse möglich. Zwischenauswertungen wurden nur bei einem Teil der Patienten durchgeführt; d.h. bei manchen Pat. gab es nur 1, bei anderen 2 oder 3 Assessments während der aktiven Therapie; es wird nicht angegeben, wie viele jeweils beurteilt wurden.
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n.a.
2.	GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE	Probleme
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage	+ Verblindete Rater für Fremdbeurteilungsskalen nur bei Prae- und Posttest, nicht aber vor Beginn der Warteliste, bei 12 Wochen, 24 Wochen und Follow-up-Zeitpunkten. Patienten und Therapeuten können nicht verblindet werden. Gleichzeitige Einnahme von Psychopharmaka war erlaubt.

2.2	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden Wenn + oder -, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	Da die Therapiedauer bis zum Eintritt der Besserung deutlich länger bei der PDTh war als bei der KVT, spricht diese für eine deutlich bessere Wirksamkeit der KVT; dies wird durch die nicht-adäquate Erhebung der Posttest-Werte verschleiert.
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Keine Manualisierung von PDTh und KVT
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	Nein, Pat. mit „unzureichender Selbstreflexion“ wurden ausgeschlossen
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Soziale Phobie Pat. mit „ungenügender Selbstreflexion“ wurden ausgeschlossen; damit ist die Studie nicht auf alle Patienten mit SPh generalisierbar
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	s.o.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	3 Monate u. 12 Monate Follow-up
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Primäres Effizienzkriterium: 1. Social Anxiety Composite – Skala, die sich aus 6 Skalen oder Subskalen zusammensetzt. Die Items werden einfach addiert (die so entstehende Skala ist nicht validiert. Es bestehen Überschneidungen der 6 Skalen bzw. Subskalen) Sekundäre Maße: 2. PP composite 3. Social skills deficits 4. Social phobic beliefs 5. Public Self-Consciousness 6. Behavior approach test 7. Rater SPDSC 8. DSQ-Immature 9. DSQ-Neurotic 10. DSQ-Mature 11. DMI-index
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	s.o. Die statistische Auswertung ist undurchsichtig und kaum nachvollziehbar. Es fehlen die Skalenwerte und die Standardabweichungen zu Beginn und nach Beendigung der Therapie (Posttest). Somit ist unklar, ob die Vergleichsgruppen zu Beginn den gleichen Schweregrad hatten. Der Besserung wird relativ zu „Pretest“ angegeben – dieser Zeitpunkt war für manche Patienten vor einer Wartelisteperiode, bei 27 von 49 aber nach der Wartezeit. Die Skalenwerte werden nicht als Rohwerte angegeben, sondern als parameter estimates (entspricht Effektstärken wie Cohens d)
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Keine Angaben
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Nein. Die Frage, ob KVT und PDTh gleichwirksam sind, kann aus folgenden Gründen nicht beantwortet werden:

1. Die Stichprobe ist mit 19 bzw. 25 auswertbaren Patienten bei weitem zu klein für einen Noninferiority-Vergleich
2. Die Anzahl der Sitzungen war bei der PDTh um 59% größer als bei KVT, somit ist ein direkter Vergleich nicht möglich. Es wurde bei beiden Therapien so lange behandelt, bis eine Besserung eintrat, daher wäre auch nicht zu erwarten, dass die Posttestwerte unterschiedlich sind. Da die PDTh mindestens ein Vierteljahr (!) länger in Behandlung waren als die KVT-Patienten, um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, müsste das Ergebnis lauten, dass KVT deutlich besser für die Patienten ist als PDTh; dies wird nicht erwähnt.
3. Es gibt keine inaktive Kontrollgruppe in Form einer parallel laufenden Warteliste.

Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium

Ethikkomitee: gut berücksichtigt
Anmeldung im Studienregister: nein

8.5.3.4 Clark et al. (2003)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1 Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt	
1.2 Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt	
1.3 Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt	
1.4 Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Med. Gut berücksichtigt doppelblind; Psychotherapie: Unklar; „unabhängige“ Rater; keine Angabe, ob die Rater über die Behandlung informiert waren. Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.	
1.5 Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt	
1.6 Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt	
1.7 Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt	
1.8 Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	KVT 20/20, Fluoxetin + Selbstexposition 20/20, Placebo + Selbstexposition 20/20	
1.9 Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt; ITT	
1.10 Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n.a.	
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1 Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	+ (unabhängige“ Rater; keine Angabe, ob die Rater über die Behandlung informiert waren)	
2.2 Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	Allegiance-Effekte zugunsten der KVT	
2.3 Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Kein Haupteffektivitätskriterium genannt; zahlreiche Vergleiche angewendet; keine Bonferroni-Korrektur Fallzahl zu klein für Placebo-Vergleich	

2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	Follow-up. Problematische LOCF-Methode: Patienten, die nicht mehr erschienen, wurden als gebessert angesehen (üblich ist es, für solche Pat. den letzten Wert zu nehmen) "it is possible that fluoxetine is less effective than some other SSRIs and, as a consequence, one cannot assume that the observed difference between CT and FLU + SE would generalize to other SSRIs."
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Soziale Phobie
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	s.o.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	12 Monate
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Kein Haupteffektivitätskriterium genannt "Social phobia composite", ADIS-R, SPS, SIAS, LSAS patient rating, FQ-Social Phobia, FNES, BAI, BDI
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	KVT > Fluoxetin + Selbstexposition = Placebo + Selbstexposition (auf manchen Skalen)
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Wellcome Trust
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Fluoxetin ist kein Medikament, das bei der sozialen Phobie zugelassen ist. Daten zur Wirksamkeit in anderen Studien widersprüchlich
	Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ethikkomitee: Gut berücksichtigt Anmeldung bei Studienregister: nicht berichtet

8.5.3.5 Davidson et al. (2004c)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt: Med. doppelblind; Psychotherapie: Blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Fluoxetin 57/39; KVT 60/48, Fluoxetin + KVT 59/42, KVT + Placebo 59/46, Placebo 60/36
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	There were more subjects in the responder sample in the CCBT/PBO group at Duke University Medical Center than at the University of Pennsylvania. No other site differences were detected.

2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	Gut berücksichtigt
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Gut berücksichtigt
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	Ja
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Soziale Phobie
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	s.o.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	Kein Follow-up
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Primäres Effizienzkriterium: BSPS, CGI, Sekundär SPAI
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	Fluoxetin = KVT = Fluoxetin + KVT = KVT + Placebo >
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	National Institute of Mental Health
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ja Ethikkomitee: Gut berücksichtigt

8.5.3.6 Haug et al. (2003)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Med. Gut berücksichtigt: doppelblind; Psychotherapie: mäßig berücksichtigt; keine blinden Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Sertralin 96/87, Sertralin + Exposition 98/88, Exposition + Placebo 98/91, Placebo 95/88

1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt ITT
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n.a.
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	+
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Zwar geben die Autoren Haug et al. im Abstract ihres Artikels an, Exposition sei im Follow-up wirksamer als Sertralin, dies ist aber nicht korrekt. Der Unterschied kam dadurch zustande, dass Exposition in der Akutstudie weniger wirksam war und erst im Follow-up die Werte erreichte, die Sertralin bereits direkt nach der Akutstudie erreicht hatte (Bandelow, 2004)
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Soziale Phobie
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	KVT wurde nicht durch ausgebildete Verhaltenstherapeuten durchgeführt
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	Diese Studie ist die Follow-up-Studie von Blomhoff et al.
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Haupteffizienzkriterien: CGI, SPS (keine Zahlenwerte angegeben) Sekundäre: BSPS, FQ-Social phobia, SDS, SF-36
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	Sertralin = Sertralin + Exposition = Exposition + Placebo = Placebo
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Pfizer
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Nur unzureichend Ethikkomitee: keine Angabe

8.5.3.7 Heimberg et al. (1998)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt

1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt; Med. doppelblind; Psychotherapie: Blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Phenelzin 31/26, Placebo 33/27, Kognitive Therapie 36/28, psychologisches Placebo 33/26
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt ITT
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	Gut berücksichtigt Wenig Unterschiede zwischen den Zentren

2. GESAMTBURTEILUNG DER STUDIE

2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	Gut berücksichtigt
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Gut berücksichtigt
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	Ja

3. BESCHREIBUNG DER STUDIE

3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Soziale Phobie
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	s.o.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	Follow-up: Siehe Studie von Liebowitz et al. 1999
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Haupteffektivitätskriterium : SPDS Sekundäre: LSAS, ADIS-R SADS; FNES, SIAS, SPS, SCL-90
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	Phenelzin > Kognitive Therapie > psychologisches Placebo = Placebo
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	National Institute of Mental Health
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Ja

8.5.3.8 Knijnik et al. (2004)

In einer kleinen einfachblinden Studie war eine psychodynamische Gruppentherapie (n=15/10) auf der Liebowitz-Skala besser wirksam als ein psychologisches Placebo (n=15/10), nicht jedoch auf der den anderen Haupteffizienz Kriterien HAMA und CGI (Knijnik et al., 2004). Eine Bonferronikorrektur wurde nicht durchgeführt; der p-Wert 0,036 liegt oberhalb des kritischen Werts. Somit zeigt die Studie formal kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Darstellung der Ergebnisse ist widersprüchlich; so steht im Text „... PGT was not superior to a credible placebo control group ...“, im Abstract dagegen „... PGT was superior to a credible placebo control group ...“. Die Studie hat mehrere methodische Mängel: Ein Therapeut führt beide Behandlungen durch, so dass die Studie nicht ausreichend in Hinsicht auf allegiance-Effekte kontrolliert war. Einer der „blinden“ Rater war der Supervisor der psychodynamischen Therapiegruppe.

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1 Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt: Ist manualisierte psychodynamische Kurzzeit-Gruppentherapie besser wirksam als ein psychologisches Placebo?	
1.2 Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt	
1.3 Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	s.u.	
1.4 Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Mäßig berücksichtigt: Verblindung der Rater, aber eine Therapeutin führte beide Behandlungen durch, so dass die Studie nicht ausreichend in Hinsicht auf allegiance-Effekte kontrolliert war. Einer der „blinden“ Rater war der Supervisor der PDTh-Gruppe.	
1.5 Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt	
1.6 Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt	
1.7 Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt	
1.8 Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts?	Gut berücksichtigt; Gruppen-PDTh 15/psychologisches Placebo 15/10	
1.9 Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Nicht berücksichtigt Keine Angaben hinsichtlich ITT-Auswertung	
1.10 Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	Nicht anwendbar	
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1 Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	+	Einer der „blinden“ Rater war der Supervisor der PDTh-Gruppe, somit allegiance-Effekte möglich.
Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage		
Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden		
2.2 Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?		
2.3 Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind	PDTh war auf der Liebowitz-Skala besser wirksam als ein psychologisches Placebo (n=15/10), nicht jedoch auf der den anderen Haupteffizienz Kriterien HAMA und CGI. Eine Bonferronikorrektur wurde nicht durchgeführt; der p-Wert 0,036	

	Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	liegt oberhalb des kritischen Werts. Somit zeigt die Studie formal kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auf der Hamilton-Angstskala (HAMA) war sogar ein numerischer Unterschied von 2,3 Punkten zuungunsten der PDTh erhoben worden (Besserung PDTh: um 4,3 Punkte, psychologisches Placebo: um 6,6 Punkte); es ist nicht auszuschließen, dass dieser Unterschied bei einer ausreichend großen Stichprobe signifikant geworden wäre. Die Stichprobe war insgesamt zu klein
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	Gruppen-PDTh (n=15/10) psychologisches Placebo (n=15/10)
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Gut berücksichtigt
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	Gruppen-PDTh (n=15/10) psychologisches Placebo (n=15/10)
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	Gruppen-PDTh (n=15/10) psychologisches Placebo (n=15/10)
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	Nicht berücksichtigt Keine Follow-up-Untersuchung publiziert
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Gut berücksichtigt: LSAS, HAMA, CGI
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	LSAS, HAMA, CGI Unterschied nur auf der LSAS (s.o.)
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Gut berücksichtigt: Angegeben, dass es keinen Sponsor gab
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Fehlerhafte statistische Auswertung. Die Schlüsselfrage „Ist Gruppen-PDTh wirksamer als psychologisches Placebo“ muss mit nein beantwortet werden
	Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ethikkomitee: gut berücksichtigt Keine Anmeldung bei Studienregister

8.5.3.9 (Knijnik et al 2008)

In einer Studie wurde eine Kombination aus Clonazepam (n=28 eingeschlossene Pat./28 auswertbare Patienten) und manualisierter psychodynamischer Gruppentherapie mit Clonazepam-Monotherapie verglichen (n=29/29) (Knijnik et al 2008). Für die PDTh gab es keine Kontrollbedingung im Sinne eines psychologischen Placebos, so dass die Studie keine Aussage zur spezifischen Wirkung einer PDTh hätte machen können. Die Autoren konstatieren einen signifikanten Unterschied auf dem Haupteffektivitätskriterium CGI; bei korrekter statistischer Auswertung ist der Unterschied nicht signifikant.

Die Autoren interpretieren ihr Ergebnis so, dass die Kombination mit psychodynamischer Therapie auf der CGI signifikant besser wirkte; dies ist jedoch nicht korrekt; lediglich die Interaktion Zeit x Behandlung ist signifikant ($p=0.033$), es gibt aber keinen Behandlungs-Haupteffekt ($p=0.389$) (S. 572 der Publikation). Wenn kein signifikanter Haupteffekt existiert, kann eine Interaktion nur dann interpretiert werden, wenn sie ordinal ist; d.h., wenn beide Therapien zu einer Abnahme führen, die eine mehr, die andere weniger. Die Interaktion ist hybrid; die Kurven schneiden sich. Die Interaktion ist also nicht global interpretierbar; somit besteht kein nachweisbarer Unterschied. Nur der 12-Wochen-Wert zeigt einen signifikanten Unterschied; bei multiplen Vergleichen muss eine Korrektur durchgeführt werden; diese Korrektur würde der signifikante Wert nicht unterschreiten.

Alle anderen Effizienzmaße zeigten keinen Unterschied. Somit zeigt die Studie keinen Unterschied zwischen einer reinen Clonazepamtherapie und einer Kombination aus Clonazepamtherapie und PDTh.

Weitere methodische Mängel:

- Es fehlt eine durch Kliniker erhobene krankheitsspezifische Skala (z.B. clinician-rated LSAS oder HAMA)
- Verblindung der Rater erfolgte nur bezüglich der CGI; keine Verblindung bezüglich WHOQOL
- Clonazepam ist ein Benzodiazepin, welches wegen der Suchtproblematik nicht als Standardmedikament für die Behandlung der sozialen Phobie empfohlen wird, vor allem nicht für eine Behandlung über 12 Wochen.

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
----------------	--	-----------

	Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt: Ist Clonazepam + PDTh bei SAD wirksamer Clonazepam allein?
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt; blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Mäßig berücksichtigt; es fehlt eine durch die Kliniker erhobene symptomsspezifische Skala (z.B. clinician-rated LSAS oder HAMA)
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts?	Clonazepam (n=28 eingeschlossene Pat./28 auswertbare Patienten) + manualisierte psychodynamischer Gruppentherapie (n=29/29)
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Nicht berücksichtigt: Keine ITT-Auswertung
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	Nicht anwendbar
2. GESAMTBURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	++ Verblindung der Rater bei CGI; die anderen Skalen waren Selbstbeurteilungsskale, bei denen Verblindung nicht möglich ist Sample size zu klein keine ITT-Auswertung
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	In die Richtung der PDTh
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Nur CGI zeigte nach Angaben der Autoren einen signifikanten Unterschied (dies ist aber bei korrekter statistischer Auswertung nicht zu halten, s.o.). Alle anderen sekundären Effizienzmaße, einschl. der Patienten-gerateten LSAS, zeigten keinen Unterschied.
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	Clonazepam (n=28 eingeschlossene Pat./28 auswertbare Patienten) + manualisierte psychodynamischer Gruppentherapie vs. Clonazepam-Monotherapie verglichen (n=29/29)
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Erkrankung etc.)	Gut berücksichtigt
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	Gut berücksichtigt
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	Clonazepam (n=28 eingeschlossene Pat./28 auswertbare Patienten) + manualisierte psychodynamischer Gruppentherapie vs. Clonazepam-Monotherapie verglichen (n=29/29)
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	Nicht berücksichtigt Keine Follow-up-Untersuchung publiziert
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Nicht berücksichtigt; CGI wurde als Haupteffizienzmaß genannt. Es fehlt eine durch Kliniker erhobene krankheitsspezifische Skala (z.B. clinician-rated LSAS oder HAMA), die eine Verblindung möglich gemacht hätte.

3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	Nur CGI zeigte nach Angaben der Autoren einen signifikanten Unterschied (dies ist aber bei korrekter statistischer Auswertung nicht zu halten). Alle anderen sekundären Effizienzmaß, einschl. der Patienten-gerateten LSAS, zeigten keinen Unterschied
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	This research was partially supported by the FIPE-HCPA CNPQ and by NIH grants
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüssel-frage?	die Schlüsselfrage „Ist Clonazepam + psychodynamische Gruppentherapie wirksamer als Clonazepam“ kann nicht beantwortet werden
	Weitere Ergänzungen durch das Leitlini-engremium	Für die PDTh gab es keine Kontrollbedingung im Sinne eines psychologischen Placebos, so dass die Studie keine Aussage zur spezifischen Wirkung einer PDTh hätte machen können. („It is possible that the relatively superiority of PGT could be due to nonspecific effects such as increased attention, or a natural process of exposure inherent to any group therapy“) Ethikkomitee: gut berücksichtigt Anmeldung im Studienregister: keine Angaben

8.5.3.10 Leichsenring et al. (2013)

Da die Leitliniengruppe sich über die Bewertung der Studie nicht vollständig einig war und einige Leitlinienmitglieder an der Studie beteiligt waren, wurde eine externe Bewertung durch Prof. Dr. M. Blettner, Mainz durchgeführt:

SIGN-Kriterium	Gut berücksichtigt/ adäquat berücksichtigt/mäßig berücksichtigt/	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:		
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt Vergleich KVT/PDTh/Warteliste
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt 3:3:1 (KVT/PDTh/Warteliste)
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	s.u.
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt: Blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Mäßig berücksichtigt Die Patientengruppen waren zu Studienbeginn sehr vergleichbar (LSAS)
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Mäßig berücksichtigt Mehr klinische Erfahrung bei PDTh-Therapeuten (8 Jahre) als bei KVT (1,7 Jahre), aber mehr Erfahrung mit manualisierter Therapie in KVT-Gruppe. Es wird in der Arbeit nicht berichtet, wie lang die Zeit bis zur End-point-Beurteilung in der Warteliste war bzw. ob sie ebenso lang war wie die Therapiezeit bei KVT (38,7 Wochen) und PDTh (37,4 Wochen). Nach persönlicher Mitteilung (F. Leichsenring) betrug die Zeit bis zum Endpoint bei der WL 7,4 Monate (entspricht 32,15 Wochen), also 5,25 Wochen kürzer als bei PDTh und 6,6 Wochen bei KVT (geplant waren 6 Monate = 26 Wochen). Daher ist nicht auszuschließen, dass die Wirkung der aktiven Treatments im Vergleich zur Warteliste durch die deutliche längere Dauer überschätzt wird. Da sich die PDTh nur auf einer von 4 Skalen von der Warteliste unterscheidet, bestehen Zweifel, ob
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) ohne Dropouts (a/b)	KVT (209/157); PDTh (207/149); Warteliste (79/58) 495 patients out of 1450 screened patients. Quote ist unter anderem niedrig, weil Patienten mit gleichlaufenden psychopharmakologischen Behandlungen exkludiert wurden. Das verringert die Verallgemeinerbarkeit, aber ist sonst unproblematisch.

- 1.9 Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?
Adäquat /mäßig berücksichtigt
Artikel behauptet, dass ITT analysiert wurde. Jedoch wurden fehlende Werte aus der Zielgröße imputiert. Das stellt eine starke „missing at random“ Annahme voraus.
Es ist nicht wahrscheinlich, dass dies zu erheblicher Bias führt: in allen drei Gruppen waren die Dropoutquoten gleich groß und nicht sehr hoch, so dass Bias nur resultiert, wenn es Unterschiede gab zwischen den Gruppen in den Typen von Patienten, die ausgefallen sind, z.B. falls in einer Gruppe sind vor allem Patienten nach erfolgreicher Behandlung ausgefallen und in einer anderen Gruppen sind vor allem Patienten nach erfolgloser Behandlung ausgefallen.
- 1.10 Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?
Gut berücksichtigt; Keine „center-by-treatment interaction“

2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE	
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden
	+/- In den Hauptmodellen hätte man auf die Erfahrung des Therapeuten adjustieren sollen (klinische Erfahrung und Erfahrung mit der therapeutischen Technik): diese unterscheiden sich stark zwischen den Gruppen. Auf S. 6 wird erwähnt, dass solche Adjustierung kein Effekt hat auf die Ergebnisse. Man hätte auch für treatment duration (für die waiting list Gruppe: observation time) adjustieren sollen, weil diese Zeit unterschiedlich war zwischen Patienten, wegen "vacations or illness of patients or therapists". Die Wahrscheinlichkeit, dass dies zu erheblichen Bias führt ist nicht sehr groß, außer die Beobachtungszeiten unterscheiden sich stark zwischen den Gruppen (es wird nicht erwähnt, ob dies der Fall ist). Patienten wissen zu welcher Gruppe sie gehören. Das kann zu Bias führen. Am wahrscheinlichsten ist, dass die Effekte von beiden Behandlungsformen im Vergleich zu keiner Behandlung überschätzt werden. Dass es ein Bias an Patientenseite geben kann bei dem Vergleich zwischen beiden Behandlungsformen ist unwahrscheinlicher, aber nicht ganz auszuschließen. Therapeuten wissen zu welcher Gruppe sie gehören. Das bringt möglicherweise allegiance Bias mit sich. „An investigator allegiance effect was controlled for by including experts in both CBT and psychodynamic therapy as local investigators at each center.“ Es ist nicht ganz klar was hier gemacht wird: bedeutet das nur, dass in jedem Zentrum mindestens ein Experte in CBT und ein Experte in psychodynamischer Therapie arbeitete? Die Therapeuten selber können dann aber noch immer ihre Präferenzen haben und allegiance Bias kann noch immer auftreten. Die Analysen sind nicht ITT, aber es ist unwahrscheinlich, dass das die Ergebnisse entscheidend beeinflussen wird. Randomisierung→ Siehe Frage oben.
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?
	Effekt von Behandlungen versus keine Behandlung könnte überschätzt sein.
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE	
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?
	s.o.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)
	Pta. mit sozialer Phobie
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?
	s.o.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?
	s.o.

3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	Follow-up-Studien: (Leichsenring et al., 2014; Salzer et al., 2011)
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Als primäres Effizienzmaße werden im Artikel angegeben: „Remission und Response auf der LSAS“. Die verwendeten Effizienzmaß entsprechen nicht den Angaben im Studienregister: „Primary outcome is no diagnosis of SP according to the SCID-I, DSM-IV and the Liebowitz Social Anxiety Scale“. Von diesen 3 wird nur 1 berichtet: LSAS Remission. Berichtet werden: Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) – Remission LSAS Response LSAS Mittelwerte Social Phobia and Anxiety Inventory (SPAI) Beck Depression Inventory (BDI) Inventory of Interpersonal Problems (IIP)
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	LSAS Remission (Haupteffizienzkriterium nach Studienregister): KVT > PDTh > WL LSAS Response: KVT = PDTh > WL LSAS Mittelwerte: KVT > PDTh > WL SPAI: KVT > PDTh = WL BDI: KVT = PDTh = WL IIP: KVT > PDTh = WL
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	German Federal Ministry of Education and Research, 01GV0607
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Ja, was die Wirksamkeit von KVT und PDTh angeht (Überlegenheit der KVT auf dem Haupteffizienzkriterium und auf 3 von 5 sekundären Effektmaßen)
	Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ethikkommission Gut berücksichtigt: Anmeldung bei Studienregister: Controlled-trials.com identifier: ISRCTN53517394. Die hier angegebenen Effektmaße stimmen nicht mit den berichteten Ergebnissen überein (s.o.)

8.5.3.11 Liebowitz et al. (1999)

SIGN-Kriterium	Gut berücksichtigt/ adäquat berücksichtigt/mäßig berücksichtigt/	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt: Med. doppelblind; Psychotherapie: Blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Phenelzin 14/10, kognitive Therapie 14/11
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt ITT
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	Gut berücksichtigt, wenig Unterschiede zwischen den Zentren
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		

2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	Gut berücksichtigt
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	Ja
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Soziale Phobie
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	s.o.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	Follow-up Studie (6 Monate)
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Haupteffektivitätskriterium : SPDS Sekundäre: LSAS, ADIS-R SADS; FNES, SIAS, SPS, SCL-90
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	PZ patients entered maintenance more improved than CBGT patients, and nonrelapsing PZ patients maintained their superior gains throughout the study.
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	National Institute of Mental Health
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ja Ethikkomitee: Gut berücksichtigt Anmeldung bei Studienregister: keine Angabe

8.5.3.12 Loerch et al. (1999)

	SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
	Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT			
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt	
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt	
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt	
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Med.: Gut berücksichtigt: doppelblind. Psychotherapie: Mäßig berücksichtigt: Keine blinden Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.	
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt	
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt	
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt	

1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Moclobemid + kognitive Therapie 14/11, Moclobemid + psychol. Placebo 16/9, Placebo + kognitive Therapie 14/13, Placebo + psychol. Placebo 11/9
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt ITT
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	Ergebnisse nicht getrennt berichtet
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt
	Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage	
	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Ungewöhnliche Skalen verwendet
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	Moclobemid ist kein Medikament, das für die Panikstörung zugelassen ist; insofern ungeeignet für die Fragestellung, ob eine medikamentöse Therapie wirksamer ist als eine KVT
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	Siehe 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Panikstörung/Agoraphobie
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	s.o.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	6 Monate
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Haupteffektivitätskriterium : agoraphobe Vermeidung (FQ). MI, SDS
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	Moclobemid + kognitive Therapie = Placebo + kognitive Therapie > Moclobemid + psychol. Placebo = Placebo + psychol. Placebo
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Hoffmann LaRoche AG.
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Moclobemid ist kein Medikament, das für die Panikstörung zugelassen ist; insofern ungeeignet für die Fragestellung, ob eine medikamentöse Therapie wirksamer ist als eine KVT
	Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ethikkomitee: keine Angabe GCP: n.a. Anmeldung im Studienregister: nicht berichtet

8.5.3.13 (Nordahl et al., 2016)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt

1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt. Med. doppelblind; Psychotherapie: Blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	SSRI + clinical management (26/21) CBT (24/22) SSRI + CBT (26/20); Placebo + clinical management (26/23)
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt ITT
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	Keine separate Auswertung der 7 Zentren
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert?	Gut berücksichtigt
	Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage	
2.2	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Sehr kleine Stichproben; für den Vergleich KVT plus Paroxetin vs. KVT allein war die Stichprobengröße nicht groß genug für einen Non-Inferiority-Test
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Patienten mit Sozialer Angststörung mit oder ohne vermeidende Persönlichkeitsstörung
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	Paroxetin + clinical management (26/21) CBT (24/22) Paroxetin + CBT (26/20); Placebo + clinical management (26/23)
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	12 Monate
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Haupteffektivitätskriterium: Faer of Negative Evaluation (FNE). BAI, LSAS
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	KVT war besser als Paroxetin bzw. Placebo; Paroxetin war nicht besser als Placebo; KVT plus Paroxetin war besser als Placebo und gleichwirksam wie KVT
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Departments of Psychology and Neuroscience at the Norwegian University of Science and Technology (NTNU), Trondheim.
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Zum Teil; für den Vergleich KVT plus Paroxetin vs. KVT allein war die Stichprobengröße nicht groß genug für einen Non-Inferiority-Test
	Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ethikkomitee: Gut berücksichtigt Studienregisteranmeldung: : Gut berücksichtigt NCT00184106

8.5.3.14 Oosterbaan et al. (2001)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1 Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt	
1.2 Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt	
1.3 Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt	
1.4 Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Med.: Gut berücksichtigt: doppelblind, Psychotherapie: Mäßig berücksichtigt: blinde Rater nur für manche Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.	
1.5 Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt	
1.6 Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt	
1.7 Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt	
1.8 Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	KVT 28/24, Moclobemid 27/24, Placebo 27/19	
1.9 Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt ITT	
1.10 Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	Zentren nicht getrennt ausgewertet	
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1 Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	+ (blinde Rater nur für manche Skalen)	
2.2 Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	Allegiance effects in Richtung KVT möglich	
2.3 Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Kein Haupteffektivitätskriterium genannt.	
2.4 Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?		
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1 Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.	
3.2 Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)		
3.3 Welche Intervention wurde untersucht?	s.o.	
3.4 Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.	
3.5 Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	2 Monate	
3.6 Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Composite measure: LSAS, IIS, ADS and the social phobia subscale of the FQ (Haupteffizienzmaß?) LSAS, MADRS	

3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	ADS, CGI-Social Phobia, IIS, SCI, FQ, SDS, SCL-90 KVT>Moclobemid KVT=Placebo Moclobemide = Placebo
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Hoffmann-La Roche
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitlinien-gremium	Ja Ethikkomitee: keine Angabe Anmeldung im Studienregister: keine Angabe

8.5.3.15 Otto et al. (2000)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	s.u.
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt Blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Clonazepam 25/15; KVT 20/15
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt: ITT und completer-Analyse
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n.a.
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	Gut berücksichtigt
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Mäßig berücksichtigt. Die Stichprobe war zu klein, um eventuell vorhandene Unterschiede zu entdecken.
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	ja
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Soziale Phobie
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	s.o.

3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	Keine Follow-up-Daten
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Haupteffektivitätskriterium : CGI-S, SIAS. Sekundäre Maße:LSAS, HAMA, SPS, FNE, RAS
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	Gruppen-KVT war ebenso wirksam wie Clonazepam
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Supported in part by an unrestricted grant from Roche Pharmaceuticals.
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Die Stichprobe war zu klein, um eventuell vorhandene Unterschiede zu entdecken.
3.10	Wurde die Studie von einem Ethikkomitee genehmigt? (Ergänzung durch Leitliniengremium)	keine Angabe
3.11	Ist die Studie bei einem Studienregister angemeldet worden? Stimmen die Angaben in der Veröffentlichung mit den Angaben der Registrierung überein? (Ergänzung durch Leitliniengremium)	keine Angabe

8.5.3.16 Prasko et al. (2006)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut berücksichtigt
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Gut berücksichtigt: Med. doppelblind; Psychotherapie: Blinde Rater für Fremdbeurteilungsskalen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut berücksichtigt
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Moclobemid 20/19, KVT + Placebo 24/23, KVT + Moclobemid 22/22
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n.a.
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	Gut berücksichtigt
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Gut berücksichtigt

2.4 Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?

3. BESCHREIBUNG DER STUDIE

3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Soziale Phobie
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	s.o.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	24 Monate
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Primär: LSAS Sekundär: CGI, BAI
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	KVT + Moclobemid = KVT + Placebo > Moclobemid
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Ja Ethikkomitee: Gut berücksichtigt Anmeldung im Studienregister: keine Angabe

8.5.3.17 (Rakowska, 2011)

Anmerkung: Die Studie wurde vom im Bericht „Systemische Therapie bei Erwachsenen als Psychotherapieverfahren“ des IQWiG als eine Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Systemischer Therapie eingereicht. In der Studie kommen die Wörter „systemic“ oder „family“ nicht vor; die Autorin verweist aber auf zwei Bücher von Fisch, Watzlawick und Weakland, aus denen sie ein Manual erstellt hat; die Autoren seien der systemischen Therapie zuzuordnen (obwohl in der Beschreibung dieser Bücher auch nicht von systemischer Therapie die Rede ist). Insofern ist fraglich, ob die Ergebnisse dieser Studie auf die Form der systemischen Therapie zu generalisieren sind, die heute durchgeführt wird.

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1 Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt. Vergleich 10 Wochen „Brief Strategic Therapy“ versus psychologisches Placebo „minimal supportive therapy“ bei Patienten mit sozialer Phobie mit/ohne Persönlichkeitsstörung	
1.2 Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt	
1.3 Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Nicht berücksichtigt: Keine Verblindung der Pat. und Untersucher; Beurteilung ausschließlich durch Selbstbeurteilungsfragebögen Verdeckung der Gruppenzuteilung wie auch die Angemessenheit der Erzeugung der Randomisierungssequenz unklar	
1.4 Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Nicht berücksichtigt: Keine Verblindung der Pat. und Untersucher; Beurteilung ausschließlich durch Selbstbeurteilungsfragebögen; Probanden und Therapeuten können nicht verblindet werden.	
1.5 Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt	
1.6 Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?		
1.7 Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt	
1.8 Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Brief Strategic Therapy 60/10%, minimal supportive therapy (60/10%)	
1.9 Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt	
1.10 Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n.a.	
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1 Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden		Psychopharmaka waren erlaubt (Benzodiazepine/SSRIs)
2.2 Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?		
2.3 Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?		Kein Haupteffizienzkriterium genannt
2.4 Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?		Wegen fehlender Auswertung der Gesamtgruppe nicht übertragbar
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1 Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?		s. 1.8.
3.2 Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)		Soziale Phobie mit oder ohne Persönlichkeitsstörungen (vermeidend, selbstunsicher, dependent, zwanghaft)
3.3 Welche Intervention wurde untersucht?		s.o.
3.4 Welche Vergleiche wurden durchgeführt?		s.o.

3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	Endpunkt: 2 Monate, 5 Monate, 8 Monate
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Primärer Endpunkt: Keine Angabe Anzahl Patienten mit einer klinisch signifikanten Verbesserung der SCL-90-PHOB; ADIS_IV, Symptomverbesserung interpersonelle Unsicherheit
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	Nur für die Subgruppe der Pat. ohne Persönlichkeitsstörungen war Brief Strategic Therapy wirksamer als das psychologische Placebo.
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	Funds for statutory research of the Faculty of Psychology, University of Warsaw
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Ja: Kein Hinweise für Wirksamkeit in der Gesamtgruppe
	Weitere Ergänzungen durch das Leitliniengremium	Genehmigung durch Ethikkomitee: keine Angabe Anmeldung im Studienregister: nein

8.5.3.18 (Hunger et al., 2020)

SIGN-Kriterium	Gut/adäquat/mäßig/nicht berücksichtigt/nicht berichtet/nicht anwendbar	Bemerkung
Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	Gut berücksichtigt	
INTERNE VALIDITÄT		
1.1	Hat die Studie eine relevante und spezifische Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut berücksichtigt: Pilotstudie zum Vergleich ca. 23 Sitzungen manualisierte Systemische Therapie versus manualisierte KVT bei Patienten mit sozialer Phobie
1.2	Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut berücksichtigt. Methode der Randomisierung ausreichend beschrieben.
1.3	Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	
1.4	Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	Nicht berücksichtigt: Das Haupteffizienzkriterium, LSAS, wurde als Selbstbeurteilungsversion durch die Patienten geratet, die nicht verblindet waren („Patients were informed for ethical reasons about their assignment ...“). Auch die Therapeuten waren unverblindet. Blinde Rater wurden nur für sekundäre Maße, SCID und GAF, verwendet.
1.5	Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut berücksichtigt
1.6	Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Nicht berücksichtigt: Die Gruppen unterschieden sich signifikant in der Therapiedauer: systemische Therapie 8,17 Monate; KVT 6,24 Monate ($p=0.23$). Auch wenn die Anzahl der Therapiesitzungen sich nicht unterschied, kann durch die 2 Monate längere Therapiedauer die Wirkung der systemischen Therapie überschätzt worden sein.
1.7	Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut berücksichtigt
1.8	Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	Systemische Therapie (18/18), KVT (20/15)
1.9	Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut berücksichtigt, ITT angewendet
1.10	Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n.a.
2. GESAMTBEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde für bias/ confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade noch haltbar – für Empfehlung keine Grundlage	Psychopharmaka waren erlaubt; 11% nahmen Medikamente (Citalopram, Mirtazapin) Großer Unterschied in Drop-out-Raten: 25% drop-out in KVT, 0% bei systemischer Therapie.

	Mögliche Allegiance-Effekte müssen kontrolliert werden	
2.2	Wenn + oder –, in welcher Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	
2.3	Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Beurteilung der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	<p>Kleine Stichprobe. Die Teststärke der Studie (18 bzw. 15 auswertbare Patienten) reicht nicht für einen Non-inferiority trial aus. Die Powerkalkulation ergab eine erforderliche Stichprobengröße von 344 Patienten. Die Studie war als pilot trial konzipiert; mit nur 9% der Power der geplanten Hauptstudie („The statistical results need to be interpreted with caution, since the nature of a pilot trial is its small sample size which is not sufficiently powered to address hypotheses of program efficacy“). Somit kann das Ergebnis der Studie nicht konfirmatorisch gewertet werden.</p> <p>Im Studienregister werden 3 Haupteffizienzkriterien genannt; in der Veröffentlichung werden 2 davon zu sekundären Effizienzkriterien erklärt. Wenn 3 Haupteffizienzkriterien genannt werden, müssen alle 3 signifikant sein. Dies ist zwar der Fall; nach Bonferroni-Korrektur wäre aber nur 1 von 3 signifikant (SPS). Somit ist das Ergebnis formal als Gleichstand zu werten.</p> <p>Durch die mangelnde Verblindung sind Erwartungseffekte nicht auszuschließen.</p> <p>Die Gruppen unterschieden sich signifikant in der Therapiedauer: systemische Therapie 8,17 Monate; KVT 6,24 Monate ($p=0.23$). Auch wenn die Anzahl der Therapiesitzungen sich nicht unterschied, kann durch die 2 Monate längere Therapiedauer die Wirkung der systemischen Therapie überschätzt worden sein.</p>
2.4	Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	
3. BESCHREIBUNG DER STUDIE		
3.1	Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8.
3.2	Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Soziale Phobie
3.3	Welche Intervention wurde untersucht?	s.o.
3.4	Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	s.o.
3.5	Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Therapie nachbeobachtet?	Keine Follow-up-Untersuchung
3.6	Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Haupteffizienzkriterien: LSAS-SR Sekundäre: GAF, SIAS; SPS, BDI, BSI, IIP, EXIS
3.7	Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	s.o.
3.8	Wie wurde die Studie finanziert?	This project was the winner of the 2014 research competition of the German Association for Systemic Therapy, Counseling and Family Therapy (DGSF). It gained further financial support from the Systemic Society (SG), the Heidehof Foundation, the IMP, and the CPP.
3.9	Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage? Weitere Ergänzungen durch das Leitlinien-gremium: Genehmigung durch Ethikkomitee:	Ergebnis der Studie kann nicht konfirmatorisch gewertet werden. Ja.
	Weitere Ergänzungen durch das Leitlinien-gremium: Anmeldung im Studienregister:	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02360033 Es wurden 3 Haupteffizienzkriterien angegeben (LSAS-SR; SIAS; SPS). Regelverstoß: In der Veröffentlichung wird nur LSAS als Haupteffizienzkriterium angegeben.

8.6 Metaanalyse (Keefe et al., 2014) zur Wirksamkeit der psychodynamischen Therapie

Eine Metaanalyse untersuchte allgemein die Wirksamkeit der PDTh bei Angststörungen (Keefe et al., 2014). Die Autoren geben an, die Metaanalyse zeige, dass psychodynamische Therapien eine bessere Wirkung zeigen als inaktive Kontrollgruppen und ebenso wirksam waren wie aktive Kontrollgruppen. Diese Metaanalyse wurden nicht für die Evidenzbewertung eingeschlossen, da sie nicht die Kriterien der Leitlinie erfüllte und auch die Mehrzahl der eingeschlossenen Studien nicht den Leitlinienkriterien entsprachen. Folgende Gründe ziehen die Verwertbarkeit der Metaanalyse für die Evidenzbewertung in Zweifel:

- 7 der 13 Studien in der Metaanalyse erfüllen nicht die Kriterien der Leitlinie (siehe Tabelle)
- nur 4 Studien hatten eine inaktive Kontrollgruppe
- bei 2 Studien (Beutel et al., 2013; Bogels et al., 2014) wurde wegen fehlerhafter Auswertung eine Gleichwirksamkeit von KVT und PDTh behauptet, die sich aus den Daten aber nicht ergibt.
- In 1 Studie (Knekt et al.) wird PDTh mit einer anderen – nicht etablierten – psychodynamischen Therapie verglichen; für einen Referenzvergleich kann aber nur eine etablierte Therapie genommen werden.
- Die negative Studie von (Milrod et al., 2016) ist nicht miteingeschlossen, sie da sie erst nach der Metaanalyse erschien.

Tabelle 102. 7 der 13 eingeschlossenen Studien in der Metaanalyse erfüllen nicht die Kriterien der Leitlinie:

Studie	Ausschlussgrund
(Alstrom et al., 1984)	Nur Untersuchung einer Subgruppe („Frauen mit einer Agoraphobie, die nicht für eine einsichtsorientierte Psychotherapie geeignet waren“) Patienten in allen Gruppen erhielten Anleitung zur Selbstexposition und Medikamente
(Alström et al., 1984)	Nur Untersuchung einer Subgruppe („Frauen mit einer Agoraphobie, die nicht für eine einsichtsorientierte Psychotherapie geeignet waren“) Patienten in allen Gruppen erhielten Anleitung zur Selbstexposition und Medikamente
(Bogels et al., 2014)	Schwere methodologische Mängel, siehe 6.3.1.4.1.1. Vergleich der Therapieformen KVT und PDTh nicht möglich (Patienten mit PDTh hatten 59 % mehr Sitzungen) keine echte Warteliste
(Bressi et al., 2010)	Mischpopulationen (Depression, Dysthymie, verschiedene Angststörungen) Die „aktive Kontrollgruppe“ ist TAU (treatment as usual)
(Brom et al., 1989)	PTBS; keine Angststörung
(Knekt u. Lindfors, 2004; Knekt et al., 2008a)	PDTh wurde mit einer nicht validierten Therapie verglichen, die auch psychodynamisch orientiert ist („Solution-focused therapy“) Nur ein Teil der Patienten hatten Angststörungen (46,4%); die meisten hatten Depressionen, manche Zwangsstörungen.
(Pierloot u. Vinck, 1978)	Keine DSM-Diagnose („ängstliche Patienten“), Datum vor 1983, sample size < 10 in einer Gruppe, viel zu klein für non-inferiority-Vergleich

Bei den folgenden 2 Studien ist die Auswertung fehlerhaft, und zwar in die Richtung, dass eine gleiche Wirksamkeit besteht, obwohl in beiden Studien eine deutliche Überlegenheit der KVT sichtbar wurde.

Studie	Problem
(Bogels et al., 2014)	Methodologische Mängel, siehe 6.3.1.4.1.1. Vergleich der Therapieformen KVT und PDTh nicht möglich (Patienten mit PDTh hatten 59 % mehr Sitzungen). Die Posttestwerte wurden nicht nach einer festgelegten Anzahl von Sitzungen erhoben, sondern bei Beendigung der Therapie, also offenbar, wenn ein bestimmtes Therapieziel erreicht war. Daraus folgt, dass die Endwerte bei KVT und PDTh sich nicht deutlich unterscheiden können, da ja solange therapiert wird, bis das Ziel erreicht ist. Therapieende war bei KVT nach durchschnittlich 19,8 Sitzungen, bei PDTh nach durchschnittlich 31,4 Sitzungen. Hätte man bei PDTh auch schon nach 19,8 Sitzungen Endwerte bestimmt, wären diese sehr wahrscheinlich schlechter gewesen als die Werte nach 31,4 Sitzungen. Die Behauptung der Gleichwirksamkeit von KVT und PDTh kann also nicht aufrechterhalten werden. Die Studie hatte keine echte parallel verlaufende, randomisierte Warteliste zum Vergleich, stattdessen wurden die Patienten, die auf beide aktiven Therapien warteten, als Warteliste genommen.
(Beutel et al., 2013)	Keefe et al. geben an, sie hätten keine Mittelwerte zur Verfügung gehabt, um eine Effektstärkenberechnung vorzunehmen; daher hätten sie die Responderraten nehmen müssen. Es wurden in dem Artikel aber die unkorrigierten Effektstärken (Cohens d) auf S. 332 –in einer Tabellen-Fußnote – angegeben. Die Effektstärkenunterschiede zu Gunsten der KVT betragen 1,11 (PDSS) ($p < 0.005$) und 0,67 (HAMA) ($p < 0.025$), und nicht nur, wie von Keefe errechnet, nur 0,10.

8.7 Virtuelle-Realität-Therapien

8.7.1 Panikstörung/Agoraphobie

SIGN-Kriterium	Meyerbroeker et al. 2013	Peñate Castro et al. 2014
1. Interne Validität		
1.1 Hat die Studie eine spezifische und relevante Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut	Gut
1.2 Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut	Gut previously generated table of random numbers
1.3 Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Nicht berichtet	Nicht berichtet
1.4 Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	n/a (Patienten und Therapeuten) Untersucher: nicht berichtet	n/a (Patienten und Therapeuten) Untersucher: nicht berichtet
1.5 Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut	Adäquat (Werte berichtet für die meisten Variablen, aber keine Statistik)
1.6 Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut	Gut
1.7 Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut	Gut
1.8 Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	KVT in vivo (18/8) bzw. (25/10)* WL (18/2) VRET (19/9) bzw. (27/11)* *inkl. der WL-Pat.; mit diesen Daten wurde die Studie ausgewertet	AD + KVT (30/16) AD only (WL) (20/7) AD + VRET (30/7) (Post)
1.9 Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Adäquat bis mäßig ITT-Analyse mit multipler Imputation (aber: nicht eingeschlossen n=9 dropouts nach Randomisierung, die keine einzige Sitzung wahrgenommen haben) Completer-Analyse bei sekundären Outcome- bzw. Prozessmaßen	Gut ITT mit LOCF
1.10 Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n/a	n/a
2. Gesamtbeurteilung der Studie		
2.1 Wie gut wurde für bias/confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade nach haltbar - für Empfehlung keine Grundlage	+	+
2.2 Wenn + oder -, in welche Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	Teils zugunsten VR, teils zugunsten beider Bed. (unvollständige ITT-Analyse)	Zugunsten VR (weil in der VR-Gruppe auch Expo in vivo stattfand)
2.3 Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Symptom-Exposition war in beiden aktiven Bedingungen (VRET und in vivo) gleich, sprich in vivo (interoceptive Expo). Allerdings bei Panikstörung schlecht anders zu machen.	Sicher.

2.4 Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	Mäßig Problematisch: keine Details zur Demographie berichtet. Problematisch: In der VR-Gruppe kamen sowohl ein HMD als auch eine CAVE zum Einsatz (zwei Gruppen, deren Daten gepoolt wurden).	Gut Die Stichprobe stammt aus einem Versorgungssetting (Medikation, Dauer der Störung).
3. Beschreibung der Studie		
3.1 Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8	s. 1.8
3.2 Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	mäßig Keine Details berichtet	Adäquat Keine Tab., aber knappe Beschreibung im Text.
3.3 Welche Intervention wurde untersucht?	KVT mit Expo in vivo WL VRET	Antidepressiva + KVT Antidepressiva (WL) Antidepressiva + VRET + in vivo AD = Paroxetin o. Venlafaxin
3.4 Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	The outcome of the treatment was analyzed with multivariate repeated-measures ANOVA both on the complete sample and the intent-to-treat sample.	the three experimental groups were subjected to a pre-test/post-test repeatedmeasures analysis of covariance (MANCOVA) of each of the variables of the clinical symptoms, with the drug as a covariate. + weitere
3.5 Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Intervention nachbeobachtet?	Kein FU	6 Mo.
3.6 Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Panic Disorder Severity Scale (PDSS); Mobility Inventory (MI, "alone"); Bodily Sensation Questionnaire (BSQ); Agoraphobic Cognitions Questionnaire (ACQ); Panic Appraisal Inventory (PAI); Avoidance Scale of Watson and Marks.	Agoraphobia Inventory (AI); Agoraphobic Cognition Questionnaire (ACQ); Body Sensations Questionnaire (BSQ); Beck Anxiety Inventory (BAI); Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS); Subjective Units of Anxiety (SUA); BAT.
3.7 Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	KVT (in vivo) > VRET > WL	VRET + AD = KVT + AD > AD
3.8 Wie wurde die Studie finanziert?	supported by the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences (academy professorship awarded to Paul Emmelkamp)	grant PSI2009-09836 (Spanish Ministry of Science and Innovation), grant SolSubC200801000084 (Canary Islands Agency for Research, Innovation and the Information Society)
3.9 Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Gut	Gut
3.10 Ergänzung: Ethikkomitee	Gut	Gut

8.7.2 Soziale Phobie

SIGN-Kriterium	Anderson et al. 2013	Kampmann et al. 2016	Bouchard et al. 2017
1. Interne Validität			
1.1 Hat die Studie eine spezifische und relevante Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut	Gut	Gut
1.2 Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut computerized random number generator.	Gut computerized random number generator	Gut random numbers table
1.3 Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	Gut	Gut	Gut

1.4 Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	n/a (Pat. und Therapeut) Untersucher verblindet	n/a (Pat. und Therapeut)	n/a (Pat. und Therapeut) Untersucher verblindet
1.5 Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut	Gut	Gut
1.6 Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Adäquat Expo in vivo im Gruppenformat, VRET im Einzel	Gut	Gut
1.7 Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut	Gut	Gut
1.8 Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	KVT in vivo (30/5) WL (28/3) VRET (30/5) (Post)	Expo in vivo (20/3) WL (20/2) VRET (20/5) (Post) Expo in vivo (30/10) VRET (30/16) (FU)	KVT in vivo (22/4) WL (20/4) VRET (17/2) (Post) KVT in vivo (22/6) VRET (17/4) (FU)
1.9 Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	ITT mit LOCF	ITT Wg. Multilevel regression analyses keine Imputation fehlender Werte nötig	ITT mit LOCF
1.10 Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n/a	n/a	n/a
2. Gesamtbeurteilung der Studie			
2.1 Wie gut wurde für bias/confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade nach haltbar - für Empfehlung keine Grundlage	++	++	++
2.2 Wenn + oder -, in welche Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?			
2.3 Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Sehr sicher	Sehr sicher Wichtig: Therapie beinhaltete in keinem Arm kognitive Elemente (nur Exposition)	Sehr sicher
2.4 Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	Gut	Gut	Gut
3. Beschreibung der Studie			
3.1 Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8	s. 1.8	s. 1.8

3.2 Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Gut	Gut	Gut
3.3 Welche Intervention wurde untersucht?	KVT mit Expo in vivo (Gruppe) WL VRET	Exposition in vivo (Einzel) WL VRET	KVT mit Expo in vivo (Einzel) WL VRET
3.4 Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	analysis of covariance with posttreatment scores as outcomes and pretreatment scores entered as a covariate; alle 3 Bed. zu Post	Multilevel regression analyses were carried out to explore within-group (Time), between-group (Condition), and interaction (Time x Condition) effects	repeated ANOVAs followed by planned orthogonal contrasts The first analysis compared the two active treatments with the waiting list. The first contrast compared waiting list v. the two CBT conditions, set one-tailed, with the hypothesis that CBT would improve outcomes compared with waiting list. The second contrast compared the two CBT conditions and was set two-tailed.
3.5 Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Intervention nachbeobachtet?	1 Jahr	3 Monate	6 Monate
3.6 Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	The Personal Report of Confidence as a Speaker (PRCS); Fear of Negative Evaluation—Brief Form (FNE-B); BAT; CGI-I; Outcome Expectancy; Working Alliance Inventory—Short Form (WAI-SF); Client Satisfaction Questionnaire (CSQ-8); Homework Compliance	Liebowitz Social Anxiety Scale-Self Report (LSAS-SR); Fear of Negative Evaluation Scale-Brief Form (FNE-B); BAT; Depression Anxiety Stress Scale (DASS-21); Personality Disorder Belief Questionnaire (PDBQ); Eurohis Quality of Life Scale (EUROHIS-QOL 8-item index)	Liebowitz Social Anxiety Scale-Self Reported version (LSAS-SR); Social Phobia Scale (SPS); Social Interaction Anxiety Scale (SIAS); Fear of Negative Evaluation (FNE); BDI-II; BAT; Social Performance Rating Scale (SPRS); Specific Work for Exposure Applied in Therapy (SWEAT)
3.7 Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	Cohen's d (between groups) VRET= KVT (in vivo) > WL KVT (in vivo) > VRET > WL (je nach Outcome-Maß)	Cohen's d (between-group diff. scores) Exposition in vivo > VRET > WL	VRET > KVT (in vivo) > WL
3.8 Wie wurde die Studie finanziert?	Nicht berichtet	Netherlands Organisation for Scientific Research (NWO)	Social Sciences and Humanities Research Council of Canada and the Canada Research Chairs
3.9 Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Gut	Gut	Gut
3.10 Ergänzung: Ethikkomitee	Gut	Gut	Gut

8.7.3 Spezifische Phobien

SIGN-Kriterium	Triscari et al. 2015	Gujjar et al. 2019	Miloff et al. 2019
1. Interne Validität			
1.1 Hat die Studie eine spezifische und relevante Fragestellung? Wie lautet sie?	Gut	Gut	Gut
1.2 Wurden die Probanden den Gruppen randomisiert zugeordnet?	Gut	Gut	Gut
1.3 Wurde die Randomisierung mit adäquaten Methoden geheim gehalten?	previously generated random numbers table	Gut Sequentially Numbered, Opaque Sealed Envelopes	Gut Randomisierung durch nicht-involvierten MA table created by a computerized random number generator

1.4 Waren die Probanden und Untersucher bezüglich der Zuordnung verblindet?	n/a (Pat., Therapeuten) Statistiker: nicht berichtet	n/a (Pat., Therapeuten) Statistiker verblindet	n/a (Pat., Therapeuten) Interviewer verblindet Untersucher verblindet
1.5 Waren Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn vergleichbar?	Gut	Gut	Gut
1.6 Wurden die Gruppen, mit Ausnahme der Intervention, gleich behandelt?	Gut, aber: alle Gruppen machten auch in vivo-Exposition (→ mögl. Deckeneffekt)	Gut	Gut
1.7 Wurden alle relevanten Zielgrößen in standardisierter, valider und reproduzierbarer Weise erhoben?	Gut (Fragebögen)	Gut	Gut
1.8 Wie waren die Teilnehmerquoten? a) Einschluss? b) Dropouts (a/b)	CBT-SD (22/0) CBT-EMDR (22/0) CBT-VR (21/0) (post und FU)	Infobroschüre (15/0) VRET (15/0) (Post) Letztes FU: Infobroschüre (15/3) VRET (15/2)	In vivo (50/1) VRET (50/2) (Post) Letztes FU: In vivo (50/6) VRET (50/3)
1.9 Wurden alle Probanden in der Gruppe analysiert, der sie ursprünglich zugeordnet wurden (Intention to treat)?	Gut Keine Dropouts	Mäßig (ITT gemacht, aber fehlende Werte durch Gruppenmittel ersetzt → reduziert Varianz, erhöht Power und Bias in Richtung Completer-Analyse)	Gut LOCF für fehlende Werte
1.10 Bei Multicenter-Studien: Sind die Ergebnisse der einzelnen Zentren vergleichbar?	n/a	n/a	n/a
2. Gesamtbeurteilung der Studie			
2.1 Wie gut wurde für bias/confounding kontrolliert? Code: ++ Evidenz + gerade nach haltbar - für Empfehlung keine Grundlage	+	+	++
2.2 Wenn + oder -, in welche Richtung könnte der Effekt verzerrt worden sein?	Zugunsten von VR	Zugunsten von VR	n/a
2.3 Unter Berücksichtigung von klinischen Aspekten, der Methodik und der statistischen Power, wie sicher sind Sie, dass der Effekt auf die Intervention zurückzuführen ist?	Insgesamt scheinen die Effekte auf die Intervention zurückzugehen. Problematisch ist eher die große Anzahl an Einzelinterventionen pro Interventionsarm (VR nur eine Komponente); außerdem fehlende BL-Kontrolle bei der ANOVA	Insgesamt scheinen die Effekte auf die Intervention zurückzugehen. Effekte sind groß und Dropouts akzeptabel, so dass das Bias-Risiko trotz suboptimaler Statistik nicht so stark ins Gewicht fällt.	Sehr sicher – sehr gute experimentelle Kontrolle und sorgfältige Statistik.
3. Beschreibung der Studie			
3.1 Wie viele Studienteilnehmer? Insgesamt und pro Arm?	s. 1.8	s. 1.8	s. 1.8
3.2 Was sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Risiko, Erkrankung etc.)	Gut	Gut	Gut
3.3 Welche Intervention wurde untersucht?	CBT systematic desensitization (SD) CBT EMDR CBT VR	Informationsbroschüre (Bibliotherapie) VRET	One-session CBT in vivo One-session automated VRET
3.4 Welche Vergleiche wurden durchgeführt?	One-way ANOVA, post-scores One-way ANOVA, FU scores	rm-MANOVA (Gruppe X Messzeitpunkte) mit VAS, MDAS und DFS als Outcome-Variablen t-Tests (unabh.) für Gruppenvergleich zu jedem Zeitpunkt	Für BAT: non-inferiority test, sonst superiority Mixed models
3.5 Wie lange wurden die Patienten nach Beendigung der Intervention nachbeobachtet?	1 Jahr	1 Woche, 3 Monate, 6 Monate	3 und 12 Monate

3.6 Welche Effizienzmaße wurden angewendet?	Flight Anxiety Situations Questionnaire (FAS); Flight Anxiety Modality Questionnaire (FAM)	State Anxiety (VAS), MDAS, DFS, BAT; Vereinbarung Zahnarzttermin; Diagnosekriterien post VRET-Bed.: Heart Rate, SUDS, Presence, Realism, Cybersickness (all 0-10), Zeitschätzung	BAT; Diagnosekriterien (SKID); Spider Phobia Questionnaire (SPQ); Fear of Spiders Questionnaire (FSQ); Generalized Anxiety Disorder Assessment (GAD-7); PHQ-9; Negative Effects Questionnaire (NEQ-32); IPQ
3.7 Welche Effektmaße wurden berichtet und welche Richtung?	Cohens d prä-post und prä-FU (within group) CBT-SD=CBT-EMDR=CBT-VR	Cohens d prä-post und zwischen Gruppen VRET > Infobroschüre	VRET <= in vivo (abhängig vom Zeitpunkt – volle non-inferiority erst nach 12 Mo.)
3.8 Wie wurde die Studie finanziert?	Nicht berichtet	Eigenmittel	Government grant
3.9 Beantwortet die Studie die Schlüsselfrage?	Adäquat (Statistik und Design nicht optimal)	Gut	Gut
3.10 Ergänzung: Ethikkomitee	Gut	Gut	Gut
2.4 Sind die Studienergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar?	Gut – keine studentische Stichprobe, mittleres Alter etwas über 40. Self-referred sample.	Gut- Sampling war in einer Zahnklinik; Einschränkung nur wg. zahlreicher Ausschlusskriterien.	Gut

8.8 Notwendige Dauer einer Verhaltenstherapie: analysierte Studien

In diesem Kapitel werden die verfügbaren RCTs in Hinblick auf die notwendige Dauer einer Verhaltenstherapie untersucht. Klinische Studien haben nach einer systematische Analyse eine Dauer von 12,4 Wochen. Nach einer anderen Analyse lag die optimale Dauer einer Psychotherapie zwischen 4 und 24 Sitzungen (Robinson et al., 2020). Daraus ergibt sich, dass längere Therapiedauern kaum durch empirische Ergebnisse abgesichert sind.

8.8.1 Panikstörung: Notwendige Dauer

8.8.1.1 Expositionstherapie

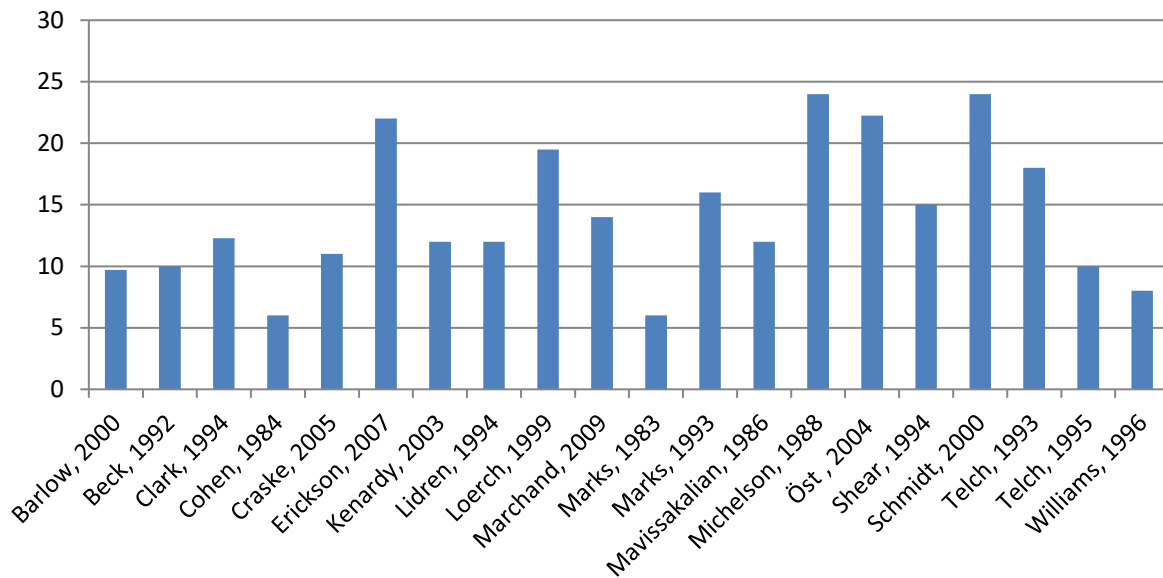
In einer Studie von Marks und Kollegen wurde innerhalb von 6 Stunden unter Verwendung von angeleiteten Expositionen ein signifikant besseres Ergebnis gegenüber einem Pillenplacebo erzielt (Marks et al. 1983). In einer weiteren 8-wöchigen Intervention mit insgesamt 16 Stunden erzielte ein therapeutisches Vorgehen hauptsächlich mit Exposition gegenüber einem Pillenplacebo ein signifikant besseres Ergebnis (Marks et al. 1993). Eine signifikante Überlegenheit mit verhaltenstherapeutischen Techniken nach 12–16 Wochen (insgesamt ca. 22,5 Stunden) konnte Öst gegenüber einer Wartegruppe nachweisen (Öst et al 2004).

8.8.1.2 Kognitive Therapie

Bei Barlow et al. erzielte eine 12-wöchige Intervention (insgesamt mit 9,17 Stunden) ein signifikant besseres Ergebnis gegenüber einem Pillenplacebo (Barlow et al., 2000). In einer nur 4-wöchigen Intervention (insgesamt 4 Zeitstunden) mit kognitiver Verhaltenstherapie haben Paniksymptome, Sorgen über Panik und phobische Angst signifikant im Vergleich zur einer non-direktiven Therapie abgenommen (Craske et al., 1995). In einer Untersuchung von Beck et al. (1992) zeigte sich kognitive Verhaltenstherapie nach insgesamt 10 Stunden einem psychologischen Placebo überlegen. Auch Sharp et al. konnten eine Überlegenheit nach 12 Wochen (insgesamt 6 Zeitstunden) gegenüber einer Bibliothherapie nachweisen (Sharp et al., 2000). Tsao et al. wiesen eine Überlegenheit von verhaltenstherapeutischen Maßnahmen nach 11 Sitzungen (insgesamt 11 Stunden) nach (Tsao et al., 2005). Williams et al. wiesen eine Überlegenheit einer 8-wöchigen Behandlung (insgesamt 8 Stunden) sowohl mit kognitiven Techniken, als auch mit Expositionstechniken gegenüber einer Wartegruppe nach (Williams u. Falbo, 1996). Telch et al. zeigten, dass 12 Interventionen (insgesamt 10 Stunden) mit kognitiver Verhaltenstherapie zu signifikanten Verbesserungen gegenüber einer Warteliste führen (Telch et al., 1995). Marchand et al. zeigten, dass sowohl Kurzzeittherapie, Langzeittherapie und Gruppentherapie stabile Effekte gegenüber einer Wartegruppe erzielen (Marchand, Roberge, Primiano, & Germain, 2009). Vincelli konnte eine signifikante Verbesserung mit verhaltenstherapeutischen Techniken im virtuellen Raum nach 20 Sitzungen (davon 10 Stunden kognitive Verhaltenstherapie mit Therapeut) belegen (Vincelli et al., 2003). Bei Kenardy et al. zeigten sich 12 Sitzungen und 6 Sitzungen CBT einer Warteliste überlegen. Die 12 Sitzungen (insgesamt 12 Stunden) waren dabei den 6 Sitzungen in einigen Skalen überlegen (Kenardy et al., 2003). Lidren et al. zeigten eine signifikante Überlegenheit einer Bibliothherapie und einer Gruppentherapie nach 8 Wochen Intervention (insgesamt 12 Stunden) gegenüber einer Wartegruppe (Lidren et al., 1994). Klosko et al. wiesen bei einer 15-wö-

chigen Intervention (insgesamt 12,5 Stunden) die Überlegenheit einer kognitiven Verhaltenstherapie gegenüber einer Wartegruppe nach (Klosko et al., 1990; Klosko et al., 1995). Telch et al. zeigten, dass 8 verhaltenstherapeutische Gruppensitzungen (insgesamt 18 Stunden) zu signifikanten Verbesserungen gegenüber einer Warteliste führen (Telch et al., 1993). Erickson et al. wiesen eine Überlegenheit von verhaltenstherapeutischen Maßnahmen in der Gruppe nach 11 Sitzungen (insgesamt 22 Stunden) nach (Erickson et al., 2007). Nach 12 Wochen (insgesamt 24 Stunden) erzielten bei Schmidt et al. verhaltenstherapeutische Techniken im Gruppensetting ein signifikant besseres Ergebnis (Schmidt u. Woolaway-Bickel, 2000). Bei weitere Interventionen, gab es zum Teil keine Therapeutenunterstützung: Gould et al. zeigten 1995, dass bereits nach 4 Wochen verhaltenstherapeutischer Selbsthilfe eine Überlegenheit gegenüber einer Wartegruppe nachweisbar ist (Gould u. Clum, 1995). Langzeiteffekte wurden nicht untersucht. Die Zeitstunden werden in der Abbildung 1 zusammengefasst.

Abbildung 1. Graphische Übersicht der Therapiedauer in Zeitstunden



8.8.2 GAD: Notwendige Dauer

Eine eigene Recherche ergab, dass in den analysierten Studien zwischen 8 und 28 Zeitstunden behandelt wurde, wobei die meisten Studien zwischen 10 und 24 Zeitstunden verwendeten (Durchschnitt 19,0 Zeitstunden). Folgende Studien wurden einbezogen: (Barlow et al., 1992; Borkovec u. Costello, 1993; Borkovec et al., 1987; Butler et al., 1991; Dugas et al., 2010; Dugas et al., 2003; Ladouceur et al., 2000; Linden et al., 2005; Lindsay et al., 1987; Mohlman et al., 2003; Power et al., 1990).

Es gibt nur eine Studie, die kurze und lange Therapien verglich. Nach einer Untersuchung sind 16–20 Sitzungen nicht wirksamer als 8–10 Sitzungen (Durham et al., 1994).

8.8.3 SAD: Notwendige Dauer

Eine eigene Recherche ergab, dass in den analysierten Studien zwischen 4 und 32 Zeitstunden behandelt wurde. Es gibt zu wenige Studien, um daraus allgemeingültige Vorschläge abzuleiten. Es gibt keine Vergleichsstudien, die kurze vs. lange Therapien verglichen.

8.8.4 Spezifische Phobie: Notwendige Dauer

Die Dauer der Exposition in verfügbaren Studien zur Behandlung von spezifischen Phobien wird in der Tabelle 103 aufgelistet. Insgesamt betrug die Dauer in Zeitstunden 1–12 (Durchschnitt 4,1).

Tabelle 103. Dauer von Expositionsbehandlungen bei spezifischer Phobie

Studie	Sitzungen	Dauer /Std.	Zeitstunden insgesamt
(Heading et al., 2001)	1	bis 3	Bis 3
(Hellstrom u. Ost, 1995)	1	bis 3	Bis 3
(Gilroy et al., 2001)	3	0,75	2,25
(Michaliszyn et al., 2010)	8	1,5	12

(de Jongh et al., 1995)	1	1	1
(Hammarstrand et al., 1995)	8	1	8
(Ost et al., 1984)	9	0,75	6,75
(Andersson et al., 2009)	1	3	3
(Antony et al., 2001)	1	2	2
(Hellstrom u. Ost, 1995)	1	Bis 3	Bis 3
(Ost et al., 1991)	1	Bis 3	Bis 3
(Ost, 1996)	1	3	3
(Ost et al., 1992)	1	3	3
Vs.	5	1	5
(Ost et al., 1997)	1	3	3
Vs.	5	1	5
(Vika et al., 2009)	1	3	3
Vs.	5	1	5

8.9 Recherche zu Absetzsyndromen bei Antidepressiva

Absetzsyndrome nach Antidepressivabehandlung sind bereits 1958 beschrieben worden, ein Jahr nach Einführung des Imipramins (Montgomery et al., 2004). Häufig genannte Symptome sind in Tabelle XXX aufgeführt.

Zur Häufigkeit und Schwere dieser Syndrome existieren unterschiedliche Meinungen. Manche Autoren (Davies u. Read, 2019; Fava u. Cosci, 2019) vertreten die Ansicht, dass

- Antidepressiva-Entzugssyndrome ähnlich schwer und häufig seien wie bei abhängig machenden Medikamenten
- sie häufiger seien als früher angenommen (um 50%)
- die Entzugssyndrome in fast der Hälfte der Fälle schwer seien
- die Symptome jahrelang anhalten können
- durch die Absetzsyndrome die Behandlung mit Antidepressiva unnötig verlängert werde, über den Zeitpunkt hinaus, an dem die zugrundeliegende Erkrankung bereits remittiert ist,
- das Wort „Entzugssyndrom“ („withdrawal“) angemessener sei als „Absetzsyndrom“ („discontinuation“)

Andere Autoren (Jauhar et al., 2019; Jha, 2019; Kronenberg et al., 2019; Pies, 2019) vertreten die Ansicht, dass

- nach dem Absetzen von Antidepressiva Absetzsymptome auftreten können
- diese aber innerhalb weniger Wochen selbstlimitierend seien und selten ein relevantes Problem darstellen
- nach Berichten erfahrener Kliniker Absetzsyndrome, die die Lebensqualität der Patienten relevant beeinträchtigen, sehr selten seien
- nur wenige Patienten solche Symptome zeigen, wenn das Antidepressivum über eine Periode von 2-4 Wochen ausgeschlichen wird
- diese Absetzsymptome bei weitem nicht das Ausmaß erreichten wie Entzugssyndrome nach dem Absetzen von Barbituraten, Benzodiazepinen oder opioidhaltigen Schmerzmitteln, bei denen Phänomene beobachtet werden wie z. B. schwere lebensbedrohliche Entzugssymptome wie Krampfanfälle u. a., Versuche, Ärzte zu einer weiteren Verschreibung oder Dosissteigerung zu drängen, Aufsuchen mehrerer Ärzte, um Verschreibungen zu bekommen, Versuche, die Medikamente auf dem schwarzen Markt zu erwerben
- die Bezeichnung von Antidepressiva als Suchtmedikamente das Problem verstärken könnte, dass viele Patienten mit Angststörungen und Depressionen nicht ausreichend behandelt werden
- es problematisch sei, praktisch alle Menschen, die Antidepressiva einnehmen, als Suchtpatienten zu stigmatisieren.

(Davies u. Read, 2019) stützen ihre Erkenntnisse vor allem auf Online-Befragungen. Aus der Anzahl von Personen, die sich auf einer Webseite melden, die auf Antidepressiva-Entzugssymptome spezialisiert ist, kann kein verlässlicher Schluss auf die tatsächliche Auftretenshäufigkeit dieser Syndrome gezogen werden. Es ist anzunehmen, dass sich auf solchen Webseiten vor allem Personen melden, die ihre Symptome als besonders schwer empfinden, mit ihrer Behandlung unzufrieden

sind. Es kann nicht differenziert werden, ob es sich bei den selbstdiagnostizierten Entzugssyndromen um tatsächliche Entzugssyndrome handelt oder um ein Wiederauftreten von De-pressions- und Angstsymptomen. Erforderlich sind placebokontrollierte Studien und Nebenwirkungserfassungssysteme der Behörden, die im Folgenden dargestellt werden.

8.9.1 Placebokontrollierte Studien

Die Häufigkeit von Absetzsyndromen kann durch placebokontrollierte Studien abgeschätzt werden, in denen das aktive Medikament abrupt abgesetzt und durch Placebo ersetzt wurde. In Studien, in denen Absetzsyndrome untersucht wurden, zeigte sich, dass diejenigen Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten und dann „abrupt vom Placebo abgesetzt wurden“ – aber wieder auf Placebo eingestellt wurden, auch Absetzphänomene berichten, zum Beispiel zu 12-40 % (Baldwin et al., 2007; Zajecka et al., 1998) - im Sinne eines „Nocebo“-Effekts. Daher muss die Häufigkeit relativ zu Placebo gesehen werden.

Die Häufigkeit von Absetzsyndromen nach abruptem Absetzen in solchen Studien wurde mit 6.9–27.3% (Umstellung von Escitalopram auf Placebo), 28.4–32.7% (Paroxetin auf Placebo) und 31.5% (Venlafaxin auf Placebo) angegeben (Baldwin et al., 2007). In einer Untersuchung zeigten sich am wenigsten Absetzsyndrome bei Fluoxetin, gefolgt von Sertralin und Paroxetin (Rosenbaum et al., 1998). In einem doppelblinden Vergleich von Fluoxetin und Placebo zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Absetzsymptome (Zajecka et al., 1998). In einem doppelblinden Vergleich von Agomelatin mit Paroxetin zeigten sich bei Agomelatin weniger Absetzsyndromen als bei Paroxetin; es zeigte sich kein Unterschied zwischen Agomelatin und Placebo (Montgomery et al., 2004).

Allerdings besteht das Problem, dass es auch für erfahrene Diagnostiker nicht einfach zu unterscheiden ist, ob die von den Patienten geschilderten Symptome tatsächliche Absetzsymptome sind oder ein Wiederkehren von Symptomen der noch nicht ausreichend behandelten Depression oder Angststörung. In placebokontrollierten Studien werden die Patienten meist nur über einen kurzen Zeitraum, zum Beispiel 8-12 Wochen behandelt. In dieser kurzen Zeit dürfte kaum eine Depression oder Angsterkrankung ausreichend ausgeheilt sein. Aus der Tabelle 104. geht hervor, dass eine Vielzahl der als Absetzphänomene bezeichneten Symptome auch typische Symptome von Depressionen und/oder Angsterkrankungen sind. Gerade die am häufigsten berichteten Symptome wie Schlaflosigkeit, Schwindel, lebhaftere Träume, Muskelschmerzen, Übelkeit oder Tränenausbrüche (Montgomery et al., 2004) sind solche, die auch auf die zugrundeliegende Depression oder Angsterkrankung zurückgeführt werden könnten. In placebokontrollierten Studien wird häufig der DESS-Test (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms) (Rosenbaum et al., 1998) verwendet. Die meisten Symptome, die in diesem Test abgefragt werden, können auch typische Angst- und/oder Depressionssymptome sein. Somit können die tatsächlich durch Antidepressiva verursachten Absetzsymptome in ihrer Häufigkeit überschätzt werden.

Ein Problem bei Doppelblindstudien ist, dass sie das Auftreten von Absetzsyndromen nur über einen relativ kurzen Absetz-Zeitraum überblicken können, zum Beispiel sechs Wochen (Zajecka et al., 1998). Absetzsymptome, die nach diesem Zeitraum auftreten, werden somit nicht erfasst.

Tabelle 104. Symptome, die nach dem Absetzen von Antidepressiva auftreten können. Die kursiv markierten Symptome werden im DESS (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms) (Rosenbaum et al., 1998) abgefragt.

Symptome, die bei Depressionen und/oder Angsterkrankungen auftreten können	Symptome, die nicht typischerweise bei Krankheiten vorkommen, gegen die die antidepressive Behandlung begonnen wurde
<i>Angst/Nervosität</i>	<i>Verschwommenes Sehen</i>
<i>Schlafstörungen</i>	<i>unsicherer Gang</i>
<i>Schwitzen</i>	Grippeähnliche Symptome
<i>Schwindel</i>	Laufende Nase
<i>Reizbarkeit</i>	Verwirrtheit
<i>Anspannung</i>	„leichte elektrische Schläge“
<i>Übelkeit</i>	
<i>Stimmungsschwankungen</i>	
<i>Plötzliche Stimmungsverschlechterung</i>	
<i>Verwirrtheit</i>	
<i>Kopfschmerzen</i>	
<i>Tränenausbruch</i>	
<i>Müdigkeit</i>	
<i>Diarrhoe</i>	
<i>Vermehrtes Träumen</i>	
<i>Lebhafte Träume</i>	
<i>Muskelschmerzen</i>	
<i>Unruhe</i>	
<i>Zittern</i>	
<i>Derealisation</i>	
<i>Halluzinationen</i>	

8.9.2 Spontanmeldungen an Behörden

Eine wertvolle Quelle zur Abschätzung der Häufigkeit von Absetzsymptomen sind Nebenwirkungserfassungssysteme. Das ADROIT-System (Adverse Drug Reactions On-Line Information Tracking) der Medicines Control Agency (MCA) in Großbritannien erfasst Nebenwirkungen, die von Ärzten in Großbritannien spontan gemeldet werden. In diesem System werden über 300.000 Spontanberichte über Nebenwirkungen erfasst. In diesem System zeigte sich, dass die Häufigkeit von Entzugssymptomen bei Paroxetin (5,1 %) häufiger war als bei Sertralin (0,9 %), Fluvoxamin (0,4 %), oder Fluoxetin (0,06 %) (Price et al., 1996). Insgesamt zeigen sich hier deutlich geringere Auftretensraten als in Doppelblindstudien.

8.9.3 Dauer

Es gibt keine ausreichenden Daten über die Dauer von Absetzsyndromen. In Onlinebefragungen berichteten Patienten über Syndrome, die bis zu mehreren Jahren anhalten; solche Berichte können allerdings nicht objektiv überprüft werden. In placebokontrollierten Studie (Montgomery et al., 2004) zeigte sich, dass unter Paroxetin in der ersten Woche nach dem Absetzen mehr Absetzsyndrome berichtet wurden als unter Placebo, während hingegen in der zweiten Woche nach Absetzen kein Unterschied zu Placebo mehr sichtbar war.

8.9.4 Vorgehen beim Verdacht auf Auftreten eines Absetzsyndroms

- Um Absetzsymptome zu vermeiden, wird ein sehr langes langsames Ausschleichen, d. h. über 2-8 Wochen empfohlen.
- Wenn Patienten nach dem Absetzen eines Antidepressivums neu auftretende Symptome berichten, muss zunächst sorgfältig abgewägt werden, ob diese Symptome ein Zeichen eines Wiederauftretens der zugrundeliegenden Angsterkrankung (bzw. Depression) sind. In diesem Fall würde sich eine Wiederaufnahme der Medikation empfehlen.
- Eine Umstellung auf Fluoxetin, das nach klinischen Daten selten zu Absetzsymptomen entführt, wäre eine Option.

Es muss eine sorgfältige Abwägung zwischen dem möglichen Auftreten von Absetzsyndromen einerseits oder den Risiken einer Nichtbehandlung einer Angststörung bzw. Depression erfolgen (Jha, 2019).

8.10 Recherche zum möglichen Suchtpotenzial von Pregabalin

Obwohl Pregabalin ein GABA-Analog ist, zeigten in-vitro-Studien keine Interaktion mit GABA_A- oder GABA_B-Rezeptoren. In Tierstudien vor der Markteinführung zeigten sich keine Hinweise für ein Suchtpotenzial (Lauria-Horner u. Pohl, 2003). In den letzten Jahren gab es Fallberichte über missbräuchliche Nutzung und Absetzsyndrome unter Pregabalin. In der Fachinformation können wegen der relativen Seltenheit dieser Ereignisse keine Häufigkeitsangaben gemacht werden. Daher wurde von der Leitliniengruppe eine Literaturrecherche zum Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin durchgeführt. MEDLINE wurde nach den Stichworten „pregabalin“ + „abuse“ or „dependency“ or „addiction“ durchsucht. Zusätzlich wurde eine Handsuche durchgeführt.

8.10.1 Fachinformation

In der Fachinformation finden sich folgende Hinweise:

„Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Entzugssymptome: Nach Absetzen einer Kurzzeit- oder Langzeittherapie von Pregabalin wurden bei einigen Patienten Entzugssymptome beobachtet. Die folgenden Ereignisse wurden berichtet: Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Angst, Durchfall, Grippe-symptome, Nervosität, Depressionen, Schmerzen, Konvulsionen, Hyperhidrose und Benommenheit. Der Patient sollte zu Beginn der Behandlung hierüber informiert werden. Konvulsionen einschließlich Status epilepticus und Grand-Mal-Konvulsionen können während der Anwendung oder kurz nach Beendigung der Anwendung von Pregabalin auftreten. Es gibt keine Angaben zu Häufigkeit und Schwere der Entzugssymptome in Abhängigkeit von Behandlungsdauer und Dosierung nach Absetzen einer Langzeitbehandlung von Pregabalin. Missbrauchspotenzial: Fälle von Missbrauch wurden berichtet. Bei Patienten mit Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten und der Patient sollte hinsichtlich Symptome des Pregabalin-Missbrauchs überwacht werden.

Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch, Missbrauchspotenzial oder Abhängigkeit: Fälle von nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit wurden berichtet. Bei Patienten mit Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten und der Patient sollte hinsichtlich Symptomen eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, des Missbrauchs oder der Abhängigkeit von Pregabalin (berichtet wurden Toleranzentwicklung, Dosissteigerung, wirkstoffsuchendes Verhalten) überwacht werden.

Nebenwirkungen: „Nach Absetzen einer Kurzzeit- oder Langzeittherapie von Pregabalin wurden bei einigen Patienten Entzugssymptome beobachtet. Die folgenden Reaktionen wurden berichtet: Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Angst, Durchfall, Grippe-symptome, Konvulsionen, Nervosität, Depressionen, Schmerzen, Hyperhidrose und Benommenheit.“

Der Patient sollte zu Beginn der Behandlung hierüber informiert werden. Nach Absetzen einer Langzeitbehandlung von Pregabalin deuten die Daten zu Häufigkeit und Schweregrad der Entzugssymptome auf eine Dosisabhängigkeit hin.“

8.10.2 Fallberichte

In der Literatur finden sich folgende Fallberichte:

- In einem Fallbericht nahm ein Patient mit Politoxikomanie (einschließlich Heroinabhängigkeit) 7500 mg Pregabalin/Tag zusammen mit Alkohol und Cannabis. Beim Versuch, das Medikament abzusetzen, entwickelte der Patient schwere Entzugssymptome (Schwitzen, Unruhe, arterielle Hypertonie und Verlangen nach Pregabalin) (Grosshans et al., 2010).
- In einem Fall verwendete ein Mann mit Cannabis- und Alkoholabusus Pregabalin missbräuchlich (Papazisis et al., 2013).
- In einem Fall nahm eine Borderline-Patientin Pregabalin missbräuchlich ein; es entwickelten sich Entzugssymptome beim Absetzen (Gahr et al., 2013a).
- In einem Fall nahm ein Drogenabhängiger Pregabalin ein (Skopp u. Zimmer, 2012).
- In einem Fall nahm eine Opiatabhängige sehr hohe Pregabalindosen ein (Filipetto et al., 2010).

Es wurden 2 Einzelfälle berichtet, in denen Patienten allein von Pregabalin abhängig waren (Driot et al., 2016; Halaby et al., 2015).

Ein norwegischer Artikel ist eine Übersicht über das mögliche Suchtpotential von Pregabalin (Chalabianloo u. Schjott, 2009). Eigene Fälle werden nicht beschrieben. Der Artikel kommt zu dem Schluss, dass Pregabalin möglicherweise wegen seiner positiven psychologischen Effekte (wie Euphorie) missbraucht werden kann. Allerdings seien diese Effekte nach Ansicht der Autoren schwach und treten bei Langzeitbehandlung nicht mehr auf. In klinischen Studien wurden nach abruptem Absetzen von Pregabalin Symptome berichtet, die Zeichen einer körperlichen Abhängigkeit sein könnten. (z.B. Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerz, Diarrhö). Allerdings sei nach diesem Bericht davon auszugehen, dass ein Abhängigkeitsrisiko geringer sei als bei den Benzodiazepinen.

8.10.3 Nebenwirkungsregister

Nebenwirkungsregister können Anhaltspunkte für die Häufigkeit einer seltenen Nebenwirkung geben:

- In einer Analyse des Swedish National Register of Adverse Drug Reactions (Schwan et al., 2010a) betrafen 16 von 198 Fälle Pregabalin. Elf von 16 wurden beschrieben als „Abhängigkeit“ oder „erhöhte Toleranz“. Die übrigen wurden als „Intoxikation“ oder „Überdosis“ bezeichnet. Beschreibung der Patienten beschrieben die Wirkung überhöhter Pregabalin-Dosen als „High-Feeling“ oder „netter Benzo-Effekt“. Überdosen bis 4200 mg/Tag wurden genommen. Pregabalin wurde auch in Wasser aufgelöst und injiziert. Es wurde mit Benzodiazepinen, Alkohol und anderen ZNS-dämpfenden Substanzen kombiniert. Entzugssymptome einschließlich Suizidgedanken wurden berichtet. Weil diese Meldungen allein auf Registereinträgen beruhten, konnte nicht geklärt werden, ob die Entzugssymptome auf Pregabalin oder auf die anderen Substanzen zurückgeführt wurden. Die meisten Patienten hatten eine Politoxikomanie in der Anamnese. Nach 2 Berichten wurde Pregabalin auf dem schwarzen Markt verkauft.
- In einer neueren Analyse dieses Systems gab es unter von 82488 Nebenwirkungsmeldungen 16 Berichte, die einen Missbrauch von Pregabalin vermuten ließen (Schwan et al., 2010b).
- In einer Studie wurde das Register des BfArM untersucht (Spontanmeldungen) (Gahr et al., 2013b). Es gab 1552 Meldungen bezüglich irgendeiner UAW mit Pregabalin. Davon hatten 55 (3,5%) Missbrauch oder Abhängigkeit von Pregabalin. Von diesen Patienten hatten 49% Missbrauch oder Abhängigkeit von anderen psychotropen Substanzen und 40% eine Politoxikomanie. Bei 33% kam es zu einem Entzugssyndrom. Es wurden sehr hohe Dosen bis zu 6000 mg/Tag verwendet, im Durchschnitt 1424 mg/Tag (Regeldosis: bis 600 mg/Tag).
- Im deutschen Spontanmeldesystem (heute: www.adrreports.eu) wurden bis 2019 300 Fälle berichtet, die als Missbrauch, Abhängigkeit oder Entzug beschrieben wurden (Köberle et al., 2020).

8.10.4 Absetzsyndrome in klinischen Studien

- In einer randomisierten Studie wurden Absetzsyndrome untersucht. In der Studie mit 615 Patienten wurden Patienten mit GAD 12 Wochen lang mit Pregabalin oder Lorazepam behandelt; dann folgte eine Absetzphase, in der das Medikament nach einer Woche Herunterdosierung auf Placebo umgestellt wurde. Nach Absetzen von Pregabalin kam es nur in wenigen Fällen zu „klinisch nicht relevanten“ Absetzsyndromen, allerdings waren diese auch nach Absetzen des Benzodiazepins Lorazepam gering (Kasper et al., 2013).
- In einer kleinen Studie wurden gesunden Freiwilligen Pregabalin, Oxycodon oder Oxycodon + Pregabalin verabreicht (Zacny et al., 2012). Im Gegensatz zu Oxycodon kam es unter Pregabalin nicht zu Veränderungen subjektiver abhängigkeitsrelevanter Parameter wie Substanzpräferenz.
- Nach einer Übersicht (Bonnet, 2020) wurden in zahlreichen Behandlungsstudien bisher keine sicheren Abhängigkeitsfälle durch diese Substanzen berichtet.

8.10.5 Umfragen

- In einer britischen Befragung wurde eine Lebenszeitprävalenz von 0,5% für den Missbrauch von Pregabalin ermittelt (Bonnet, 2020).

8.10.6 Behandlung von Patienten mit Substanzmissbrauch mit Pregabalin

In mehreren Fallberichten, Fallserien sowie offenen und kontrollierten Studien wurde Pregabalin eingesetzt, um Abhängigkeitserkrankungen zu therapieren (siehe Übersichten: (Guglielmo et al., 2012; Martinotti, 2012; Oulis u. Konstantakopoulos, 2010; Oulis u. Konstantakopoulos, 2012).

Benzodiazepin-Abhängigkeit

- So wurde Benzodiazepin-Missbrauch in 1 Fall (Biermann et al., 2007), in 4 Fällen (Oulis et al., 2008b) und 15 Fällen (Oulis et al., 2008a) erfolgreich behandelt.
- In einem Fall wurde eine Z-Substanz (Zolpidem) mit Pregabalin entzogen (Oulis et al., 2011). In einer großen offenen Studie wurde bei 252 Patienten mit Benzodiazepin-Langzeitgebrauch Pregabalin eingesetzt. In 52% war die Therapie erfolgreich (Bobes et al., 2012).
- In einer epidemiologischen Studie, die Medikamentenverschreibungen auswertete, wurden 27 923 Fälle einer Pregabalin-Verordnung identifiziert. Benzodiazepinverordnungen gingen bei Patienten, die Pregabalin erhielten, signifikant stärker zurück als unter Gabapentin (Bramness et al., 2010).
- In einer placebokontrollierten Studie (n=106) wurde Pregabalin verwendet, um Patienten von einer Benzodiazepinbehandlung zu entziehen. Das primäre Effizienzkriterium zeigte einen numerischen, aber keinen signifikanten Unterschied (51.4% Benzodiazepin-freie Patienten unter Pregabalin, 37.0% unter Placebo). Sekundäre Maße (HAMA, Physician Withdrawal Checklist) zeigten eine signifikant bessere Wirksamkeit von Pregabalin (Hadley et al., 2012).

Alkoholabhängigkeit

- In offenen Studien wurden Alkoholabhängige mit Pregabalin erfolgreich entgiftet (Di Nicola et al., 2010; Martinotti et al., 2008).
- In einer Doppelblindstudie mit 42 Patienten war Pregabalin Placebo bei der Alkoholentgiftung nicht überlegen. In einer kontrollierten Studie wurde die Abstinenz nach Entgiftung untersucht. Pregabalin war Naltrexon überlegen (Martinotti et al., 2010b).
- In einer weiteren kontrollierten Studie zur Alkoholabstinenz wurden Tiaprid, Lorazepam und Pregabalin verglichen. Pregabalin war Tiaprid überlegen und in einigen Maßen auch Lorazepam (Martinotti et al., 2010a).

Nikotinabhängigkeit

- In einer Doppelblindstudie bei Rauchern kam es nicht zu einer Reduzierung des Nikotingebrauchs, aber zu einer Abschwächung von Entzugssymptomen (Herman et al., 2012).

Heroinabhängigkeit

- In einem Fall gelang es einem Patienten, sich durch die Einnahme von Pregabalin von Heroin zu entziehen (Kammerer et al., 2012).

Andere

- In einer retrospektiven Studie wurden Patienten mit Angststörung und komorbidem Substanzgebrauch (nicht näher bezeichnet) erfolgreich mit Pregabalin behandelt (Raza et al., 2010).

8.10.7 Fazit

Die Häufigkeit von missbräuchlichen Verwendungen von Pregabalin ist schwer abzuschätzen. Im Jahr 2018 wurden insgesamt 3,9 Millionen Verordnungen zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung ausgestellt (Köberle et al., 2020). Zwar sind nur wenige Fälle in Studienregistern gemeldet worden; es könnte aber eine Dunkelziffer von nicht gemeldeten Fällen bestehen. Im Vergleich zu der hohen Verordnungshäufigkeit von Pregabalin, die weltweit im 2-stelligen Millionenbereich liegen dürfte, gibt es nur wenige Fallberichte von Patienten, die überhöhte Dosierungen von Pregabalin einnahmen; hierbei handelte es sich in den meisten Fällen um Patienten mit einer Drogen-/Alkoholabhängigkeit bzw. Polytoxikomanie. Da in allen diesen Fällen weitere Substanzen, die zu den Suchtmitteln zählen, konsumiert wurden, ist schwer zu unterscheiden, ob die berichteten Absetzsyndrome auf Pregabalin zurückführen lassen oder aber auf die anderen Substanzen.

Patienten mit Polytoxikomanie konsumieren neben Drogen auch allgemein sedierende Substanzen („Downer“), die teilweise dazu dienen sollen, Angst zu bekämpfen oder aber eine Erregung durch aktivierende Drogen („Upper“, wie Amphetamine) zu bekämpfen. In solchen Fällen werden auch sedierende Substanzen in höheren Dosierungen eingenommen, die

nicht im Verdacht stehen, Suchtmittel zu sein, wie Quetiapin (Hussain et al., 2005; Keltner u. Vance, 2008; Pinta u. Taylor, 2007; Waters u. Joshi, 2007) oder Olanzapin (Lai, 2010; Reeves, 2007). Ist ein solches Medikament bei polytoxikomanen Patienten populär und hat es einen Schwarzmarktpreis, kann daraus nicht notwendigerweise geschlossen werden, dass es ein Suchtpotenzial hat.

Fälle, in denen Abhängigkeit von Pregabalin außerhalb einer Polytoxikomanie oder Opioidabhängigkeit beschrieben wurden, sind selten (Bonnet, 2020; Bonnet u. Scherbaum, 2017; Bonnet u. Scherbaum, 2018; Schifano u. Chiappini, 2019).

Da konkrete Zahlen fehlen, kann die Häufigkeit der Nebenwirkungen Überdosierung, Abhängigkeit und Entzugssyndrome nur annäherungsweise geschätzt werden. Ausgehend von den Fallberichten und Meldungen in Nebenwirkungsregistern und unter Berücksichtigung einer möglichen Dunkelziffer kann geschätzt werden, dass das Risiko nicht höher ist als „selten“ (1 Fall auf 1000 bis 10 000 Behandelte).

Die FDA stuft das Abhängigkeitspotential von Pregabalin als geringer ein als bei den Benzodiazepinen (www.deadiversion.usdoj.gov).

In klinischen Studien zur Angstbehandlung kann es nach dem Absetzen von Medikamenten zu Symptomen wie z.B. Unruhe, Schlafstörung kommen, wobei zunächst schwer unterscheidbar ist, ob es sich bei diesen Symptomen um ein Wiederauftreten der vor Beginn der Behandlung bestehenden Angstsymptomatik handelt oder um echte Absetzphänomene. Laut der Fachinformation wurden bei einigen Patienten Absetzphänomene beobachtet. In einer kontrollierten Studie kam es nicht zu klinisch relevanten Absetzsyndromen unter Pregabalin.

Den im Vergleich zur Verordnungshäufigkeit des Medikaments seltenen Ereignissen einer Überdosierung stehen einige Berichte und Studien gegenüber, in denen eine Abhängigkeit von Benzodiazepinen, Alkohol u.a. Substanzen erfolgreich mit Pregabalin behandelt wurde.

Die Leitliniengruppe empfiehlt, dass bei der Verordnung des Medikaments die Anweisungen der Fachinformation genau beachtet werden. Bei Personen mit einer Suchtanamnese, insbesondere bei Hinweisen auf Opioid-Schmerzmittelabusus oder Polytoxikomanie, darf Pregabalin nicht angewendet werden.

Stellungnahme der DEGAM zur Verwendung von Pregabalin in der Hausarztpraxis. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) hat eine von der Einschätzung der Leitliniengruppe abweichende Stellungnahme zur Verwendung von Pregabalin in der Hausarztpraxis abgegeben:

„In der Hausarztpraxis werden häufig Patienten mit generalisierten Angststörungen behandelt. Bei einigen Medikamenten, aber insbesondere bei Pregabalin, kann es beim Absetzen zu Reboundphänomenen kommen, die ein völliges Absetzen der Medikamente erschweren. Bei Personen, die darauf angewiesen sind, Fahrzeuge und Maschinen zu bedienen, kann eine Fahrtüchtigkeit unter Pregabalin nicht sicher gewährleistet werden. Zusätzlich gibt es Berichte über ein Missbrauchsrisiko (MHRA, 2019), die in Großbritannien zu Vorsichtsmaßnahmen bei der Verschreibung und Einschränkungen in der Empfehlung der nationalen Leitlinien (NICE, 2019) geführt haben. Aus diesen Gründen ist in der Hausarztpraxis Pregabalin kein Medikament der ersten Wahl und sollte erst nachrangig nach SSRI oder SNRI eingesetzt werden.“

8.11 Offenlegung von Interessenkonflikten

Alle an der Leitlinienerstellung beteiligten Personen haben ihre potenziellen Interessenkonflikte offen gelegt. Das Leitliniengremium war bemüht, trotz dieser möglichen Einflüsse die Empfehlungen ausschließlich aufgrund der objektiven wissenschaftlichen Evidenzbeurteilung zu basieren. Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Leitlinienmitglieder zusammenfassend dargestellt (durch die Angabe „ja“ oder „nein“). Die detaillierten Angaben der Leitlinienmitglieder (mit Angaben von Sponsoren usw.) liegen dem Leitliniensekretariat vor. Die Angaben beziehen sich auf die letzten 3 Jahre und die nahe Zukunft. Alle Informationen beruhen auf der unterzeichneten Selbstauskunft der einzelnen Personen auf einem Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte. Wenn durch die Angabe „Ja“ in einem der Felder ein möglicher Interessenkonflikt angezeigt wird, bedeutet dies, dass der mögliche Interessenkonflikt den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften zur Beurteilung vorgelegt wurde. Diese hatten zu entscheiden, ob diese Interessenkonflikte mit der Mitgliedschaft in der Leitliniengruppe zu vereinbaren waren. Ggf. wurde entschieden, dass das Mitglied aus der Abstimmung zu einem bestimmten Thema, das durch diesen Interessenkonflikt berührt wurde, ausgeschlossen wurde. Die Interessenerklärungen wurden durch Antonia M. Werner und Jörg Wiltink auf thematischen Bezug hin als geringe, moderate und hohe Interessenskonflikte bewertet. Die Bewertung der Mitglieder der Steuerungsgruppe erfolgte durch Georg W. Alpers.

Tabelle 105. Erläuterung der potenziellen Interessenkonflikte

Nr.	Kürzel	Erklärung
1	Berater usw.	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines pharmazeutischen, biotechnologischen bzw. medizintechnischen Unternehmens
2	Vorträge usw.	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag pharmazeutischer, biotechnologischer, medizintechnischer Unternehmen
3	Drittmittel usw.	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben, direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten kommerziell orientierter (pharmazeutischer, biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen bzw. Auftragsinstitute) oder anderer Förderer
4	Patent usw.	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
5	Aktien usw.	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung pharmazeutischer, biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen
6	Familiäre B.	Familiäre oder persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines pharmazeutischen, biotechnologischen bzw. medizintechnischen Unternehmens
7	Fachgesellschaft usw.	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung
8	Arbeitgeber	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
9	Schule	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten therapeutischen „Schulen“) oder privat/persönliche Beziehungen, die mögliche Interessenkonflikte begründen könnten

Tabelle 106. Potenzielle Interessenkonflikte (Erläuterung siehe Tabelle 105)

		Rolle/Mandat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Interessenkonflikte	Umgang mit Interessenkonflikten
	Name		Berater usw.	Vorträge usw.	Drittmittel usw.	Patent usw.	Aktien usw.	Familiäre B.	Fachgesellschaft usw.	Arbeitgeber	Schule	1 = gering; 2 = moderat; 3 = hoch	
1	Prof. Dr. med. Manfred Beutel, Dipl.-Psych.	Koordination/DGPM	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	Universitätsmedizin Mainz	ja	1	-
2	Dipl.-Psych. Antonia Werner	LL-Sekretariat	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	Universitätsmedizin Mainz	nein	1	-
3	Dr. med. Jörg Wiltink, Dipl.-Psych.	Koordination/CPKA	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	Universitätsmedizin Mainz	ja	1	-
4	Prof. Dr. rer. nat. Georg W. Alpers, Dipl.-Psych.	Steuerungsgruppe/DGPs	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	Universität Mannheim	ja	1	-
5	Prof. Dr. med. Borwin Bandelow, Dipl.-Psych.	Steuerungsgruppe/DGPPN	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	Universitätsmedizin Göttingen	ja	2	Peer (Deckert) prüft die Literaturrecherche gegen; Enthaltung bei pharmakologischer Therapie
6	Prof. Dr. med. Jürgen Deckert	Literaturprüfung/DGBP	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	Universitätsklinikum Würzburg	ja	1	-
7	Dr. med. Stephan Hoffmann	Steuerungsgruppe/DEGAM	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	Ostseeklinik Holm	nein	1	-
8	Dr. med. Sebastian Rudolf	Steuerungsgruppe/DVT	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	Helios Fachklinik Schleswig	ja	1	-
9	Christian Zottl	Steuerungsgruppe/DASH	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Deutsche Angst-Hilfe e.V.	ja	1	Enthaltung bei Systemische Therapie
10	Dr. Ilka Aden	Vertretung DEGAM	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	Selbstständig als Ärztin	ja	1	-
11	Dr. Andrea Benecke, Dipl.-Psych.	Vertretung BPTK	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	Universität Mainz	ja	1	-
12	Prof. Dr. Cord Benecke	Mandat DPG	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	Universität Kassel	ja	1	-
13	Prof. Dr. med. Katharina Domschke, M.A. (USA)	Mandat GAF	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	Universitätsklinikum Freiburg	ja	1	-
14	Prof. Dr. med. Ansgret Eckhardt-Henn	Mandat DPV	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	Klinikum Stuttgart	ja	1	-
15	Prof. Dr. med. Franziska Geiser, Dipl.-Psych.	Mandat DKPM	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	Universitätsklinik Bonn	ja	1	-
16	Prof. Dr. Alexander L. Gerlach	Mandat DGVM	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	Universität Köln	ja	1	-
17	Dipl.-Psych. Timo Harfst	Mandat BPTK	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	BPTK, stellv. Geschäftsführer	nein	1	-
18	Prof. Dr. phil. Stephan Hau, Dipl.-Psych.	Mandat DGPT	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	Stockholms universitet	ja	1	-
19	Prof. Dr. Jürgen Hoyer	Mandat DGVT	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	TU Dresden	ja	1	-

20	Prof. Dr. Christina Hunger-Schoppe	Mandat SG (und DG SF)	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	Universität Witten-Herdecke	ja	1	-
21	Prof. Dr. med. Michael Kellner	Mandat ackpa	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	Klinikum Herford, Universitätsklinik Hamburg	ja	1	-
22	Prof. Dr. med. Volker Köllner	Mandat DGRW	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	Rehazentrum Seehof/ DRV	ja	1	-
23	Prof. Dr. med. Ina B. Kopp	AWMF	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja	AWMF	nein	1	-
24	Univ.-Doz. Dr. med. Gernot Langs	Mandat DÄVT	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	Schön Klinik Bad Bramstedt	ja	1	-
25	Dr. rer. nat. Heinz Liebeck	Vertretung DGVT	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	-	ja	1	-
26	Dipl.-Psych. Jürgen Matzat	Mandat DAG SHG	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	DAG SHG	nein	1	-
27	Dr. med. Markus Ohly	Mandat DFT	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	WIAP, selbstständig	ja	1	-
28	Prof. Dr. med. Heinrich Peter Rüdell	Mandat DGPPR	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	Selbständig	ja	1	-
29	Dipl.-Psych. Erdmute Scheufele	Mandat BAG KT	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	IB Berlin-Brandenburg gGmbH	ja	1	-
30	Dr. med. Regine Simon	Vertretung BVVP	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	Selbstständig als Ärztin	nein	1	-
31	Prof. Dr. med. Hermann Staats	Vertretung DPG	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja	FH Potsdam	ja	1	-
32	Prof. Dr. med. Andreas Ströhle	Mandat apk	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	Charité Berlin	ja	1	-
33	Dipl.-Psych. Benedikt Waldherr	Mandat BVVP	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	BVVP, selbstständig	nein	1	-
34	Prof. Dr. Dirk Wedekind	Mandat DG Sucht	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	Universitätsmedizin Göttingen	ja	1	-
35	Johannes Peter Wolters	Mandat VSSP	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	VSSP	nein	1	-
36	Prof. Dr. med. Peter Michael Zwanzger	Mandat BDk	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	kBo Inn-Salzach Klinikum gGmbH	ja	1	Lavendelöl

9 Literaturverzeichnis

- Abbing A, Baars EW, de Sonnevile L, Ponstein AS, Swaab H. The Effectiveness of Art Therapy for Anxiety in Adult Women: A Randomized Controlled Trial. *Front Psychol* 2019;10:1203.
- Abbing A, Ponstein A, van Hooren S, de Sonnevile L, Swaab H, Baars E. The effectiveness of art therapy for anxiety in adults: A systematic review of randomised and non-randomised controlled trials. *PLoS One* 2018;13(12):e0208716.
- Abramowitz JS, Moore EL, Braddock AE, Harrington DL. Self-help cognitive-behavioral therapy with minimal therapist contact for social phobia: a controlled trial. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2009;40(1):98-105.
- Acarturk C, Cuijpers P, van Straten A, de Graaf R. Psychological treatment of social anxiety disorder: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009;39(2):241-54.
- Addis ME, Hatgis C, Krasnow AD, Jacob K, Bourne L, Mansfield A. Effectiveness of cognitive-behavioral treatment for panic disorder versus treatment as usual in a managed care setting. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2004;72(4):625-635.
- Aderka IM, Hermesh H, Marom S, Weizman A, Gilboa-Schechtman E. Cognitive Behavior Therapy for Social Phobia in Large Groups. *Int J Cogn Ther* 2011;4(1):92-103.
- AKDÄ. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie von Angst- und Zwangsstörungen. 2. Auflage. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Angst.pdf#page=1&view=fitB> (Zugriff am 31.7.2015). 2003:
- Alaka KJ, Noble W, Montejo A, et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of older adult patients with generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014;29(9):978-86.
- Alamy S, Wei Z, Varia I, Davidson JR, Connor KM. Escitalopram in specific phobia: results of a placebo-controlled pilot trial. *J Psychopharmacol* 2008;22(2):157-61.
- Albani C, Blaser G, Geyer M, Schmutzer G, Brahler E. Ambulante Psychotherapie in Deutschland aus Sicht der Patienten. Teil 1: Versorgungssituation. *Psychotherapeut* 2010;55(6):503-514.
- Aliyev NA, Aliyev ZN. Valproate (depakine-chrono) in the acute treatment of outpatients with generalized anxiety disorder without psychiatric comorbidity: Randomized, double-blind placebo-controlled study. *European Psychiatry* 2008;23(2):109-114.
- Allen AR, Newby JM, Mackenzie A, et al. Internet cognitive-behavioural treatment for panic disorder: randomised controlled trial and evidence of effectiveness in primary care. *BJPsych Open* 2016;2(2):154-162.
- Allgulander C. Paroxetine in social anxiety disorder: a randomized placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100(3):193-8.
- Allgulander C, Dahl AA, Austin C, et al. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2004a;161(9):1642-9.
- Allgulander C, Florea I, Huusom AK. Prevention of relapse in generalized anxiety disorder by escitalopram treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9(5):495-505.
- Allgulander C, Hackett D, Salinas E. Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder: Twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Psychiatry* 2001;179(1):15-22.
- Allgulander C, Mangano R, Zhang J, et al. Efficacy of Venlafaxine ER in patients with social anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison with paroxetine. *Hum Psychopharmacol* 2004b;19(6):387-96.
- Allgulander C, Nutt D, Detke M, et al. A non-inferiority comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of adult patients with generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol* 2008;22(4):417-25.
- Alpers GW. Avoiding Treatment Failures in Specific Phobias. In: Otto MW, Hofmann SW, eds. *Avoiding Treatment Failures in the Anxiety Disorders (Series in Anxiety and Related Disorders)*. New York: Springer, 2010:
- Alpers GW. Verhaltenstherapeutische und kognitive Psychotherapie von Angststörungen. In: Rupperecht R, Kellner M, eds. *Angststörungen – Klinik, Forschung, Therapie*. Stuttgart: Kohlhammer, 2012:233-265.
- Alpers GW, Mühlberger A, Pauli P. Angst - Neuropsychologie. In: Förstl H, Hautzinger M, Roth G, eds. *Neurobiologie psychischer Störungen*. Heidelberg: Springer, 2006:523-544.

- Alstrom JE, Nordlund CL, Persson G, Harding M, Ljungqvist C. Effects of four treatment methods on social phobic patients not suitable for insight-oriented psychotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 1984;70(2):97-110.
- Alström JE, Nordlund CL, Persson G, Harding M, Ljungqvist C. Effects of four treatment methods on agoraphobic women not suitable for insight-oriented psychotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 1984;70(1):1-17.
- Altamura AC, Serati M, Buoli M, Dell'Osso B. Augmentative quetiapine in partial/nonresponders with generalized anxiety disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26(4):201-5.
- Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996;153(5):592-606.
- Altshuler LL, Cohen LS, Moline ML, et al. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of depression in women. *Postgrad Med* 2001(Spec No):1-107.
- Amendt J, Frommberger U, Berger M. Angststörungen. In: M. B, ed. *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie*. München, Jena: Urban & Fischer, 2004:637-685.
- Amore M, Magnani K, Cerisoli M, Casagrande C, Ferrari G. Panic disorder. A long-term treatment study: Fluoxetine vs imipramine. *Hum Psychopharmacol* 1999a;14(6):429-434.
- Amore M, Magnani K, Cerisoli M, Ferrari G. Short-term and long-term evaluation of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder: fluoxetine vs citalopram. *Human-Psychopharmacology-Clinical-and-Experimental* 1999b;14(6):435-440.
- Amsterdam JD, Li Y, Soeller I, Rockwell K, Mao JJ, Shults J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29(4):378-82.
- Andersch S, Rosenberg NK, Kullingsjo H, et al. Efficacy and safety of alprazolam, imipramine and placebo in treating panic disorder. A Scandinavian multicenter study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1991;365:18-27.
- Anderson PL, Price M, Edwards SM, et al. Virtual reality exposure therapy for social anxiety disorder: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2013;81(5):751-60.
- Andersson E, Enander J, Andren P, et al. Internet-based cognitive behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2012a;42(10):2193-203.
- Andersson G, Carlbring P, Holmstrom A, et al. Internet-based self-help with therapist feedback and in vivo group exposure for social phobia: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2006;74(4):677-86.
- Andersson G, Carlbring P, Titov N, Lindefors N. Internet Interventions for Adults with Anxiety and Mood Disorders: A Narrative Umbrella Review of Recent Meta-Analyses. *Can J Psychiatry* 2019;64(7):465-470.
- Andersson G, Paxling B, Roch-Norlund P, et al. Internet-based psychodynamic versus cognitive behavioral guided self-help for generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2012b;81(6):344-55.
- Andersson G, Waara J, Jonsson U, Malmaeus F, Carlbring P, Ost LG. Internet-based self-help versus one-session exposure in the treatment of spider phobia: a randomized controlled trial. *Cogn Behav Ther* 2009;38(2):114-20.
- Andersson G, Waara J, Jonsson U, Malmaeus F, Carlbring P, Ost LG. Internet-based exposure treatment versus one-session exposure treatment of snake phobia: a randomized controlled trial. *Cogn Behav Ther* 2013;42(4):284-91.
- Andrews G. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder and agoraphobia. *Aust N Z J Psychiatry* 2003;37(6):641-656.
- Andrews G, Bell C, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder. 2018;52(12):1109-1172.
- Andrews G, Davies M, Titov N. Effectiveness randomized controlled trial of face to face versus Internet cognitive behaviour therapy for social phobia. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45(4):337-40.
- Angermeyer MC, Held T, Gortler D. Pro und contra: Psychotherapie und Psychopharmakotherapie im Urteil der Bevölkerung. *Psychotherapie, Psychosomatik und Medizinische Psychologie* 1993;43(8):286-92.
- Angst J, Gamma A, Baldwin DS, Ajdacic-Gross V, Rössler W. The generalized anxiety spectrum: prevalence, onset, course and outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259(1):37-45.

- Anseau M, Olie JP, von Frenckell R, Jourdain G, Stehle B, Guillet P. Controlled comparison of the efficacy and safety of four doses of suriclone, diazepam, and placebo in generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1991;104(4):439-43.
- Antony MM, McCabe RE, Leeuw I, Sano N, Swinson RP. Effect of distraction and coping style on in vivo exposure for specific phobia of spiders. *Behav Res Ther* 2001;39(10):1137-50.
- APA. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. Work Group on Panic Disorder. American Psychiatric Association. Second edition. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2009. *Am J Psychiatry*;
- APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5™). Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
- Arntz A. Cognitive therapy versus applied relaxation as treatment of generalized anxiety disorder. *Behav Res Ther* 2003;41(6):633-46.
- Arntz A, van den Hout M. Psychological treatments of panic disorder without agoraphobia: cognitive therapy versus applied relaxation. *Behav Res Ther* 1996;34(2):113-21.
- Arrindell WA, Emmelkamp PM, Monsma A, Brillman E. The role of perceived parental rearing practices in the aetiology of phobic disorders: a controlled study. *Br J Psychiatry* 1983;143:183-7.
- Arrindell WA, Kwee MG, Methorst GJ, van der Ende J, Pol E, Moritz BJ. Perceived parental rearing styles of agoraphobic and socially phobic in-patients. *Br J Psychiatry* 1989;155:526-35.
- Asakura S, Hayano T, Hagino A, Koyama T. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram in patients with social anxiety disorder in Japan. *Curr Med Res Opin* 2016;32(4):749-57.
- Asakura S, Tajima O, Koyama T. Fluvoxamine treatment of generalized social anxiety disorder in Japan: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10(2):263-74.
- Asnis GM, Hameedi FA, Goddard AW, et al. Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: a multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Psychiatry Res* 2001;103(1):1-14.
- Austin MP, Mitchell PB. Psychotropic medications in pregnant women: treatment dilemmas. *Med J Aust* 1998;169(8):428-31.
- AWMF. Persönlichkeitsstörungen. S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM), Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGP), Fachgruppe Klinische Psychologie und Psychotherapie, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie (DGKJP). 2008:
- AWMF. AWMF-Regelwerk Leitlinien: Leitfaden zur Erstellung des Leitlinienreports für Autoren von S2k, S2e und S3-Leitlinien. 2012.
- ÄZQ/AWMF. Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). 2008:468-519. vol 99).
- BÄK. Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. *Dt Arztebl* 1997;94(33):A-2154-5.
- Bakish D, Hooper CL, Filteau MJ, et al. A double-blind placebo-controlled trial comparing fluvoxamine and imipramine in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia. *Psychopharmacology Bulletin* 1996;32(1):135-141.
- Bakker A, van Balkom AJ, Spinhoven P. SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106(3):163-7.
- Bakker A, van Balkom AJ, Spinhoven P, Blaauw BM, van Dyck R. Follow-up on the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a quantitative review. *J Nerv Ment Dis* 1998;186(7):414-9.
- Bakker A, van Dyck R, Spinhoven P, van Balkom AJ. Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60(12):831-8.
- Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014;28(5):403-39.
- Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2005;19(6):567-96.
- Baldwin DS, Bobes J, Stein DJ, Scharwachter I, Faure M. Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder. Randomised, double-blind, placebo-controlled study. Paroxetine Study Group. *Br J Psychiatry* 1999;175:120-6.

- Baldwin DS, Huusom AK, 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.
- Baldwin DS, Montgomery SA, Nil R, Lader M. Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10(1):73-84.
- Ball SG, Kuhn A, Wall D, Shekhar A, Goddard AW. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment for generalized anxiety disorder: a double-blind, prospective comparison between paroxetine and sertraline. *J Clin Psychiatry* 2005;66(1):94-9.
- Ballenger JC, Burrows GD, DuPont RL, Jr., et al. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(5):413-22.
- Ballenger JC, Wheadon DE, Steiner M, Bushnell W, Gergel IP. Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155(1):36-42.
- Bandelow B. [Generalized anxiety disorder]. *Versicherungsmedizin* 2000;52(3):115-8.
- Bandelow B. Panik und Agoraphobie : Diagnose, Ursachen, Behandlung. Wien [u.a.]: Springer, 2001.
- Bandelow B. Epidemiology of Depression and Anxiety. In: Kasper S, den Boer JA, Sitsen AJM, eds. *Handbook on Depression and Anxiety*. New York, N.Y.: M. Dekker, 2003:49-68.
- Bandelow B. Sertraline and exposure therapy in social phobia. *Br J Psychiatry* 2004;184:271; author reply 271-2.
- Bandelow B. Panik- und Agoraphobieskala, 2. Aufl. Göttingen: Hogrefe, 2016.
- Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD - a consensus statement. Part I: Neuroimaging and genetics. *World J Biol Psychiatry* 2016;17(5):321-65.
- Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry* 2017a;18(3):162-214.
- Bandelow B, Behnke K, Lenoir S, et al. Sertraline versus paroxetine in the treatment of panic disorder: an acute, double-blind noninferiority comparison. *J Clin Psychiatry* 2004a;65(3):405-13.
- Bandelow B, Bleich S, Kropp S. *Handbuch Psychopharmaka*, 3. Aufl. (3., vollst. überarb. Aufl. ed.) Göttingen [u.a.]: Hogrefe, 2012a.
- Bandelow B, Broocks A. Evaluating the efficacy of psychological therapy. *Verhaltenstherapie* 2002;12(3):205-215.
- Bandelow B, Broocks A, Pekrun G, et al. The use of the Panic and Agoraphobia Scale (P & A) in a controlled clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 2000;33(5):174-81.
- Bandelow B, Charimo Torrente A, Wedekind D, Broocks A, Hajak G, Ruther E. Early traumatic life events, parental rearing styles, family history of mental disorders, and birth risk factors in patients with social anxiety disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004b;254(6):397-405.
- Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): a once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(3):305-20.
- Bandelow B, Domschke K. Panic Disorder. In: Stein D, Vythilingum B, eds. *Anxiety Disorders and Gender*. Cham: Springer, 2015:
- Bandelow B, Linden M. Angsterkrankungen - Panikstörung, soziale und generalisierte Angststörung. In: Voderholzer U, Hohagen F, eds. *Therapie psychischer Erkrankungen: State of the Art 2014* (10. Auflage). München: Urban & Fischer, 2016:227-241.
- Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci* 2015;17(3):327-35.
- Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2017b;19(2):93-107.
- Bandelow B, Reitt M, Rover C, Michaelis S, Gorlich Y, Wedekind D. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30(4):183-92.
- Bandelow B, Sagebiel A, Belz M, Gorlich Y, Michaelis S, Wedekind D. Enduring effects of psychological treatments for anxiety disorders: meta-analysis of follow-up studies. *Br J Psychiatry* 2018;212(6):333-338.
- Bandelow B, Schuller K. Mean age and gender distribution of patients with major mental disorders participating in clinical trials. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019.
- Bandelow B, Schuller K. Mean age and gender distribution of patients with major mental disorders participating in clinical trials. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2020;270(6):655-659.

- Bandelow B, Seidler-Brandler U, Becker A, Wedekind D, Ruther E. Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatments for anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry* 2007a;8(3):175-87.
- Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012b;16(2):77-84.
- Bandelow B, Sievert K, Rothemeyer M, Hajak G, Ruther E. What treatments do patients with panic disorder and agoraphobia get? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245(3):165-71.
- Bandelow B, Sojka F, Broocks A, Hajak G, Bleich S, Ruther E. Panic disorder during pregnancy and postpartum period. *Eur Psychiatry* 2006;21(7):495-500.
- Bandelow B, Spath C, Tichauer GA, Broocks A, Hajak G, Ruther E. Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with panic disorder. *Compr Psychiatry* 2002a;43(4):269-78.
- Bandelow B, Stein DJ, Dolberg OT, Andersen HF, Baldwin DS. Improvement of quality of life in panic disorder with escitalopram, citalopram, or placebo. *Pharmacopsychiatry* 2007b;40(4):152-6.
- Bandelow B, Wedekind D. Angst - Neurobiologie. In: Förstl H, Hautzinger M, Roth G, eds. *Neurobiologie psychischer Störungen*. Heidelberg: Springer, 2006:483-522.
- Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008;9(4):248-312.
- Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders. *World J Biol Psychiatry* 2002b;3(4):171-99.
- Barclay TH, Barclay RD. A clinical trial of cranial electrotherapy stimulation for anxiety and comorbid depression. *J Affect Disord* 2014;164:171-7.
- Barghaan D, Harfst T, Koch U, Schulz H. Psychotherapeutische Versorgung. In: Senf W, Broda M, eds. *Praxis der Psychotherapie - Ein integratives Lehrbuch*. Stuttgart: Thieme, 2005:25-32.
- Barkowski S, Schwartze D, Strauss B, Burlingame GM, Barth J, Rosendahl J. Efficacy of group psychotherapy for social anxiety disorder: A meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Anxiety Disord* 2016;39:44-64.
- Barlow D, Craske M, Cerny J, Klosko J. Behavioral treatment of panic disorder. *Behav Ther* 1989;20:261-82.
- 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(19):2529-36.
- Barlow DH, Rapee RM, Brown TA. Behavioral Treatment of Generalized Anxiety Disorder. *Behavior Therapy* 1992;23(4):551-570.
- Barnett SD, Kramer ML, Casat CD, Connor KM, Davidson JR. Efficacy of olanzapine in social anxiety disorder: a pilot study. *J Psychopharmacol* 2002;16(4):365-8.
- Bassler M, Hoffmann SO. Stationäre Psychotherapie der Angststörungen - ein Vergleich der therapeutischen Wirksamkeit bei Patienten mit generalisierter Angststörung, Agoraphobie und Panikstörung. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie* 1991;179(7):217-25.
- Bates LW, McGlynn FD, Montgomery R, Mattke T. Effects of eye-movement desensitization versus no treatment on repeated measures of fear of spiders. *Journal of Anxiety Disorders* 1996;10(6):555-569.
- Beauchair L, Fontaine R, Annable L, Holobow N, Chouinard G. Clonazepam in the Treatment of Panic Disorder - a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Investigating the Correlation between Clonazepam Concentrations in Plasma and Clinical-Response. *J Clin Psychopharmacology* 1994;14(2):111-118.
- Beck AT. *Wahrnehmung der Wirklichkeit und Neurose - Kognitive Psychotherapie emotionaler Störungen*. München: Pfeiffer, 1979.
- Beck AT, Emery, G. *Kognitive Verhaltenstherapie bei Angst und Phobien*. Tübingen: Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie, 1981.
- Beck AT, Sokol L, Clark DA, Berchick R, Wright F. A crossover study of focused cognitive therapy for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1992;149(6):778-83.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
- Beck J. *Praxis der Kognitiven Therapie*. Weinheim: PVU, 1999.

- Beck JG, Stanley MA, Baldwin LE, Deagle EA, 3rd, Averill PM. Comparison of cognitive therapy and relaxation training for panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 1994;62(4):818-26.
- Becker ES, Hoyer J. Generalisierte Angststörung. Göttingen: Hogrefe, 2005.
- Beckham JC, Vrana SR, May JG, Gustafson DJ, Smith GR. Emotional processing and fear measurement synchrony as indicators of treatment outcome in fear of flying. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1990;21(3):153-62.
- Beidel DC, Alfano CA, Kofler MJ, Rao PA, Scharfstein L, Wong Sarver N. The impact of social skills training for social anxiety disorder: a randomized controlled trial. *J Anxiety Disord* 2014;28(8):908-18.
- Bekes V, Beaulieu-Prevost D, Guay S, Belleville G, Marchand A. Women with PTSD benefit more from psychotherapy than men. *Psychol Trauma* 2016;8(6):720-727.
- Benitez CI, Smith K, Vasile RG, Rende R, Edelen MO, Keller MB. Use of benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors in middle-aged and older adults with anxiety disorders: a longitudinal and prospective study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16(1):5-13.
- Benjamin J, Ben-Zion IZ, Karbofsky E, Dannon P. Double-blind placebo-controlled pilot study of paroxetine for specific phobia. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;149(2):194-6.
- Benjamin J, Levine J, Fux M, Aviv A, Levy D, Belmaker RH. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of inositol treatment for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152(7):1084-6.
- Berger T, Hohl E, Caspar F. Internet-based treatment for social phobia: a randomized controlled trial. *J Clin Psychol* 2009;65(10):1021-35.
- Berger T, Hohl E, Caspar F. Internet-based treatment for social phobia: A 6-month follow-up. *Z Klin Psychol Psychother* 2010;39(4):217-221.
- Bergstrom J, Andersson G, Ljotsson B, et al. Internet-versus group-administered cognitive behaviour therapy for panic disorder in a psychiatric setting: a randomised trial. *BMC Psychiatry* 2010;10:54.
- Bernik M, Corregiari F, Savoia MG, Barros Neto TP, Pinheiro C, Neto FL. Concomitant treatment with sertraline and social skills training improves social skills acquisition in social anxiety disorder: A double-blind, randomized controlled trial. *PLoS One* 2018;13(10):e0205809.
- Beutel ME, Bleichner F, von Heymann F, Tritt K, Hardt J. Anxiety Disorders and Comorbidity in Psychosomatic Inpatients. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2010;79(1):58-58.
- Beutel ME, Bleichner F, von Heymann F, Tritt K, Hardt J. Inpatient psychosomatic treatment of anxiety disorders: Comorbidities, predictors, and outcomes. *Int J Clin Health Psychol* 2011;11(3):443-457.
- Beutel ME, Brähler E, Tibubos AN. Gender und psychische Gesundheit- Bedeutung für die psychotherapeutische Praxis. In: Moeslein-Teising I, Schäfer G, Martin R, eds. *Geschlechter-Spannungen*. Gießen: Psychosozial-Verlag, 2019:54-65.
- Beutel ME, Doering S, Leichsenring F, Reich G. *Psychodynamische Psychotherapie: Störungsorientierung und Manualisierung in der therapeutischen Praxis*. 2. überarbeitete Aufl. Göttingen: Hogrefe, 2020.
- Beutel ME, Scheurich V, Knebel A, et al. Implementing panic-focused psychodynamic psychotherapy into clinical practice. *Can J Psychiatry* 2013;58(6):326-34.
- Beutler LE, Clarkin JF. *Systematic treatment selection*. New York: Brunner und Mazel, 1990.
- Beutler LE, Malik M, Alimohamed S, et al. Therapist Variables. In: Lambert MJ, ed. *Bergin and Garfield's Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*. New York: John Wiley & Sons, 2004:227-306.
- Bidzan L, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Yan M, Sheehan DV. Vortioxetine (Lu AA21004) in generalized anxiety disorder: results of an 8-week, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22(12):847-57.
- Bielski RJ, Bose A, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17(2):65-9.
- Biermann T, Bleich S, Kornhuber J, Hillemacher T. Pregabalin in benzodiazepine withdrawal. *Pharmacopsychiatry* 2007;40(6):292-3.
- Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998;33(12):587-95.
- Bischoff S, Wieder G, Einsle F, et al. Running for extinction? Aerobic exercise as an augmentation of exposure therapy in panic disorder with agoraphobia. *J Psychiatr Res* 2018;101:34-41.
- Black DW, Wesner R, Bowers W, Gabel J. A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(1):44-50.
- 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(3):286-95.

- Blanco C, Schneier FR, Schmidt A, et al. Pharmacological treatment of social anxiety disorder: a meta-analysis. *Depress Anxiety* 2003;18(1):29-40.
- Blomhoff S, Tangen Haug T, Hellstrom K, et al. Randomised controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia. *Br J Psychiatry* 2001;179(1):23-30.
- Bobes J, Rubio G, Teran A, et al. Pregabalin for the discontinuation of long-term benzodiazepines use: an assessment of its effectiveness in daily clinical practice. *Eur Psychiatry* 2012;27(4):301-7.
- Boettcher J, Hasselrot J, Sund E, Andersson G, Carlbring P. Combining attention training with internet-based cognitive-behavioural self-help for social anxiety: a randomised controlled trial. *Cogn Behav Ther* 2014;43(1):34-48.
- Boettcher J, Leek L, Matson L, et al. Internet-based attention bias modification for social anxiety: a randomised controlled comparison of training towards negative and training towards positive cues. *PLoS One* 2013;8(9):e71760.
- Bogels SM. Task concentration training versus applied relaxation, in combination with cognitive therapy, for social phobia patients with fear of blushing, trembling, and sweating. *Behav Res Ther* 2006;44(8):1199-210.
- Bogels SM, Wijts P, Oort FJ, Sallaerts SJ. Psychodynamic psychotherapy versus cognitive behavior therapy for social anxiety disorder: an efficacy and partial effectiveness trial. *Depress Anxiety* 2014;31(5):363-73.
- Bohni MK, Spindler H, Arendt M, Hougaard E, Rosenberg NK. A randomized study of massed three-week cognitive behavioural therapy schedule for panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120(3):187-95.
- Bonne O, Shemer Y, Gorali Y, Katz M, Shalev AY. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of classical homeopathy in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64(3):282-7.
- Bonnet U. Gefährdungs- und Abhängigkeitspotential von Gabapentinoïden - eine Übersicht. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis* 2020.
- Bonnet U, Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27(12):1185-1215.
- Bonnet U, Scherbaum N. [On the risk of dependence on gabapentinoids]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2018;86(2):82-105.
- Book SW, Thomas SE, Randall PK, Randall CL. Paroxetine reduces social anxiety in individuals with a co-occurring alcohol use disorder. *J Anxiety Disord* 2008;22(2):310-8.
- Borden JW, Clum GA, Salmon PG. Mechanisms of Change in the Treatment of Panic. *Cognitive Therapy and Research* 1991;15(4):257-272.
- Borge FM, Hoffart A, Sexton H, Clark DM, Markowitz JC, McManus F. Residential cognitive therapy versus residential interpersonal therapy for social phobia: a randomized clinical trial. *J Anxiety Disord* 2008;22(6):991-1010.
- Borkovec TD, Costello E. Efficacy of applied relaxation and cognitive-behavioral therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *J Consult Clin Psychol* 1993;61(4):611-9.
- Borkovec TD, Mathews AM, Chambers A, Ebrahimi S, Lytle R, Nelson R. The effects of relaxation training with cognitive or nondirective therapy and the role of relaxation-induced anxiety in the treatment of generalized anxiety. *J Consult Clin Psychol* 1987;55(6):883-8.
- Borkovec TD, Newman MG, Pincus AL, Lytle R. A component analysis of cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder and the role of interpersonal problems. *J Consult Clin Psychol* 2002;70(2):288-98.
- Borkovec TD, Ruscio AM. Psychotherapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 11:37-42; discussion 43-5.
- Borkovec TD, Sibrava NJ. Problems with the use of placebo conditions in psychotherapy research, suggested alternatives, and some strategies for the pursuit of the placebo phenomenon. *J Clin Psychol* 2005;61(7):805-18.
- Bose A, Korotzer A, Gommoll C, Li D. Randomized placebo-controlled trial of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2007.
- Botella C, Gallego MJ, Garcia-Palacios A, et al. An Internet-based self-help treatment for fear of public speaking: a controlled trial. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2010;13(4):407-21.
- Botella C, Perez-Ara MA, Breton-Lopez J, Quero S, Garcia-Palacios A, Banos RM. In Vivo versus Augmented Reality Exposure in the Treatment of Small Animal Phobia: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 2016;11(2):e0148237.

- Bouchard S, Dumoulin S, Robillard G, et al. Virtual reality compared with in vivo exposure in the treatment of social anxiety disorder: a three-arm randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2017;210(4):276-283.
- Bouchard S, Gauthier J, Laberge B, French D, Pelletier MH, Godbout C. Exposure versus cognitive restructuring in the treatment of panic disorder with agoraphobia. *Behav Res Ther* 1996;34(3):213-24.
- Bowen RC, D'Arcy C, Keegan D, Senthilselvan A. A controlled trial of cognitive behavioral treatment of panic in alcoholic inpatients with comorbid panic disorder. *Addict Behav* 2000;25(4):593-7.
- Bowlby J. Developmental psychiatry comes of age. *Am J Psychiatry* 1988;145(1):1-10.
- Boyer W. Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10(1):45-9.
- Boyer WF, Feighner JP. A placebo-controlled double-blind multicenter trial of two doses of ipsapirone versus diazepam in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8(3):173-6.
- BPtK. Ein Jahr nach der Reform der Psychotherapie-Richtlinie. *Wartezeiten* 2018. www.bptk.de. 2018:
- Bradwejn J. Benzodiazepines for the treatment of panic disorder and generalized anxiety disorder: clinical issues and future directions. *Can J Psychiatry* 1993;38 Suppl 4:S109-13.
- Bradwejn J, Ahokas A, Stein DJ, Salinas E, Emilien G, Whitaker T. Venlafaxine extended-release capsules in panic disorder: flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2005;187:352-9.
- Brajkovic L, Jevtovic S, Bilic V, Bras M, Loncar Z. The efficacy of a brief supportive psychodynamic therapy in treating anxious-depressive disorder in Daily Hospital. *Coll Antropol* 2009;33(1):245-51.
- Bramness JG, Sandvik P, Engeland A, Skurtveit S. Does Pregabalin (Lyrica((R))) Help Patients Reduce their Use of Benzodiazepines? A Comparison with Gabapentin using the Norwegian Prescription Database. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010.
- Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Nietert PJ. Adjunctive risperidone in generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2005;66(10):1321-5.
- Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Rynn M, Carter RE, Rickels K. Sertraline treatment for generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006;67(6):874-81.
- Bressi C, Porcellana M, Marinaccio PM, Nocito EP, Magri L. Short-term psychodynamic psychotherapy versus treatment as usual for depressive and anxiety disorders: a randomized clinical trial of efficacy. *J Nerv Ment Dis* 2010;198(9):647-52.
- Brom D, Kleber RJ, Defares PB. Brief psychotherapy for posttraumatic stress disorders. *J Consult Clin Psychol* 1989;57(5):607-12.
- Broocks A, Bandelow B, Pekrun G, et al. Comparison of aerobic exercise, clomipramine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155(5):603-9.
- Broocks A, Meyer TF, George A, et al. The role of exercise in the treatment of psychiatric disorders. *Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie* 1997;47(11):379-393.
- Brown GK, Beck AT, Newman CF, Beck JS, Tran GQ. A comparison of focused and standard cognitive therapy for panic disorder. *J Anxiety Disord* 1997;11(3):329-45.
- Brown TA, Barlow DH. Long-term outcome in cognitive-behavioral treatment of panic disorder: clinical predictors and alternative strategies for assessment. *J Consult Clin Psychol* 1995;63(5):754-65.
- Bruce SE, Yonkers KA, Otto MW, et al. Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder: a 12-year prospective study. *Am J Psychiatry* 2005;162(6):1179-87.
- Bruce TJ, Spiegel DA, Hegel MT. Cognitive-behavioral therapy helps prevent relapse and recurrence of panic disorder following alprazolam discontinuation: a long-term follow-up of the Peoria and Dartmouth studies. *J Consult Clin Psychol* 1999;67(1):151-6.
- Bruch MA, Heimberg RG. Differences in perceptions of parental and personal characteristics between generalized and nongeneralized social phobics. *Journal of Anxiety Disorders* 1994;8(2):155-168.
- Buller R. Reversible inhibitors of monoamine oxidase A (RIMA) in anxiety disorders. Oral presentation on the 7th congress of the Association of European Psychiatrists (AEP); Copenhagen, 18-22 Sept. , 1994 1994.
- Bunnell BE, Beidel DC, Mesa F. A randomized trial of attention training for generalized social phobia: does attention training change social behavior? *Behav Ther* 2013;44(4):662-73.
- Burghardt J, Tibubos AN, Otten D, et al. A multi-cohort consortium for GEndEr-Sensitive Analyses of mental health trajectories and implications for prevention (GESA) in the general population in Germany. *BMJ Open* 2020;10(2):e034220.

- Burton M, Schmertz SK, Price M, Masuda A, Anderson PL. The relation between mindfulness and fear of negative evaluation over the course of cognitive behavioral therapy for social anxiety disorder. *J Clin Psychol* 2013;69(3):222-8.
- Busch FN, Milrod BL, Singer MB. Theory and technique in psychodynamic treatment of panic disorder. *J Psychother Pract Res* 1999;8(3):234-42.
- Butler G, Cullington A, Munby M, Amies P, Gelder M. Exposure and Anxiety Management in the Treatment of Social Phobia. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1984;52(4):642-650.
- Butler G, Fennell M, Robson P, Gelder M. Comparison of behavior therapy and cognitive behavior therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *J Consult Clin Psychol* 1991;59(1):167-75.
- Bystritsky A, Kerwin L, Feusner JD, Vapnik T. A pilot controlled trial of bupropion XL versus escitalopram in generalized anxiety disorder. *Psychopharmacol Bull* 2008;41(1):46-51.
- Bystritsky A, Rosen RM, Murphy KJ, Bohn P, Keys SA, Vapnik T. Double-blind pilot trial of desipramine versus fluoxetine in panic patients. *Anxiety* 1994;1(6):287-90.
- Caccia S. Metabolism of the newer antidepressants. An overview of the pharmacological and pharmacokinetic implications. *Clin Pharmacokinet* 1998;34(4):281-302.
- Caillard V, Rouillon F, Viel JF, Markabi S. Comparative effects of low and high doses of clomipramine and placebo in panic disorder: a double-blind controlled study. French University Antidepressant Group. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99(1):51-8.
- Campbell-Sills L, Roy-Byrne PP, Craske MG, Bystritsky A, Sullivan G, Stein MB. Improving outcomes for patients with medication-resistant anxiety: effects of collaborative care with cognitive behavioral therapy. *Depress Anxiety* 2016.
- Campos D, Breton-Lopez J, Botella C, et al. Efficacy of an internet-based exposure treatment for flying phobia (NO-FEAR Airlines) with and without therapist guidance: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2019;19(1):86.
- Canadian Psychiatric Association. Canadian Psychiatric Association Clinical Practice Guidelines, Management of Anxiety Disorders. *Canadian Journal of Psychiatry* 2006;58(8 (Suppl 2)):1S-92S.
- Careri JM, Draine AE, Hanover R, Liebowitz MR. A 12-Week Double-Blind, Placebo-Controlled, Flexible-Dose Trial of Vilazodone in Generalized Social Anxiety Disorder. *Prim Care Companion CNS Disord* 2015;17(6).
- Carl E, Witcraft SM, Kauffman BY, et al. Psychological and pharmacological treatments for generalized anxiety disorder (GAD): a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cogn Behav Ther* 2020;49(1):1-21.
- Carlbring P, Bohman S, Brunt S, et al. Remote treatment of panic disorder: a randomized trial of internet-based cognitive behavior therapy supplemented with telephone calls. *Am J Psychiatry* 2006;163(12):2119-25.
- Carlbring P, Gunnarsdottir M, Hedensjo L, Andersson G, Ekselius L, Furmark T. Treatment of social phobia: randomised trial of internet-delivered cognitive-behavioural therapy with telephone support. *Br J Psychiatry* 2007;190:123-8.
- Carlbring P, Nilsson-Ihrfelt E, Waara J, et al. Treatment of panic disorder: live therapy vs. self-help via the Internet. *Behav Res Ther* 2005;43(10):1321-33.
- Carlbring P, Westling BE, Ljungstrand P, Ekselius L, Andersson G. Treatment of panic disorder via the Internet: A randomized trial of a self-help program. *Behavior Therapy* 2001;32(4):751-764.
- Carleton RN, Teale Sapach MJ, Oriet C, et al. A randomized controlled trial of attention modification for social anxiety disorder. *J Anxiety Disord* 2015;33:35-44.
- Carleton RN, Teale Sapach MJ, Oriet C, LeBouthillier DM. Online attention modification for social anxiety disorder: replication of a randomized controlled trial. *Cogn Behav Ther* 2017;46(1):44-59.
- Carter FA, Jordan J, McIntosh VV, et al. The long-term efficacy of three psychotherapies for anorexia nervosa: a randomized, controlled trial. *Int J Eat Disord* 2011;44(7):647-54.
- Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom* 2016;85(5):270-88.
- Castillo A, Sotillo C, Mariategui J. Alprazolam compared to clobazam and placebo in anxious outpatients. *Neuropsychobiology* 1987;18(4):189-94.
- Cavaljuga S, Licanin I, Kapic E, Potkonjak D. Clomipramine and fluoxetine effects in the treatment of panic disorder. *Bosn J Basic Med Sci* 2003;3(3):27-31.
- Celano CM, Daunis DJ, Lokko HN, Campbell KA, Huffman JC. Anxiety Disorders and Cardiovascular Disease. *Curr Psychiatry Rep* 2016;18(11):101.

- Chalabianloo F, Schjott J. Pregabalin og misbrukspotensial - Pregabalin and its potential for abuse. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2009;129(3):186-7.
- Chambless DL, Gillis MM. Cognitive therapy of anxiety disorders. *J Consult Clin Psychol* 1993;61(2):248-60.
- Charney DS, Woods SW. Benzodiazepine treatment of panic disorder: a comparison of alprazolam and lorazepam. *J Clin Psychiatry* 1989;50(11):418-23.
- Charney DS, Woods SW, Goodman WK, et al. Drug treatment of panic disorder: the comparative efficacy of imipramine, alprazolam, and trazodone. *J Clin Psychiatry* 1986;47(12):580-6.
- Chen YP, Ehlers A, Clark DM, Mansell W. Patients with generalized social phobia direct their attention away from faces. *Behav Res Ther* 2002;40(6):677-87.
- Christensen MC, Loft H, Florea I, McIntyre RS. Efficacy of vortioxetine in working patients with generalized anxiety disorder. *CNS Spectr* 2019;24(2):249-257.
- Ciucu AM, Berger T, Crisan LG, Miclea M. Internet-based treatment for panic disorder: A three-arm randomized controlled trial comparing guided (via real-time video sessions) with unguided self-help treatment and a waitlist control. PAXPD study results. *J Anxiety Disord* 2018;56:43-55.
- Clark D. Cognitive therapy for panic disorder. In: Wolfe B, Maser J, eds. *Treatment of panic disorder. A consensus development conference*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994:121-132.
- Clark D, Ehlers, A., ed. *Soziale Phobie: Eine kognitive Perspektive*. Göttingen: Hogrefe, 2002. (Fydrich T, Stangier, U., ed. *Soziale Phobie und soziale Angststörung*;
- Clark DA, Beck AT, Alford A. *Scientific foundations of cognitive theory and therapy of depression*. New York: Wiley, 1999a.
- Clark DM, Ehlers A, Hackmann A, et al. Cognitive therapy versus exposure and applied relaxation in social phobia: A randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2006;74(3):568-78.
- Clark DM, Ehlers A, McManus F, et al. Cognitive therapy versus fluoxetine in generalized social phobia: a randomized placebo-controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2003;71(6):1058-67.
- Clark DM, McManus F. Information processing in social phobia. *Biol Psychiatry* 2002;51(1):92-100.
- Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A, Middleton H, Anastasiades P, Gelder M. A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry* 1994;164(6):759-69.
- Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A, Wells A, Ludgate J, Gelder M. Brief cognitive therapy for panic disorder: A randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1999b;67(4):583-589.
- Clarkin JF, Levy KN. The influence of client variables on psychotherapy. In: Lambert MJ, ed. *Bergin and Garfield's Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*. New York: John Wiley & Sons, 2004:194-226.
- Clum GA, Clum GA, Surls R. A meta-analysis of treatments for panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 1993;61(2):317-26.
- CNCPS. Drug treatment of panic disorder. Comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo. Cross-National Collaborative Panic Study, Second Phase Investigators. *Br J Psychiatry* 1992;160:191-202; discussion 202-5.
- Cohen J. The statistical power of abnormal-social psychological research. A review. *Journal of Abnormal and Social Psychology* 1962;65:145-53.
- Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York: Erlbaum, 1988.
- Cohen SD, Monteiro W, Marks IM. Two-year follow-up of agoraphobics after exposure and imipramine. *Br J Psychiatry* 1984;144(3):276-81.
- Cohn JB, Wilcox CS. Long-term comparison of alprazolam, lorazepam and placebo in patients with an anxiety disorder. *Pharmacotherapy* 1984;4(2):93-8.
- Constantino MJ, Romano FM, Coyne AE, Westra HA, Antony MM. Client interpersonal impacts as mediators of long-term outcome in cognitive-behavioral therapy integrated with motivational interviewing for generalized anxiety disorder. *Psychother Res* 2018;28(6):861-872.
- Côté G, Gauthier J, Laberge B, Cormier H. Reduced therapist contact in the cognitive behavioral treatment of panic disorder. *Behavior Therapy* 1994;25:123-145.
- Cottraux J, Note I, Albuissou E, et al. Cognitive behavior therapy versus supportive therapy in social phobia: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2000;69(3):137-46.
- Cottraux J, Note ID, Cungi C, et al. A controlled study of cognitive behaviour therapy with buspirone or placebo in panic disorder with agoraphobia. *Br J Psychiatry* 1995;167(5):635-41.
- Covin R, Ouimet AJ, Seeds PM, Dozois DJ. A meta-analysis of CBT for pathological worry among clients with GAD. *J Anxiety Disord* 2008;22(1):108-16.

- Cowley DS, Flick SN, Roy-Byrne PP. Long-term course and outcome in panic disorder: a naturalistic follow-up study. *Anxiety* 1996;2(1):13-21.
- Cowley DS, Ha EH, Roy-Byrne PP. Determinants of pharmacologic treatment failure in panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58(12):555-61; quiz 562-3.
- Craig DP, Osborne C. Risk of seizures with antidepressants: what is the evidence? *Drug Ther Bull* 2020;58(9):137-140.
- Craske MG, Maidenberg E, Bystritsky A. Brief cognitive-behavioral versus nondirective therapy for panic disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1995;26(2):113-20.
- Craske MG, Niles AN, Burklund LJ, et al. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy and acceptance and commitment therapy for social phobia: outcomes and moderators. *J Consult Clin Psychol* 2014;82(6):1034-48.
- Craske MG, Rowe M, Lewin M, Noriega-Dimitri R. Interoceptive exposure versus breathing retraining within cognitive-behavioural therapy for panic disorder with agoraphobia. *Br J Clin Psychol* 1997;36 (Pt 1)(Pt 1):85-99.
- Craske MG, Street L, Barlow DH. Instructions to focus upon or distract from internal cues during exposure treatment of agoraphobic avoidance. *Behav Res Ther* 1989;27(6):663-72.
- Crisp AH, Gelder MG, Rix S, Meltzer HI, Rowlands OJ. Stigmatisation of people with mental illnesses. *Br J Psychiatry* 2000;177:4-7.
- Crits-Christoph P, Connolly MB, Azarian K, Crits-Christoph K, Shappell S. An open trial of brief supportive-expressive psychotherapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training* 1996;33(3):418-430.
- Crits-Christoph P, Gibbons MBC, Narducci J, Schamberger M, Gallop R. Interpersonal problems and the outcome of interpersonally oriented psychodynamic treatment of GAD. *Psychotherapy* 2005;42(2):211-224.
- Cuijpers P, Smit F, Bohlmeijer E, Hollon SD, Andersson G. Efficacy of cognitive-behavioural therapy and other psychological treatments for adult depression: meta-analytic study of publication bias. *Br J Psychiatry* 2010;196(3):173-8.
- Curtis GC, Massana J, Udina C, Ayuso JL, Cassano GB, Perugi G. Maintenance drug therapy of panic disorder. *J Psychiatr Res* 1993;27 Suppl 1:127-42.
- Dagö J, Asplund RP, Bsenko HA, et al. Cognitive behavior therapy versus interpersonal psychotherapy for social anxiety disorder delivered via smartphone and computer: a randomized controlled trial. *J Anxiety Disord* 2014;28(4):410-7.
- Dahlin M, Andersson G, Magnusson K, et al. Internet-delivered acceptance-based behaviour therapy for generalized anxiety disorder: A randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2016;77:86-95.
- Dannon PN, Gon-Usishkin M, Gelbert A, Lowengrub K, Grunhaus L. Cognitive behavioral group therapy in panic disorder patients: the efficacy of CBGT versus drug treatment. *Ann Clin Psychiatry* 2004;16(1):41-6.
- Darcis T, Ferreri M, Natens J, Burtin B, Deram P. A multicentre double-blind placebo-controlled study investigating the anxiolytic efficacy of hydroxyzine in patients with generalized anxiety. *Hum Psychopharmacol* 1995;10(3):181-187.
- Daum KW. Selbsthilfegruppen. Eine empirische Untersuchung von Gesprächs-Selbsthilfegruppen. Rehburg-Loccum: Psychiatrie-Verlag, 1984.
- David D, Giron A, Mellman TA. Panic-phobic patients and developmental trauma. *J Clin Psychiatry* 1995;56(3):113-7.
- Davidson J, Allgulander C, Pollack MH, et al. Efficacy and tolerability of duloxetine in elderly patients with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Hum Psychopharmacol* 2008a;23(6):519-26.
- Davidson J, Yaryura-Tobias J, DuPont R, et al. Fluvoxamine-controlled release formulation for the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004a;24(2):118-25.
- Davidson JR, Bose A, Korotzer A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depress Anxiety* 2004b;19(4):234-40.
- Davidson JR, DuPont RL, Hedges D, Haskins JT. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60(8):528-35.
- Davidson JR, Foa EB, Huppert JD, et al. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 2004c;61(10):1005-13.

- Davidson JR, Hughes DL, George LK, Blazer DG. The epidemiology of social phobia: findings from the Duke Epidemiological Catchment Area Study. *Psychol Med* 1993a;23(3):709-18.
- Davidson JR, Potts N, Richichi E, et al. Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *J Clin Psychopharmacol* 1993b;13(6):423-8.
- Davidson JR, Wittchen HU, Llorca PM, et al. Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: a double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008b;18(9):673-81.
- Davies J, Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? *Addict Behav* 2019;97:111-121.
- de Beurs E, Garssen B, Buikhuisen M, Lange A, van Balkom A, Van Dyck R. Continuous monitoring of panic. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90(1):38-45.
- de Beurs E, van Balkom AJ, Lange A, Koele P, van Dyck R. Treatment of panic disorder with agoraphobia: comparison of fluvoxamine, placebo, and psychological panic management combined with exposure and of exposure in vivo alone. *Am J Psychiatry* 1995;152(5):683-91.
- de Jongh A, Muris P, ter Horst G, van Zuuren F, Schoenmakers N, Makkes P. One-session cognitive treatment of dental phobia: preparing dental phobics for treatment by restructuring negative cognitions. *Behav Res Ther* 1995;33(8):947-54.
- De Ruiter C, Rijken H, Garssen B, Kraaimaat F. Breathing Retraining, Exposure and a Combination of Both, in the Treatment of Panic Disorder with Agoraphobia. *Behaviour Research and Therapy* 1989;27(6):647-655.
- Deacon B, Lickel J, Abramowitz JS. Medical utilization across the anxiety disorders. *J Anxiety Disord* 2008;22(2):344-50.
- DEGAM. Hausärztliche Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Angst. Praxisempfehlung. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V., 2016:
- Den Boer JA, Westenberg HG. Effect of a serotonin and noradrenaline uptake inhibitor in panic disorder; a double-blind comparative study with fluvoxamine and maprotiline. *Int Clin Psychopharmacol* 1988;3(1):59-74.
- Den Boer JA, Westenberg HG. Serotonin function in panic disorder: a double blind placebo controlled study with fluvoxamine and ritanserin. *Psychopharmacology (Berl)* 1990;102(1):85-94.
- den Boer PC, Wiersma D, Van den Bosch RJ. Why is self-help neglected in the treatment of emotional disorders? A meta-analysis. *Psychol Med* 2004;34(6):959-71.
- Dengler W, Selbmann H-K. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Angsterkrankungen. Heidelberg: Steinkopff, 2000.
- Deppermann S, Vennewald N, Diemer J, et al. Neurobiological and clinical effects of fNIRS-controlled rTMS in patients with panic disorder/agoraphobia during cognitive-behavioural therapy. *Neuroimage Clin* 2017;16:668-677.
- Deppermann S, Vennewald N, Diemer J, et al. Does rTMS alter neurocognitive functioning in patients with panic disorder/agoraphobia? An fNIRS-based investigation of prefrontal activation during a cognitive task and its modulation via sham-controlled rTMS. *Biomed Res Int* 2014;2014:542526.
- Desnoyers AJ, Kocovski NL, Fleming JE, Antony MM. Self-focused attention and safety behaviors across group therapies for social anxiety disorder. *Anxiety Stress Coping* 2017;30(4):441-455.
- Di Nicola M, Martinotti G, Tedeschi D, et al. Pregabalin in outpatient detoxification of subjects with mild-to-moderate alcohol withdrawal syndrome. *Hum Psychopharmacol* 2010;25(3):268-75.
- Diefenbach GJ, Assaf M, Goethe JW, Gueorguieva R, Tolin DF. Improvements in emotion regulation following repetitive transcranial magnetic stimulation for generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord* 2016;43:1-7.
- Dilkov D, Hawken ER, Kaludiev E, Milev R. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsal lateral prefrontal cortex in the treatment of generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind sham controlled clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;78:61-65.
- DIMDI. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM). www.dimdi.de (Zugriff am 6.3.2014). 2013:
- Doering S, Ohlmeier MC, de Jongh A, Hofmann A, Bisping V. Efficacy of a trauma-focused treatment approach for dental phobia: a randomized clinical trial. *Eur J Oral Sci* 2013;121(6):584-93.
- Domschke K, Deckert J. Genetik der Angsterkrankungen. Stand der klinischen und molekularen Forschung. *Nervenarzt* 2007;78(7):825-33.

- Domschke K, Tidow N, Kuithan H, et al. Monoamine oxidase A gene DNA hypomethylation - a risk factor for panic disorder? *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15(9):1217-28.
- Donald J, Abbott MJ, Smith E. Comparison of attention training and cognitive therapy in the treatment of social phobia: a preliminary investigation. *Behav Cogn Psychother* 2014;42(1):74-91.
- Donovan MR, Glue P, Kolluri S, Emir B. Comparative efficacy of antidepressants in preventing relapse in anxiety disorders - a meta-analysis. *J Affect Disord* 2010;123(1-3):9-16.
- Doshi P, Dickersin K, Healy D, Vedula SS, Jefferson T. Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings. *BMJ* 2013;346:f2865.
- Driot D, Chicoulaa B, Jouanjus E, Dupouy J, Oustric S, Lapeyre-Mestre M. Pregabalin use disorder and secondary nicotine dependence in a woman with no substance abuse history. *Therapie* 2016;71(6):575-578.
- 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(1):46-58.
- Dugas MJ, Ladouceur R, Leger E, et al. Group cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder: treatment outcome and long-term follow-up. *J Consult Clin Psychol* 2003;71(4):821-5.
- Dunner DL, Ishiki D, Avery DH, Wilson LG, Hyde TS. Effect of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorder: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 1986;47(9):458-60.
- DuPont RL, Rice DP, Miller LS, Shiraki SS, Rowland CR, Harwood HJ. Economic costs of anxiety disorders. *Anxiety* 1996;2(4):167-72.
- Durgam S, Gommoll C, Forero G, et al. Efficacy and Safety of Vilazodone in Patients With Generalized Anxiety Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Flexible-Dose Trial. *J Clin Psychiatry* 2016;77(12):1687-1694.
- Durham RC, Chambers JA, Power KG, et al. Long-term outcome of cognitive behaviour therapy clinical trials in central Scotland. *Health Technol Assess* 2005;9(42):1-174.
- Durham RC, Fisher PL, Treliving LR, Hau CM, Richard K, Steward JB. Psychotherapy and anxiety management training for generalized anxiety disorder: Symptom change, medication usage and attitudes to treatment. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 1999;27(1):19-35.
- Durham RC, Murphy T, Allan T, Richard K, Treliving LR, Fenton GW. Cognitive therapy, analytic psychotherapy and anxiety management training for generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 1994;165(3):315-23.
- Dyukova GM, Shepeleva IP, Vorob'eva OV. Treatment of negative crises (panic attacks). *Neurosci Behav Physiol* 1992;22(4):343-5.
- Eccles M, Mason J. How to develop cost-conscious guidelines. *Health Technol Assess* 2001;5(16):1-69.
- Eichenberg C, Dorniak J, Fischer G. [Sexuell assaults in therapeutic relationships: risk factors, consequences and legal steps]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2009;59(9-10):337-44.
- Elie R, Lamontagne Y. Alprazolam and diazepam in the treatment of generalized anxiety. *J Clin Psychopharmacol* 1984;4(3):125-9.
- Emdin CA, Oduyayo A, Wong CX, Tran J, Hsiao AJ, Hunn BH. Meta-Analysis of Anxiety as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol* 2016;118(4):511-9.
- Emmelkamp PM, Krijn M, Hulsbosch AM, de Vries S, Schuemie MJ, van der Mast CA. Virtual reality treatment versus exposure in vivo: a comparative evaluation in acrophobia. *Behav Res Ther* 2002;40(5):509-16.
- Emslie G, Judge R. Tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors: use during pregnancy, in children/adolescents and in the elderly. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:26-34.
- Engelhardt HD. Was Selbsthilfe leistet. Ökonomische Wirkungen und sozialpolitische Bewertung. Freiburg: Lambertus, 1995:
- Enkelmann R. Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1991;105(3):428-32.
- Enkling N, Jöhren HP, Bürklein S, et al. S3-Leitlinie Zahnbehandlungsangst beim Erwachsenen. Arbeitskreis Psychologie und Psychosomatik in der DGZMK (AKPP), Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) - Langversion. 2019:
- Erhardt A, Czibere L, Roeske D, et al. TMEM132D, a new candidate for anxiety phenotypes: evidence from human and mouse studies. *Mol Psychiatry* 2011;16(6):647-63.
- Erickson DH, Janeck AS, Tallman K. A cognitive-behavioral group for patients with various anxiety disorders. *Psychiatr Serv* 2007;58(9):1205-11.
- Ericson A, Kallen B, Wiholm BE. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1999;55(7):503-508.

- Fahy TJ, O'Rourke D, Brophy J, Schazmann W, Sciascia S. The Galway Study of Panic Disorder. I: Clomipramine and lofepramine in DSM III-R panic disorder: a placebo controlled trial. *J Affect Disord* 1992;25(1):63-75.
- Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005;6(3):132-91.
- Faller H, Rudolf G. The relevance of the working alliance for diagnosis and treatment selection in psychotherapy patients. *Zeitschrift Fur Psychosomatische Medizin Und Psychoanalyse* 1998;44(1):54-71.
- Fancourt D, Finn S. What is the evidence on the role of the arts in improving health and well-being? A scoping review. Health evidence network synthesis report 67. World Health Organization. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2019.
- Faravelli C. Life events preceding the onset of panic disorder. *J Affect Disord* 1985;9(1):103-5.
- Faravelli C, Panichi C, Pallanti S, Paterniti S, Grecu LM, Rivelli S. Perception of early parenting in panic and agoraphobia. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84(1):6-8.
- Faravelli C, Webb T, Ambonetti A, Fonnesu F, Sessarego A. Prevalence of traumatic early life events in 31 agoraphobic patients with panic attacks. *Am J Psychiatry* 1985;142(12):1493-4.
- Fava GA, Benasi G, Cosci F. The potential role of iatrogenic comorbidity in the interaction between pharmacotherapy and psychotherapy in anxiety disorders. *Verhaltenstherapie* 2017;27(4):265-270.
- Fava GA, Cosci F. Understanding and Managing Withdrawal Syndromes After Discontinuation of Antidepressant Drugs. *J Clin Psychiatry* 2019;80(6).
- Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, et al. Long-term outcome of panic disorder with agoraphobia treated by exposure. *Psychol Med* 2001;31(5):891-8.
- Fedoroff IC, Taylor S. Psychological and pharmacological treatments of social phobia: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(3):311-24.
- Feighner JP, Merideth CH, Hendrickson GA. A double-blind comparison of buspirone and diazepam in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1982;43(12 Pt 2):103-8.
- Feltner D, Wittchen HU, Kavoussi R, Brock J, Baldinetti F, Pande AC. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23(1):18-28.
- Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(3):240-9.
- Feltner DE, Liu-Dumaw M, Schweizer E, Bielski R. Efficacy of pregabalin in generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26(4):213-20.
- Ferguson JM, Khan A, Mangano R, Entsuaeh R, Tzanis E. Relapse prevention of panic disorder in adult outpatient responders to treatment with venlafaxine extended release. *J Clin Psychiatry* 2007;68(1):58-68.
- Fernandez A, Haro JM, Martinez-Alonso M, et al. Treatment adequacy for anxiety and depressive disorders in six European countries. *Br J Psychiatry* 2007;190:172-3.
- Ferreri M, Hantouche EG, Billardon M. Interêt de l'hydroxyzine dans le trouble anxiété généralisée: étude contrôle en double aveugle versus placebo. *Encéphale* 1994;20(6):785-91.
- Ferrero A, Piero A, Fassina S, et al. A 12-month comparison of brief psychodynamic psychotherapy and pharmacotherapy treatment in subjects with generalised anxiety disorders in a community setting. *Eur Psychiatry* 2007;22(8):530-9.
- Feske U, Goldstein AJ. Eye movement desensitization and reprocessing treatment for panic disorder: a controlled outcome and partial dismantling study. *J Consult Clin Psychol* 1997;65(6):1026-35.
- Filippetto FA, Zipp CP, Coren JS. Potential for pregabalin abuse or diversion after past drug-seeking behavior. *J Am Osteopath Assoc* 2010;110(10):605-7.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV). Washington, D.C.: American Psychiatric Press, Inc., 1996.
- Flick SN, Roy-Byrne PP, Cowley DS, Shores MM, Dunner DL. DSM-III-R personality disorders in a mood and anxiety disorders clinic: prevalence, comorbidity, and clinical correlates. *J Affect Disord* 1993;27(2):71-9.
- Fonseca D'El Rey GJFD, Lacavaz JPL, Cejkinski A, Mello SL. Cognitive-behavioral group treatment in social phobia: 12-week outcome. *Revista De Psiquiatria Clinica* 2008;35(2):79-83.

- Fontaine R, Annable L, Chouinard G, Ogilvie RI. Bromazepam and diazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 1983;3(2):80-7.
- Fontaine R, Mercier P, Beaudry P, Annable L, Chouinard G. Bromazepam and lorazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *Acta Psychiatr Scand* 1986;74(5):451-8.
- Fraser J, Kirkby KC, Daniels B, Gilroy L, Montgomery IM. Three versus six sessions of computer-aided vicarious exposure treatment for spider phobia. *Behaviour Change* 2001;18(4):213-223.
- Freedland KE, Mohr DC, Davidson KW, Schwartz JE. Usual and unusual care: existing practice control groups in randomized controlled trials of behavioral interventions. *Psychosom Med* 2011;73(4):323-35.
- Freeman D, Haselton P, Freeman J, et al. Automated psychological therapy using immersive virtual reality for treatment of fear of heights: a single-blind, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2018;5(8):625-632.
- Freire RC, Amrein R, Mochcovitch MD, et al. A 6-Year Posttreatment Follow-up of Panic Disorder Patients: Treatment With Clonazepam Predicts Lower Recurrence Than Treatment With Paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37(4):429-434.
- Fresquet A, Sust M, Lloret A, et al. Efficacy and safety of lesopitron in outpatients with generalized anxiety disorder. *Ann Pharmacother* 2000;34(2):147-53.
- Furmark T, Appel L, Michelgard A, et al. Cerebral blood flow changes after treatment of social phobia with the neurokinin-1 antagonist GR205171, citalopram, or placebo. *Biol Psychiatry* 2005;58(2):132-42.
- Furmark T, Carlbring P, Hedman E, et al. Guided and unguided self-help for social anxiety disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2009;195(5):440-7.
- Furukawa TA, Noma H, Caldwell DM, et al. Waiting list may be a nocebo condition in psychotherapy trials: a contribution from network meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130(3):181-92.
- Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review. *Br J Psychiatry* 2006;188:305-12.
- Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia (Review). New York: John Wiley & Sons, Ltd., 2009. The Cochrane Library;
- Gahr M, Franke B, Freudenmann RW, Kolle MA, Schonfeldt-Lecuona C. Concerns about pregabalin: further experience with its potential of causing addictive behaviors. *J Addict Med* 2013a;7(2):147-9.
- Gahr M, Freudenmann RW, Hiemke C, Kolle MA, Schonfeldt-Lecuona C. Pregabalin abuse and dependence in Germany: results from a database query. *Eur J Clin Pharmacol* 2013b;69(6):1335-42.
- Garcia-Palacios A, Botella C, Hoffman H, Fabregat S. Comparing acceptance and refusal rates of virtual reality exposure vs. in vivo exposure by patients with specific phobias. *Cyberpsychol Behav* 2007;10(5):722-4.
- Garcia-Palacios A, Hoffman H, Carlin A, Furness TA, Botella C. Virtual reality in the treatment of spider phobia: a controlled study. *Behav Res Ther* 2002;40(9):983-993.
- Gaudlitz K, Plag J, Dimeo F, Strohle A. Aerobic exercise training facilitates the effectiveness of cognitive behavioral therapy in panic disorder. *Depress Anxiety* 2015;32(3):221-8.
- Geiser F, Kleiman A, Albus C, Conrad R. [Anxiety disorders]. *Internist (Berl)* 2012;53(11):1289-90, 1292-5.
- Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283(23):3082-8.
- Gelernter CS, Uhde TW, Cimbolic P, et al. Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(10):938-45.
- Gensichen J, Hiller TS, Breitbart J, et al. Panic Disorder in Primary Care. *Dtsch Arztebl Int* 2019;116(10):159-166.
- Gentil V, Lotufo-Neto F, Andrade L, et al. Clomipramine, a better reference drug for panic/agoraphobia. I. Effectiveness comparison with imipramine. *J Psychopharmacol* 1993;7(4):316-24.
- Gentile S. Pregnancy exposure to serotonin reuptake inhibitors and the risk of spontaneous abortions. *CNS Spectr* 2008;13(11):960-6.
- Gentile S, Galbally M. Prenatal exposure to antidepressant medications and neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *J Affect Disord* 2011;128(1-2):1-9.
- Gerber AJ, Kocsis JH, Milrod BL, et al. A quality-based review of randomized controlled trials of psychodynamic psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2011;168(1):19-28.

- Gershkovich M, Herbert JD, Forman EM, Schumacher LM, Fischer LE. Internet-Delivered Acceptance-Based Cognitive-Behavioral Intervention for Social Anxiety Disorder With and Without Therapist Support: A Randomized Trial. *Behav Modif* 2017;41(5):583-608.
- Gilroy LJ, Kirkby KC, Daniels BA, Menzies RG, Montgomery IM. Controlled comparison of computer-aided vicarious exposure versus live exposure in the treatment of spider phobia. *Behavior Therapy* 2001;31(4):733-744.
- GIN. Guidelines International Network. 2012:
- Gingnell M, Frick A, Engman J, et al. Combining escitalopram and cognitive-behavioural therapy for social anxiety disorder: randomised controlled fMRI trial. *Br J Psychiatry* 2016;209(3):229-35.
- Gladso JA, Rapaport MH, McKinney R, et al. Absence of neuropsychologic deficits in patients receiving long-term treatment with alprazolam-XR for panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(2):131-8.
- Gloster AT, Hauke C, Hofler M, et al. Long-term stability of cognitive behavioral therapy effects for panic disorder with agoraphobia: a two-year follow-up study. *Behav Res Ther* 2013;51(12):830-9.
- Gloster AT, Sonntag R, Hoyer J, et al. Treating Treatment-Resistant Patients with Panic Disorder and Agoraphobia Using Psychotherapy: A Randomized Controlled Switching Trial. *Psychother Psychosom* 2015;84(2):100-109.
- Gloster AT, Wittchen HU, Einsle F, et al. Psychological treatment for panic disorder with agoraphobia: A randomized controlled trial to examine the role of therapist-guided exposure in situ in CBT. *J Consult Clin Psychol* 2011;79(3):406-20.
- Goddard AW, Brouette T, Almai A, Jetty P, Woods SW, Charney D. Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(7):681-6.
- Goddard AW, Mahmud W, Medlock C, Shin YW, Shekhar A. A controlled trial of quetiapine XR coadministration treatment of SSRI-resistant panic disorder. *Ann Gen Psychiatry* 2015;14:26.
- Goldberg HL, Finnerty R. Comparison of buspirone in two separate studies. *J Clin Psychiatry* 1982;43(12 Pt 2):87-91.
- Goldin PR, Morrison A, Jazaieri H, Brozovich F, Heimberg R, Gross JJ. Group CBT versus MBSR for social anxiety disorder: A randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2016;84(5):427-37.
- Goldin PR, Ziv M, Jazaieri H, Hahn K, Heimberg R, Gross JJ. Impact of cognitive behavioral therapy for social anxiety disorder on the neural dynamics of cognitive reappraisal of negative self-beliefs: randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70(10):1048-56.
- Goldstein AJ, de Beurs E, Chambless DL, Wilson KA. EMDR for panic disorder with agoraphobia: comparison with waiting list and credible attention-placebo control conditions. *J Consult Clin Psychol* 2000;68(6):947-56.
- Goldstein DJ, Sundell K. A review of the safety of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental* 1999;14(5):319-324.
- Gommoll C, Durgam S, Mathews M, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose phase III study of vilazodone in patients with generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2015a;32(6):451-9.
- Gommoll C, Forero G, Mathews M, et al. Vilazodone in patients with generalized anxiety disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose study. *Int Clin Psychopharmacol* 2015b;30(6):297-306.
- Goodman WK, Bose A, Wang Q. Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: pooled results from double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord* 2005;87(2-3):161-7.
- Gorska N, Slupski J, Cubala WJ, Wiglusz MS, Galuszko-Wegielnik M. Antidepressants in epilepsy. *Neurol Neurochir Pol* 2018;52(6):657-661.
- Gould RA, Buckminster S, Pollack MH, Otto MW, Yap L. Cognitive-behavioral and pharmacological treatment for social phobia: A meta-analysis. *Clinical Psychology-Science and Practice* 1997;4(4):291-306.
- Gould RA, Clum GA. Self-Help Plus Minimal Therapist Contact in the Treatment of Panic Disorder - a Replication and Extension. *Behavior Therapy* 1995;26(3):533-546.
- Gould RA, Clum GA, Shapiro D. The Use of Bibliotherapy in the Treatment of Panic - a Preliminary Investigation. *Behavior Therapy* 1993;24(2):241-252.
- Gould RA, Otto MW, Pollack MH. A meta-analysis of treatment outcome for panic disorder. *Clinical Psychology Review* 1995;15(8):819-844.

- Greist JH, Liu-Dumaw M, Schweizer E, Feltner D. Efficacy of pregabalin in preventing relapse in patients with generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 26-week study. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26(5):243-51.
- Grosshans M, Mutschler J, Hermann D, et al. Pregabalin abuse, dependence, and withdrawal: a case report. *Am J Psychiatry* 2010;167(7):869.
- Gruber K, Moran PJ, Roth WT, Taylor CB. Computer-assisted cognitive behavioral group therapy for social phobia. *Behavior Therapy* 2001;32(1):155-165.
- Guastella AJ, Dadds MR, Lovibond PF, Mitchell P, Richardson R. A randomized controlled trial of the effect of D-cycloserine on exposure therapy for spider fear. *J Psychiatr Res* 2007;41(6):466-71.
- Guastella AJ, Howard AL, Dadds MR, Mitchell P, Carson DS. A randomized controlled trial of intranasal oxytocin as an adjunct to exposure therapy for social anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(6):917-23.
- Guastella AJ, Richardson R, Lovibond PF, et al. A randomized controlled trial of D-cycloserine enhancement of exposure therapy for social anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63(6):544-9.
- Guglielmo R, Martinotti G, Clerici M, Janiri L. Pregabalin for alcohol dependence: a critical review of the literature. *Adv Ther* 2012;29(11):947-57.
- Gujjar KR, van Wijk A, Kumar R, de Jongh A. Efficacy of virtual reality exposure therapy for the treatment of dental phobia in adults: A randomized controlled trial. *J Anxiety Disord* 2019;62:100-108.
- Gujjar KR, van Wijk A, Sharma R, de Jongh A. Virtual Reality Exposure Therapy for the Treatment of Dental Phobia: A Controlled Feasibility Study. *Behav Cogn Psychother* 2018;46(3):367-373.
- 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* 2006;40(1):9-19.
- Hackett D, Haudiquet V, Salinas E. A method for controlling for a high placebo response rate in a comparison of venlafaxine XR and diazepam in the short-term treatment of patients with generalised anxiety disorder. *Eur Psychiatry* 2003;18(4):182-7.
- Hadley SJ, Mandel FS, Schweizer E. Switching from long-term benzodiazepine therapy to pregabalin in patients with generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol* 2012;26(4):461-70.
- Hahlweg K, Baucom D. *Partnerschaft und psychische Störung*. Göttingen: Hogrefe, 2008.
- Halaby A, Kassm SA, Naja WJ. Pregabalin dependence: a case report. *Curr Drug Saf* 2015;10(2):184-6.
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32(1):50-5.
- Hamm A. *Spezifische Phobien*. Göttingen: Hogrefe, 2006.
- Hammarstrand G, Berggren U, Hakeberg M. Psychophysiological therapy vs. hypnotherapy in the treatment of patients with dental phobia. *Eur J Oral Sci* 1995;103(6):399-404.
- 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(3):170-9.
- Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders - A meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* 1997;170:205-228.
- Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M, et al. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22(3):167-74.
- Hartmann S. *Die Behandlung psychischer Störungen. Wirksamkeit und Zufriedenheit aus Sicht der Patienten. Die Replikation der „consumer report study“ für Deutschland*. G. Gießen: Psychosozial-Verlag, 2006.
- Haselbacher A, Wiltink J, Beutel ME, Leichsenring F, Salzer S. *Soziale Phobie. Psychodynamische Therapie. Praxis der psychodynamischen Psychotherapie - analytische und tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie*. Göttingen Hogrefe, 2015.
- Haug TT, Blomhoff S, Hellstrom K, et al. Exposure therapy and sertraline in social phobia: I-year follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;182:312-8.
- Hayes-Skelton SA, Roemer L, Orsillo SM. A randomized clinical trial comparing an acceptance-based behavior therapy to applied relaxation for generalized anxiety disorder. *J Consult Clin Psychol* 2013;81(5):761-73.
- Heading K, Kirkby KC, Martin F, Daniels BA, Gilroy LJ, Menzies RG. Controlled comparison of single-session treatments for spider phobia: Live graded exposure alone versus computer-aided vicarious exposure. *Behaviour Change* 2001;18(2):103-113.

- 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(1):102-11.
- Hedman E, Andersson G, Ljotsson B, et al. Internet-based cognitive behavior therapy vs. cognitive behavioral group therapy for social anxiety disorder: a randomized controlled non-inferiority trial. *PLoS One* 2011;6(3):e18001.
- Hegerl U, Allgaier AK, Henkel V, Mergl R. Can effects of antidepressants in patients with mild depression be considered as clinically significant? *J Affect Disord* 2011.
- Heide FJ, Borkovec TD. Relaxation-Induced Anxiety - Paradoxical Anxiety Enhancement Due to Relaxation Training. *J Consult Clin Psychol* 1983;51(2):171-182.
- Heide FJ, Borkovec TD. Relaxation-induced anxiety: mechanisms and theoretical implications. *Behav Res Ther* 1984;22(1):1-12.
- Heimberg RG, Dodge CS, Hope DA, Kennedy CR, Zollo LJ, Becker RE. Cognitive Behavioral Group Treatment for Social Phobia - Comparison with a Credible Placebo Control. *Cognitive Therapy and Research* 1990;14(1):1-23.
- Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, et al. Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(12):1133-41.
- Heimberg RG, Salzman DG, Holt CS, Blendell KA. Cognitive-Behavioral Group Treatment for Social Phobia - Effectiveness at 5-Year Follow-Up. *Cognitive Therapy and Research* 1993;17(4):325-339.
- Heinrichs N, Alpers GW, Gerlach AL. Evidenzbasierte Leitlinien zur Psychotherapie der Panikstörung mit und ohne Agoraphobie und der Agoraphobie ohne Panikstörung im Auftrag der Fachgruppe Klinische Psychologie und Psychotherapie in der Deutschen Gesellschaft für Psychologie (DGP). Göttingen: Hogrefe, 2009.
- Heinrichs N, Stangier U, Gerlach A, Willutzki U, Fydrich T. Evidenzbasierte Leitlinie zur Psychotherapie der Sozialen Angststörung. Göttingen: Hogrefe, 2010.
- Heldt E, Gus Manfro G, Kipper L, Blaya C, Isolan L, Otto MW. One-year follow-up of pharmacotherapy-resistant patients with panic disorder treated with cognitive-behavior therapy: Outcome and predictors of remission. *Behav Res Ther* 2005.
- Heldt E, Manfro GG, Kipper L, et al. Treating medication-resistant panic disorder: predictors and outcome of cognitive-behavior therapy in a Brazilian public hospital. *Psychother Psychosom* 2003;72(1):43-8.
- Hellstrom K, Ost LG. One-session therapist directed exposure vs two forms of manual directed self-exposure in the treatment of spider phobia. *Behav Res Ther* 1995;33(8):959-65.
- Hendriks GJ, Keijsers GPJ, Kampman M, et al. A randomized controlled study of paroxetine and cognitive-behavioural therapy for late-life panic disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2010;122(1):11-19.
- Henning M, Subic-Wrana C, Wiltink J, Beutel M. Anxiety Disorders in Patients With Somatic Diseases. *Psychosom Med* 2020;82(3):287-295.
- Henriksson MM, Isometsa ET, Kuoppasalmi KI, Heikkinen ME, Marttunen MJ, Lonnqvist JK. Panic disorder in completed suicide. *J Clin Psychiatry* 1996;57(7):275-81.
- Herman AI, Waters AJ, McKee SA, Sofuoglu M. Effects of pregabalin on smoking behavior, withdrawal symptoms, and cognitive performance in smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;220(3):611-7.
- Herring MP, Jacob ML, Suveg C, Dishman RK, O'Connor PJ. Feasibility of exercise training for the short-term treatment of generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2012;81(1):21-8.
- Hidalgo RB, Tupler LA, Davidson JR. An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol* 2007;21(8):864-72.
- Hirai M, Clum GA. A meta-analytic study of self-help interventions for anxiety problems. *Behav Ther* 2006;37(2):99-111.
- Hirschmann S, Dannon PN, Iancu I, Dolberg OT, Zohar J, Grunhaus L. Pindolol augmentation in patients with treatment-resistant panic disorder: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(5):556-9.
- Hoehn-Saric R, McLeod DR, Hipsley PA. Effect of fluvoxamine on panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13(5):321-6.
- Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD. Differential effects of alprazolam and imipramine in generalized anxiety disorder: somatic versus psychic symptoms. *J Clin Psychiatry* 1988;49(8):293-301.

- Hoertel N, Le Strat Y, Blanco C, Lavaud P, Dubertret C. Generalizability of clinical trial results for generalized anxiety disorder to community samples. *Depress Anxiety* 2012;29(7):614-20.
- Hoffart A, Due-Madsen J, Lande B, Gude T, Bille H, Torgersen S. Clomipramine in the treatment of agoraphobic inpatients resistant to behavioral therapy. *J Clin Psychiatry* 1993;54(12):481-7.
- Hoffart A, Martinsen EW. Exposure-Based Integrated Vs Pure Psychodynamic Treatment of Agoraphobic Inpatients. *Psychotherapy* 1990;27(2):210-218.
- Hoffmann SO. *Psychodynamische Therapie von Angststörungen. Einführung und Manual für die kurz- und mittelfristige Therapie.* Stuttgart: Schattauer, 2008.
- Hofmann SG. Cognitive mediation of treatment change in social phobia. *J Consult Clin Psychol* 2004;72(3):393-9.
- Hofmann SG, Alpers GW, Pauli P. Phenomenology of panic and phobic disorders. In: Antony MM, Stein MB, eds. *Oxford handbook of anxiety and related disorders.* New York, NY: Oxford University Press, 2009:34-46.
- Hofmann SG, Meuret AE, Smits JA, et al. Augmentation of exposure therapy with D-cycloserine for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(3):298-304.
- Hofmann SG, Smits JA. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2008;69(4):621-32.
- Hofmeijer-Sevink MK, Duits P, Rijkeboer MM, et al. No Effects of D-Cycloserine Enhancement in Exposure With Response Prevention Therapy in Panic Disorder With Agoraphobia: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37(5):531-539.
- Hoglend P, Amlø S, Marble A, et al. Analysis of the patient-therapist relationship in dynamic psychotherapy: an experimental study of transference interpretations. *Am J Psychiatry* 2006;163(10):1739-46.
- Hoglend P, Bogwald KP, Amlø S, et al. Transference interpretations in dynamic psychotherapy: do they really yield sustained effects? *Am J Psychiatry* 2008;165(6):763-71.
- Holzinger A, Floris F, Schomerus G, Carta MG, Angermeyer MC. Gender differences in public beliefs and attitudes about mental disorder in western countries: a systematic review of population studies. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2012;21(1):73-85.
- Hope DA, Heimberg RG, Bruch MA. Dismantling cognitive-behavioral group therapy for social phobia. *Behav Res Ther* 1995;33(6):637-50.
- Horenstein A, Heimberg RG. Anxiety disorders and healthcare utilization: A systematic review. *Clinical Psychology Review* 2020:101894.
- Horesh N, Amir M, Kedem P, Goldberger Y, Kotler M. Life events in childhood, adolescence and adulthood and the relationship to panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96(5):373-8.
- Horst F, Den Oudsten B, Zijlstra W, de Jongh A, Lobbestael J, De Vries J. Cognitive Behavioral Therapy vs. Eye Movement Desensitization and Reprocessing for Treating Panic Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Front Psychol* 2017;8:1409.
- Horst F, Oudsten BD, Zijlstra W, de Jongh A, Lobbestael J, De Vries J. Response: Commentary: Cognitive Behavioral Therapy vs. Eye Movement Desensitization and Reprocessing for Treating Panic Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Front Psychol* 2018;9:2045.
- Horvath AO, Symonds BD. Relation between Working Alliance and Outcome in Psychotherapy - a Metaanalysis. *Journal of Counseling Psychology* 1991;38(2):139-149.
- Hovland A, Nordhus IH, Sjobo T, et al. Comparing Physical Exercise in Groups to Group Cognitive Behaviour Therapy for the Treatment of Panic Disorder in a Randomized Controlled Trial. *Behav Cogn Psychother* 2012:1-25.
- Howard KI, Kopta SM, Krause MS, Orlinsky DE. The dose-effect relationship in psychotherapy. *Am Psychol* 1986;41(2):159-64.
- Hoyer J, Beesdo K, Gloster AT, Runge J, Hofler M, Becker ES. Worry exposure versus applied relaxation in the treatment of generalized anxiety disorder. *Psychother Psychosom* 2009;78(2):106-15.
- Hoyer J, Colic J, Pittig A, et al. Manualized cognitive therapy versus cognitive-behavioral treatment-as-usual for social anxiety disorder in routine practice: A cluster-randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2017;95:87-98.
- Hrobjartsson A, Thomsen AS, Emanuelsson F, et al. Observer bias in randomized clinical trials with measurement scale outcomes: a systematic review of trials with both blinded and nonblinded assessors. *CMAJ* 2013;185(4):E201-11.

- Huang X, Li C, Li WH, et al. Clinical evaluation of the efficacy and safety of tandospirone versus sertraline monotherapy for social anxiety disorder: a randomized open-label trial. *Hum Psychopharmacol* 2013;28(6):594-9.
- Hui C, Zhihui Y. Group cognitive behavioral therapy targeting intolerance of uncertainty: a randomized trial for older Chinese adults with generalized anxiety disorder. *Aging Ment Health* 2017;21(12):1294-1302.
- Hunger C, Hilzinger R, Klewinghaus L, et al. Comparing Cognitive Behavioral Therapy and Systemic Therapy for Social Anxiety Disorder: Randomized Controlled Pilot Trial (SOPHO-CBT/ST). *Fam Process* 2020;59(4):1389-1406.
- Hunot V, Churchill R, Silva de Lima M, Teixeira V. Psychological therapies for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD001848.
- Hunt C, Andrews G. Long-term outcome of panic disorder and social phobia. *J Anxiety Disord* 1998;12(4):395-406.
- Hunt M, Bylsma L, Brock J, et al. The role of imagery in the maintenance and treatment of snake fear. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2006;37(4):283-98.
- Hussain MZ, Waheed W, Hussain S. Intravenous quetiapine abuse. *Am J Psychiatry* 2005;162(9):1755-6.
- Imai H, Tajika A, Chen P, Pompoli A, Furukawa TA. Psychological therapies versus pharmacological interventions for panic disorder with or without agoraphobia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD011170.
- IMCTGMSP. The International Multicenter Clinical Trial Group on Moclobemide in Social Phobia. Moclobemide in social phobia. A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997;247(2):71-80.
- Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv* 2002;53(1):39-49.
- IQWiG. Bericht Nr. 513: Systemische Therapie bei Erwachsenen als Psychotherapieverfahren. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017:
- IQWiG. Angststörungen - Führt der ergänzende Einsatz der Eye Movement Desensitization and Re-processing Therapie bei psychotherapeutischen Behandlungs- und Anwendungsformen zu besseren Ergebnissen? Health Technology Assessment im Auftrag des IQWiG. HTA-Nummer: HT17-05. 7.2.2020. ISSN: 1864-2500. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2020:
- Ito LM, de Araujo LA, Tess VL, de Barros-Neto TP, Asbahr FR, Marks I. Self-exposure therapy for panic disorder with agoraphobia: randomised controlled study of external v. interoceptive self-exposure. *Br J Psychiatry* 2001;178:331-6.
- Jacobi F, Hofler M, Strehle J, et al. [Mental disorders in the general population : Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH)]. *Nervenarzt* 2014;85(1):77-87.
- Jacobi F, Wittchen HU, Holting C, et al. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med* 2004;34(4):597-611.
- Jacobson AF, Dominguez RA, Goldstein BJ, Steinbook RM. Comparison of buspirone and diazepam in generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy* 1985;5(5):290-6.
- Jacobson E. *Progressive Relaxation*. Chicago: University Press, 1938.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
- James I, Savage I. Beneficial effect of nadolol on anxiety-induced disturbances of performance in musicians: a comparison with diazepam and placebo. *Am Heart J* 1984;108(4 Pt 2):1150-5.
- James IM, Burgoyne W, Savage IT. Effect of pindolol on stress-related disturbances of musical performance: preliminary communication. *J R Soc Med* 1983;76(3):194-6.
- Jauhar S, Hayes J, Goodwin GM, Baldwin DS, Cowen PJ, Nutt DJ. Antidepressants, withdrawal, and addiction; where are we now? *J Psychopharmacol* 2019;33(6):655-659.
- Jazaieri H, Goldin PR, Werner K, Ziv M, Gross JJ. A Randomized Trial of MBSR Versus Aerobic Exercise for Social Anxiety Disorder. *J Clin Psychol* 2012.
- Jerremalm A, Jansson L, Ost LG. Cognitive and physiological reactivity and the effects of different behavioral methods in the treatment of social phobia. *Behav Res Ther* 1986;24(2):171-80.
- Jha MK. Discontinuing Antidepressants: How Can Clinicians Guide Patients and Drive Research? *J Clin Psychiatry* 2019;80(6).

- Johannessen Landmark C, Henning O, Johannessen SI. Proconvulsant effects of antidepressants - What is the current evidence? *Epilepsy Behav* 2016;61:287-291.
- Johansson P, Hoglend P, Ulberg R, et al. The mediating role of insight for long-term improvements in psychodynamic therapy. *J Consult Clin Psychol* 2010;78(3):438-48.
- Johansson R, Hesslow T, Ljotsson B, et al. Internet-based affect-focused psychodynamic therapy for social anxiety disorder: A randomized controlled trial with 2-year follow-up. *Psychotherapy (Chic)* 2017;54(4):351-360.
- Johnson J, Weissman MM, Klerman GL. Panic disorder, comorbidity, and suicide attempts. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(9):805-8.
- Johnston DG, Troyer IE, Whitsett SF. Clomipramine treatment of agoraphobic women. An eight-week controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(5):453-9.
- Jonas JM, Hearron AE, Jr. Alprazolam and suicidal ideation: a meta-analysis of controlled trials in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(3):208-11.
- Jones CW, Handler L, Crowell KE, Keil LG, Weaver MA, Platts-Mills TF. Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis. *BMJ* 2013;347:f6104.
- Jones SL, Hadjistavropoulos HD, Soucy JN. A randomized controlled trial of guided internet-delivered cognitive behaviour therapy for older adults with generalized anxiety. *J Anxiety Disord* 2016;37:1-9.
- Kamijima K, Kuboki T, Kumano H, et al. A placebo-controlled, randomized withdrawal study of sertraline for panic disorder in Japan. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20(5):265-73.
- Kammerer N, Lemenager T, Grosshans M, Kiefer F, Hermann D. [Pregabalin for the reduction of opiate withdrawal symptoms]. *Psychiatr Prax* 2012;39(7):351-2.
- Kampman M, Keijsers GP, Hoogduin CA, Hendriks GJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of adjunctive paroxetine in panic disorder patients unsuccessfully treated with cognitive-behavioral therapy alone. *J Clin Psychiatry* 2002;63(9):772-7.
- Kampmann IL, Emmelkamp PM, Hartanto D, Brinkman WP, Zijlstra BJ, Morina N. Exposure to virtual social interactions in the treatment of social anxiety disorder: A randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2016;77:147-56.
- Kanner AM. The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 1:3-12.
- Kapfhammer HP. [Comorbid depressive and anxiety disorders in patients with cancer]. *Nervenarzt* 2015;86(3):291-2, 294-8, 300-1.
- Karasu TB. The specificity versus nonspecificity dilemma: toward identifying therapeutic change agents. *Am J Psychiatry* 1986;143(6):687-95.
- Kasper S, Gastpar M, Muller WE, et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder--a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17(6):859-69.
- Kasper S, Herman B, Nivoli G, et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24(2):87-96.
- Kasper S, Iglesias-Garcia C, Schweizer E, et al. Safety of Discontinuation of Pregabalin after Long-Term Treatment in Subjects with Generalised Anxiety Disorder (Gad). *European Psychiatry* 2013;28.
- Kasper S, Stein DJ, Loft H, Nil R. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, flexible-dosage study. *Br J Psychiatry* 2005;186:222-6.
- Kaspi SP, Otto MW, Pollack MH, Eppinger S, Rosenbaum JF. Premenstrual exacerbation of symptoms in women with panic disorder. *Journal of Anxiety Disorders* 1994;8(2):131-138.
- Katon WJ, Von Korff M, Lin E. Panic disorder: relationship to high medical utilization. *Am J Med* 1992;92(1A):7S-11S.
- Katz IR, Reynolds CF, 3rd, Alexopoulos GS, Hackett D. Venlafaxine ER as a treatment for generalized anxiety disorder in older adults: pooled analysis of five randomized placebo-controlled clinical trials. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(1):18-25.
- Katzelnick DJ, Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Mantle JM, Serlin RC. Sertraline for social phobia: a double-blind, placebo-controlled crossover study. *Am J Psychiatry* 1995;152(9):1368-71.
- Katzman MA, Bleau P, Blier P, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014;14 Suppl 1:S1.

- Katzman MA, Brawman-Mintzer O, Reyes EB, Olausson B, Liu S, Eriksson H. Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy as maintenance treatment for generalized anxiety disorder: a long-term, randomized, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26(1):11-24.
- Keefe JR, McCarthy KS, Dinger U, Zilcha-Mano S, Barber JP. A meta-analytic review of psychodynamic therapies for anxiety disorders. *Clin Psychol Rev* 2014;34(4):309-23.
- Keene MS, Eaddy MT, Nelson WW, Sarnes MW. Adherence to paroxetine CR compared with paroxetine IR in a Medicare-eligible population with anxiety disorders. *Am J Manag Care* 2005;11(12 Suppl):S362-9.
- Keltner NL, Vance DE. Biological perspectives incarcerated care and quetiapine abuse. *Perspect Psychiatr Care* 2008;44(3):202-6.
- Kenardy JA, Dow MG, Johnston DW, Newman MG, Thomson A, Taylor CB. A comparison of delivery methods of cognitive-behavioral therapy for panic disorder: an international multicenter trial. *J Consult Clin Psychol* 2003;71(6):1068-75.
- Kennedy BL, Schwab JJ. Utilization of medical specialists by anxiety disorder patients. *Psychosomatics* 1997;38(2):109-12.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005a;62(6):593-602.
- Kessler RC, Demler O, Frank RG, et al. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *N Engl J Med* 2005b;352(24):2515-23.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(1):8-19.
- Khan A, Atkinson S, Mezhebovsky I, She F, Leathers T, Pathak S. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in patients with generalized anxiety disorder and a history of inadequate treatment response: a randomized, double-blind study. *Ann Clin Psychiatry* 2013;25(4):E7-22.
- Khan A, Joyce M, Atkinson S, Eggens I, Baldytcheva I, Eriksson H. A randomized, double-blind study of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(4):418-28.
- King ALS, Valenca AM, de Melo-Neto VL, et al. Efficacy of a specific model for cognitive-behavioral therapy among panic disorder patients with agoraphobia: a randomized clinical trial. *Sao Paulo Medical Journal* 2011;129(5):325-334.
- Kiropoulos LA, Klein B, Austin DW, et al. Is internet-based CBT for panic disorder and agoraphobia as effective as face-to-face CBT? *J Anxiety Disord* 2008;22(8):1273-84.
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5(2):e45.
- Klein B, Richards JC. A Brief Internet-Based Treatment for Panic Disorder. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 2001;29(1):113-117.
- Klein B, Richards JC, Austin DW. Efficacy of internet therapy for panic disorder. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 2006;37(3):213-238.
- Klein D, Zitrin C, Woerner M, Ross D. Treatment of phobias II. Behavior therapy and supportive psychotherapy - Are there any specific ingredients? *Arch Gen Psych* 1983;40:139-45.
- Klein DF. Delineation of Two Drug-Responsive Anxiety Syndromes. *Psychopharmacologia* 1964;5:397-408.
- Klein DF. Control groups in pharmacotherapy and psychotherapy evaluations. *Treatment* 1998;1(1):1-7.
- Klein DF. Flawed meta-analyses comparing psychotherapy with pharmacotherapy. *Am J Psychiatry* 2000;157(8):1204-11.
- Klerman GL, Weissman MM, Ouellette R, Johnson J, Greenwald S. Panic attacks in the community. Social morbidity and health care utilization. *Jama* 1991;265(6):742-6.
- Klerman GL, Weissmann MM. Interpersonal psychotherapy (IPT) and drugs in the treatment of depression. *Pharmacopsychiatry* 1987;20(1):3-7.
- Klosko JS, Barlow DH, Tassinari R, Cerny JA. A comparison of alprazolam and behavior therapy in treatment of panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 1990;58(1):77-84.
- Klosko JS, Barlow DH, Tassinari R, Cerny JA. "A comparison of alprazolam and behavior therapy in treatment of panic disorder" correction. *J Consult Clin Psychol* 1995;58(1):77-84.

- Knekt P, Lindfors O. A randomized trial of the effect of four forms of psychotherapy on depressive and anxiety disorders: design, methods, and results on the effectiveness of short-term psychodynamic psychotherapy and solution-focused therapy during a one-year follow-up. *Studies in Social Security and Health*; Band 77. Kela, 2004.
- Knekt P, Lindfors O, Harkanen T, et al. Randomized trial on the effectiveness of long- and short-term psychodynamic psychotherapy and solution-focused therapy on psychiatric symptoms during a 3-year follow-up. *Psychol Med* 2008a;38(5):689-703.
- Knekt P, Lindfors O, Laaksonen MA, Raitasalo R, Haaramo P, Jarvikoski A. Effectiveness of short-term and long-term psychotherapy on work ability and functional capacity--a randomized clinical trial on depressive and anxiety disorders. *J Affect Disord* 2008b;107(1-3):95-106.
- Knijnik DZ, Blanco C, Salum GA, et al. A pilot study of clonazepam versus psychodynamic group therapy plus clonazepam in the treatment of generalized social anxiety disorder. *Eur Psychiatry* 2008;23(8):567-74.
- Knijnik DZ, Kapczinski F, Chachamovich E, Margis R, Eizirik CL. [Psychodynamic group treatment for generalized social phobia]. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26(2):77-81.
- Knijnik DZ, Salum GA, Jr., Blanco C, et al. Defense style changes with the addition of psychodynamic group therapy to clonazepam in social anxiety disorder. *J Nerv Ment Dis* 2009;197(7):547-51.
- Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Katzelnick DJ. Fluoxetine in social phobia: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(3):257-62.
- Köberle U, Stammschulte T, Acquarone D, Bonnet U. Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2020;47(1-2).
- Koch SC, Riege RFF, Tisborn K, Biondo J, Martin L, Beelmann A. Effects of Dance Movement Therapy and Dance on Health-Related Psychological Outcomes. A Meta-Analysis Update. *Front Psychol* 2019;10:1806.
- Kocovski NL, Fleming JE, Hawley LL, Huta V, Antony MM. Mindfulness and acceptance-based group therapy versus traditional cognitive behavioral group therapy for social anxiety disorder: A randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2013;51(12):889-98.
- Kok RN, Beekman ATF, Cuijpers P, van Straten A. Adherence to a web-based pre-treatment for phobias in outpatient clinics. *Internet Interv* 2017;9:38-45.
- Kolip P, Hurrelmann K. *Handbuch Geschlecht und Gesundheit: Männer und Frauen im Vergleich*. Bern: Hogrefe Verlag, 2016.
- Koponen H, Allgulander C, Erickson J, et al. Efficacy of duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: implications for primary care physicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007;9(2):100-7.
- Kopp I, Encke A, Lorenz W. Leitlinien als Instrument der Qualitätssicherung in der Medizin. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2002;45:223-233.
- Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005;435(7042):673-6.
- Koszycki D, Taljaard M, Segal Z, Bradwejn J. A randomized trial of sertraline, self-administered cognitive behavior therapy, and their combination for panic disorder. *Psychol Med* 2011;41(2):373-83.
- Koszycki D, Thake J, Mavounza C, Daoust JP, Taljaard M, Bradwejn J. Preliminary Investigation of a Mindfulness-Based Intervention for Social Anxiety Disorder That Integrates Compassion Meditation and Mindful Exposure. *J Altern Complement Med* 2016;22(5):363-74.
- Kraus L, Augustin R. Repräsentativerhebung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland 2000. 2001. *Sucht*; vol 47 (Sonderheft 1)).
- Kroenke K, Jackson JL, Chamberlin J. Depressive and anxiety disorders in patients presenting with physical complaints: clinical predictors and outcome. *Am J Med* 1997;103(5):339-47.
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Lowe B. An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. *Psychosomatics* 2009;50(6):613-21.
- Krogsboll LT, Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Spontaneous improvement in randomised clinical trials: meta-analysis of three-armed trials comparing no treatment, placebo and active intervention. *BMC Med Res Methodol* 2009;9:1.
- Kronenberg G, Desai D, Anghelescu I. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *Lancet Psychiatry* 2019;6(7):560.
- Kruger MB, Dahl AA. The efficacy and safety of moclobemide compared to clomipramine in the treatment of panic disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249 Suppl 1:S19-24.

- Kruse J, Herzog W. Zur ambulanten psychosomatischen/psychotherapeutischen Versorgung in der kassenärztlichen Versorgung in Deutschland – Formen der Versorgung und ihre Effizienz. Universitätsklinikum Heidelberg/Universitätsklinikum Gießen/Marburg, 2012.
- Laakmann G, Schule C, Lorkowski G, Baghai T, Kuhn K, Ehrentraut S. Buspirone and lorazepam in the treatment of generalized anxiety disorder in outpatients. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;136(4):357-66.
- Lader M, Scotto JC. A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;139(4):402-6.
- Lader M, Stender K, Burger V, Nil R. Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Depress Anxiety* 2004;19(4):241-8.
- Lader MH, Bond AJ. Interaction of pharmacological and psychological treatments of anxiety. *Br J Psychiatry Suppl* 1998(34):42-8.
- Ladouceur R, Dugas MJ, Freeston MH, Leger E, Gagnon F, Thibodeau N. Efficacy of a cognitive-behavioral treatment for generalized anxiety disorder: evaluation in a controlled clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2000;68(6):957-64.
- Laegreid L, Olegard R, Conradi N, Hagberg G, Wahlstrom J, Abrahamsson L. Congenital malformations and maternal consumption of benzodiazepines: a case-control study. *Dev Med Child Neurol* 1990;32(5):432-41.
- Lai CH. Olanzapine abuse was relieved after switching to aripiprazole in a patient with psychotic depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34(7):1363-4.
- Lambert MJ. Psychotherapy Outcome research: Implications for Integrative and Eclectic Therapists. In: Norcross J, Goldfried MR, eds. *Handbook of Psychotherapy Integration*. New York: Basic Books, 1992:94-129.
- Lang T, Helbig-Lang S, Westphal D, Gloster A, Wittchen H-U. Expositionsbasierte Therapie der Panikstörung mit Agoraphobie: Ein Behandlungsmanual. Göttingen: Hogrefe, 2011.
- Lauria-Horner BA, Pohl RB. Pregabalin: a new anxiolytic. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12(4):663-72.
- Lazarov A, Marom S, Yahalom N, Pine DS, Hermesh H, Bar-Haim Y. Attention bias modification augments cognitive-behavioral group therapy for social anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2018;48(13):2177-2185.
- Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95(2):145-52.
- Lecrubier Y, Judge R. Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95(2):153-60.
- LeDoux J. The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell Mol Neurobiol* 2003;23(4-5):727-38.
- Leichsenring F, Beutel ME, Leibing E. Psychoanalytisch orientierte Fokalthherapie der Sozialen Phobie. *Psychotherapeut* 2008;53:185-197.
- Leichsenring F, Hoyer J. Does pharmacotherapy really have as enduring effects as psychotherapy in anxiety disorders? Some doubts. *The British Journal of Psychiatry* 2018;214(1):53-54.
- Leichsenring F, Leibing E. Supportive-Expressive (SE) Psychotherapy: An Update. *Current Psychiatry Reviews* 2007;3:57-64.
- Leichsenring F, Salzer S. Generalisierte Angststörung. *Psychodynamische Therapie. Praxis der psychodynamischen Psychotherapie - analytische und tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie.* . Göttingen: Hogrefe 2015.
- Leichsenring F, Salzer S, Beutel ME, et al. Psychodynamic therapy and cognitive-behavioral therapy in social anxiety disorder: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2013;170(7):759-67.
- Leichsenring F, Salzer S, Beutel ME, et al. Long-term outcome of psychodynamic therapy and cognitive-behavioral therapy in social anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2014;171(10):1074-82.
- Leichsenring F, Salzer S, Jaeger U, et al. Short-term psychodynamic psychotherapy and cognitive-behavioral therapy in generalized anxiety disorder: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry* 2009;166(8):875-81.
- Leichsenring F, Winkelbach C, Leibing E. Psychoanalytisch-orientierte Fokalthherapie der generalisierten Angststörung. *Psychotherapeut* 2005;50(4):258-264.
- Lenox-Smith 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(495):772-7.

- Lenze EJ, Mulsant BH, Shear MK, et al. Efficacy and tolerability of citalopram in the treatment of late-life anxiety disorders: results from an 8-week randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005;162(1):146-50.
- Lenze EJ, Rollman BL, Shear MK, et al. Escitalopram for older adults with generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301(3):295-303.
- Leon AC. Comparative effectiveness clinical trials in psychiatry: superiority, noninferiority, and the role of active comparators. *J Clin Psychiatry* 2011;72(10):1344-9.
- Lepine JP, Chignon JM, Teherani M. Suicide attempts in patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(2):144-9.
- Lepola U, Arato M, Zhu Y, Austin C. Sertraline versus imipramine treatment of comorbid panic disorder and major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64(6):654-62.
- Lepola U, Bergtholdt B, St Lambert J, Davy KL, Ruggiero L. Controlled-release paroxetine in the treatment of patients with social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(2):222-9.
- Lepola U, Heikkinen H, Rimón R, Riekkinen P. Clinical evaluation of alprazolam in patients with panic disorder a double-blind comparison with imipramine. *Human Psychopharmacol* 1990;5:159-63.
- Lepola UM, Wade AG, Leinonen EV, et al. A controlled, prospective, 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59(10):528-34.
- Levy F, Leboucher P, Rautureau G, Komano O, Millet B, Jouvent R. Fear of falling: efficacy of virtual reality associated with serious games in elderly people. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:877-81.
- Lewis C, Pearce J, Bisson JI. Efficacy, cost-effectiveness and acceptability of self-help interventions for anxiety disorders: systematic review. *Br J Psychiatry* 2012;200:15-21.
- Lidren DM, Watkins PL, Gould RA, Clum GA, Asterino M, Tulloch HL. A comparison of bibliotherapy and group therapy in the treatment of panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 1994;62(4):865-9.
- Lieb R, Wittchen HU, Hofler M, Fuetsch M, Stein MB, Merikangas KR. Parental psychopathology, parenting styles, and the risk of social phobia in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(9):859-66.
- Liebowitz MR. Social phobia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1987;22:141-73.
- Liebowitz MR, DeMartinis NA, Weihs K, et al. Efficacy of sertraline in severe generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2003;64(7):785-92.
- Liebowitz MR, Gelenberg AJ, Munjack D. Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005a;62(2):190-8.
- Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, et al. Pharmacotherapy of social phobia: an interim report of a placebo-controlled comparison of phenelzine and atenolol. *J Clin Psychiatry* 1988;49(7):252-7.
- Liebowitz MR, Heimberg RG, Schneier FR, et al. Cognitive-behavioral group therapy versus phenelzine in social phobia: long-term outcome. *Depress Anxiety* 1999;10(3):89-98.
- Liebowitz MR, Mangano RM, Bradwejn J, Asnis G. A randomized controlled trial of venlafaxine extended release in generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2005b;66(2):238-47.
- Liebowitz MR, Schneier F, Campeas R, et al. Phenelzine vs atenolol in social phobia. A placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(4):290-300.
- Liebowitz MR, Stein MB, Tancer M, Carpenter D, Oakes R, Pitts CD. A randomized, double-blind, fixed-dose comparison of paroxetine and placebo in the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63(1):66-74.
- Liebscher C, Wittmann A, Gechter J, et al. Facing the fear--clinical and neural effects of cognitive behavioural and pharmacotherapy in panic disorder with agoraphobia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26(3):431-44.
- Lim L, Chan HN, Chew PH, et al. Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: Anxiety Disorders. *Singapore Med J* 2015;56(6):310-5; quiz 316.
- Lima J, McCabe-Bennett H, Antony MM. Treatment of Storm Fears Using Virtual Reality and Progressive Muscle Relaxation. *Behav Cogn Psychother* 2018;46(2):251-256.
- Linden M, Zubraegel D, Baer T, Franke U, Schlattmann P. Efficacy of cognitive behaviour therapy in generalized anxiety disorders. Results of a controlled clinical trial (Berlin CBT-GAD Study). *Psychother Psychosom* 2005;74(1):36-42.
- Lindsay WR, Gamsu CV, McLaughlin E, Hood EM, Espie CA. A controlled trial of treatments for generalized anxiety. *Br J Clin Psychol* 1987;26(Pt 1):3-15.

- Lipsitz JD, Gur M, Vermes D, et al. A randomized trial of interpersonal therapy versus supportive therapy for social anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2008;25(6):542-53.
- Lipsitz JD, Mannuzza S, Klein DF, Ross DC, Fyer AJ. Specific phobia 10-16 years after treatment. *Depress Anxiety* 1999;10(3):105-11.
- Liu H, Li X, Han B, Liu X. Effects of cognitive bias modification on social anxiety: A meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(4):e0175107.
- Livingston MG. Benzodiazepine dependence. *Br J Hosp Med* 1994;51(6):281-6.
- Llorca PM, Spadone C, Sol O, et al. Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002;63(11):1020-7.
- Loerch B, Graf-Morgenstern M, Hautzinger M, et al. Randomised placebo-controlled trial of moclobemide, cognitive-behavioural therapy and their combination in panic disorder with agoraphobia. *Br J Psychiatry* 1999;174:205-12.
- Lohoff FW, Etemad B, Mandos LA, Gallop R, Rickels K. Ziprasidone treatment of refractory generalized anxiety disorder: a placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(2):185-9.
- Londborg PD, Wolkow R, Smith WT, et al. Sertraline in the treatment of panic disorder. A multi-site, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose investigation. *Br J Psychiatry* 1998;173:54-60.
- Lum M, Fontaine R, Elie R, Ontiveros A. Divalproex sodium's antipanic effect in panic disorder: a placebo-controlled study. *Biological Psychiatry* 1990;27:164A-165A.
- Lydiard RB, Ballenger JC, Rickels K. A double-blind evaluation of the safety and efficacy of abecarnil, alprazolam, and placebo in outpatients with generalized anxiety disorder. Abecarnil Work Group. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 11(Suppl 11):11-8.
- Lydiard RB, Lesser IM, Ballenger JC, Rubin RT, Laraia M, DuPont R. A fixed-dose study of alprazolam 2 mg, alprazolam 6 mg, and placebo in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(2):96-103.
- Lydiard RB, Morton WA, Emmanuel NP, et al. Preliminary report: placebo-controlled, double-blind study of the clinical and metabolic effects of desipramine in panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1993;29(2):183-8.
- Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Simon JS. A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder. *Int J Clin Pract* 2014a;68(1):49-59.
- Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, Chen Y. A randomized, double-blind, fixed-dose study comparing the efficacy and tolerability of vortioxetine 2.5 and 10 mg in acute treatment of adults with generalized anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol* 2014b;29(1):64-72.
- Maier W, Albus M, Buller R, Nutzinger D, Shera D, Bech P. Self- and observer assessment in anxiolytic drug trials: a comparison of their validity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1990;240(2):103-8.
- Maier W, Linden M, Sartorius N. Psychische Erkrankungen in der Allgemeinpraxis. Ergebnisse und Schlußfolgerungen einer WHO-Studie. *Deutsches Ärzteblatt* 1996;93:47-50.
- Maltby N, Kirsch I, Mayers M, Allen GJ. Virtual reality exposure therapy for the treatment of fear of flying: a controlled investigation. *J Consult Clin Psychol* 2002;70(5):1112-8.
- Mantovani A, Aly M, Dagan Y, Allart A, Lisanby SH. Randomized sham controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid major depression. *J Affect Disord* 2013;144(1-2):153-9.
- Mao JJ, Xie SX, Keefe JR, Soeller I, Li QS, Amsterdam JD. Long-term chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. *Phytomedicine* 2016;23(14):1735-1742.
- Marchand A, Coutu MF, Dupuis G, et al. Treatment of panic disorder with agoraphobia: randomized placebo-controlled trial of four psychosocial treatments combined with imipramine or placebo. *Cogn Behav Ther* 2008;37(3):146-59.
- Marchand A, Roberge P, Primiano S, Germain V. A randomized, controlled clinical trial of standard, group and brief cognitive-behavioral therapy for panic disorder with agoraphobia: a two-year follow-up. *J Anxiety Disord* 2009;23(8):1139-47.
- Margraf J, Barlow DH, Clark DM, Telch MJ. Psychological treatment of panic: work in progress on outcome, active ingredients, and follow-up. *Behav Res Ther* 1993;31(1):1-8.
- Margraf J, Ehlers A. Panic attacks--theoretical models and empirical evidence. Berlin: Springer, 1986. (I H, HV W, eds. Panic and phobias; vol 31-43).

- Margraf J, Ehlers A, Roth WT, et al. How Blind Are Double-Blind Studies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1991;59(1):184-187.
- Marks IM. Fears, phobias and rituals. New York, Oxford: Oxford University Press, 1987.
- Marks IM, Gray S, Cohen D, et al. Imipramine and brief therapists-aided exposure in agoraphobics having self-exposure homework. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40(2):153-62.
- Marks IM, Kenwright M, McDonough M, Whittaker M, Mataix-Cols D. Saving clinicians' time by delegating routine aspects of therapy to a computer: a randomized controlled trial in phobia/panic disorder. *Psychological Medicine* 2004;34(1):9-17.
- Marks IM, Swinson RP, Basoglu M, et al. Alprazolam and exposure alone and combined in panic disorder with agoraphobia. A controlled study in London and Toronto. *Br J Psychiatry* 1993;162:776-87.
- Martinotti G. Pregabalin in clinical psychiatry and addiction: pros and cons. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21(9):1243-5.
- Martinotti G, di Nicola M, Frustaci A, et al. Pregabalin, tiapride and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: a multi-centre, randomized, single-blind comparison trial. *Addiction* 2010a;105(2):288-99.
- Martinotti G, Di Nicola M, Tedeschi D, et al. Pregabalin versus naltrexone in alcohol dependence: a randomised, double-blind, comparison trial. *J Psychopharmacol* 2010b;24(9):1367-74.
- Martinotti G, Di Nicola M, Tedeschi D, Mazza M, Janiri L, Bria P. Efficacy and safety of pregabalin in alcohol dependence. *Adv Ther* 2008;25(6):608-18.
- Mathias SD, Fifer SK, Mazonson PD, Lubeck DP, Buesching DP, Patrick DL. Necessary but not sufficient: the effect of screening and feedback on outcomes of primary care patients with untreated anxiety. *J Gen Intern Med* 1994;9(11):606-15.
- Mathiasen K, Riper H, Ehlers LH, Valentin JB, Rosenberg NK. Internet-based CBT for social phobia and panic disorder in a specialised anxiety clinic in routine care: Results of a pilot randomised controlled trial. *Internet Interv* 2016;4:92-98.
- Matzat J. *Selbsthilfegruppenjahrbuch 2004. Selbsthilfegruppen für psychisch Kranke - Ergebnisse einer Umfrage bei Selbsthilfe-Kontaktstellen.* In: Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen. Gießen: Eigenverlag, 2004.
- Matzat J. „Psycho“-Gruppen – Eine besondere Herausforderung für die Selbsthilfe-Unterstützung. In: Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (Hrsg.): *Selbsthilfegruppenjahrbuch 2007.* Gießen: Eigenverlag, 2007.
- Matzat J. *Selbsthilfegruppen.* In: Köhle K, Herzog W, Joraschky P, eds. *Uexküll Psychosomatische Medizin 7. Aufl. 7 ed.* München: Elsevier, 2017:569-574.
- Matzat J, Spangenberg N. *Selbsthilfegruppen in der Nachsorge nach stationärer psychotherapeutischer Behandlung.* In: Söllner W, Wesiak W, Wurm B, eds. *Sozio-psycho-somatik. Gesellschaftliche Entwicklungen und psychosomatische Medizin.* Berlin: Springer, 1989:
- Mavissakalian M, Michelson L. Agoraphobia: behavioral and pharmacological treatment (n=49). *Psychopharmacol. Bull.* 1983;19:116-8.
- Mavissakalian M, Michelson L. Agoraphobia: relative and combined effectiveness of therapist-assisted in vivo exposure and imipramine. *J Clin Psychiatry* 1986a;47(3):117-22.
- Mavissakalian M, Michelson L. Two-year follow-up of exposure and imipramine treatment of agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1986b;143(9):1106-12.
- Mavissakalian M, Michelson L, Dealy RS. Pharmacological treatment of agoraphobia: imipramine versus imipramine with programmed practice. *Br J Psychiatry* 1983a;143:348-55.
- Mavissakalian M, Michelson L, Greenwald D, Kornblith S, Greenwald M. Cognitive-behavioral treatment of agoraphobia--paradoxical invention vs self-statement training. *Behav Res Ther* 1983b;21:75-86.
- Mavissakalian M, Perel JM. Clinical experiments in maintenance and discontinuation of imipramine therapy in panic disorder with agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(4):318-23.
- McCarthy KS, Chambless DL, Solomonov N, Milrod B, Barber JP. Twelve-Month Outcomes Following Successful Panic-Focused Psychodynamic Psychotherapy, Cognitive-Behavioral Therapy, or Applied Relaxation Training for Panic Disorder. *J Clin Psychiatry* 2018;79(5).
- Mcnamee G, Osullivan G, Lelliott P, Marks I. Telephone-Guided Treatment for Housebound Agoraphobics with Panic Disorder - Exposure Vs Relaxation. *Behavior Therapy* 1989;20(4):491-497.
- Meibach RC, Dunner D, Wilson LG, Ishiki D, Dager SR. Comparative efficacy of propranolol, chlordiazepoxide, and placebo in the treatment of anxiety: a double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1987;48(9):355-8.

- Mellman TA, Uhde TW. Patients with frequent sleep panic: clinical findings and response to medication treatment. *J Clin Psychiatry* 1990;51(12):513-6.
- Melville KM, Casey LM, Kavanagh DJ. Dropout from Internet-based treatment for psychological disorders. *Br J Clin Psychol* 2010;49(Pt 4):455-71.
- Mendlowicz MV, Stein MB. Quality of life in individuals with anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2000;157(5):669-82.
- Mennin DS, Fresco DM, O'Toole MS, Heimberg RG. A randomized controlled trial of emotion regulation therapy for generalized anxiety disorder with and without co-occurring depression. *J Consult Clin Psychol* 2018;86(3):268-281.
- Mennin DS, Heimberg RG, Turk CL, Fresco DM. Preliminary evidence for an emotion dysregulation model of generalized anxiety disorder. *Behav Res Ther* 2005;43(10):1281-310.
- Merideth C, Cutler AJ, She F, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy in the acute treatment of generalized anxiety disorder: a randomized, placebo controlled and active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27(1):40-54.
- Mersch PP. The treatment of social phobia: the differential effectiveness of exposure in vivo and an integration of exposure in vivo, rational emotive therapy and social skills training. *Behav Res Ther* 1995;33(3):259-69.
- Meyerbroeker K, Morina N, Kerkhof GA, Emmelkamp PM. Virtual reality exposure therapy does not provide any additional value in agoraphobic patients: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2013;82(3):170-6.
- Meyerbroeker K, Morina N, Emmelkamp PMG. Enhancement of exposure therapy in participants with specific phobia: A randomized controlled trial comparing yohimbine, propranolol and placebo. *J Anxiety Disord* 2018;57:48-56.
- Mezhebovsky I, Magi K, She F, Datto C, Eriksson H. Double-blind, randomized study of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in older patients with generalized anxiety disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013;28(6):615-25.
- MHRA. MHRA, Drug Safety Update April 2019. Pregabalin (Lyrica), gabapentin (Neurontin) and risk of abuse and dependence: new scheduling requirements from 1 April. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 2019:
- Michaliszyn D, Marchand A, Bouchard S, Martel MO, Poirier-Bisson J. A randomized, controlled clinical trial of in vivo and in vivo exposure for spider phobia. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2010;13(6):689-95.
- Michelson D, Allgulander C, Dantendorfer K, et al. Efficacy of usual antidepressant dosing regimens of fluoxetine in panic disorder: randomised, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2001;179:514-8.
- Michelson D, Lydiard RB, Pollack MH, et al. Outcome assessment and clinical improvement in panic disorder: evidence from a randomized controlled trial of fluoxetine and placebo. The Fluoxetine Panic Disorder Study Group. *Am J Psychiatry* 1998;155(11):1570-7.
- Michelson L, Mavissakalian M, Marchione K. Cognitive, Behavioral, and Psychophysiological Treatments of Agoraphobia - a Comparative Outcome Investigation. *Behavior Therapy* 1988;19(2):97-120.
- Miloff A, Lindner P, Dafgard P, et al. Automated virtual reality exposure therapy for spider phobia vs. in-vivo one-session treatment: A randomized non-inferiority trial. *Behav Res Ther* 2019;118:130-140.
- Milrod B. Psychodynamic psychotherapy outcome for generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2009;166(8):841-4.
- Milrod B, Busch F, Cooper A, Shapiro T. *Manual of Panic-Focused Psychodynamic Psychotherapy*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1997.
- Milrod B, Busch F, Leon AC, et al. A pilot open trial of brief psychodynamic psychotherapy for panic disorder. *J Psychother Pract Res* 2001;10(4):239-45.
- Milrod B, Chambless DL, Gallop R, et al. Psychotherapies for Panic Disorder: A Tale of Two Sites. *J Clin Psychiatry* 2016;77(7):927-35.
- Milrod B, Leon AC, Busch F, et al. A randomized controlled clinical trial of psychoanalytic psychotherapy for panic disorder. *Am J Psychiatry* 2007a;164(2):265-72.
- Milrod BL, Leon AC, Barber JP, Markowitz JC, Graf E. Do comorbid personality disorders moderate panic-focused psychotherapy? An exploratory examination of the American Psychiatric Association practice guideline. *J Clin Psychiatry* 2007b;68(6):885-91.
- Mineka S, Ohman A. Phobias and preparedness: the selective, automatic, and encapsulated nature of fear. *Biol Psychiatry* 2002;52(10):927-37.

- Misri S, Burgmann A, Kostaras D. Are SSRIs safe for pregnant and breastfeeding women? *Can Fam Physician* 2000a;46:626-8, 631-3.
- Misri S, Kostaras D, Kostaras X. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and lactation: Current knowledge. *Canadian Journal of Psychiatry-Revue Canadienne De Psychiatrie* 2000b;45(3):285-287.
- Mitte K. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for generalized anxiety disorder: a comparison with pharmacotherapy. *Psychol Bull* 2005a;131(5):785-95.
- Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *J Affect Disord* 2005b;88(1):27-45.
- Mitte K, Noack P, Steil R, Hautzinger M. A meta-analytic review of the efficacy of drug treatment in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(2):141-50.
- Modigh K, Westberg P, Eriksson E. Superiority of clomipramine over imipramine in the treatment of panic disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(4):251-61.
- Modini M, Abbott MJ. Negative rumination in social anxiety: A randomised trial investigating the effects of a brief intervention on cognitive processes before, during and after a social situation. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2017;55:73-80.
- Modini M, Abbott MJ. Banning pre-event rumination in social anxiety: A preliminary randomized trial. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2018;61:72-79.
- MOH. MOH Clinical Practice Guidelines - Anxiety Disorders. Singapore: Ministry of Health, Singapore, 2015:
- Moher D, Altman DG, Liberati A, Tetzlaff J. PRISMA statement. *Epidemiology* 2011;22(1):128.
- Mohlman J, Gorenstein EE, Kleber M, de Jesus M, Gorman JM, Papp LA. Standard and enhanced cognitive-behavior therapy for late-life generalized anxiety disorder: two pilot investigations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11(1):24-32.
- Möller HJ, Volz HP, Reimann IW, Stoll KD. Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):59-65.
- 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(5):389-94.
- Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19(5):271-80.
- Montgomery SA, Nil R, Durr-Pal N, Loft H, Boulenger JP. A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66(10):1270-8.
- Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. 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(5):771-82.
- Morgan AJ, Jorm AF. Outcomes of self-help efforts in anxiety disorders. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009;9(5):445-59.
- Moroz G, Rosenbaum JF. Efficacy, safety, and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebo-controlled, multicenter study using optimized dosages. *J Clin Psychiatry* 1999;60(9):604-12.
- Morrison AS, Brozovich FA, Lee IA, et al. Anxiety trajectories in response to a speech task in social anxiety disorder: Evidence from a randomized controlled trial of CBT. *J Anxiety Disord* 2016;38:21-30.
- Morriss R, Xydopoulos G, Craven M, Price L, Fordham R. Clinical effectiveness and cost minimisation model of Alpha-Stim cranial electrotherapy stimulation in treatment seeking patients with moderate to severe generalised anxiety disorder. *J Affect Disord* 2019;253:426-437.
- Mörtberg E, Clark DM, Sundin O, Aberg Wistedt A. Intensive group cognitive treatment and individual cognitive therapy vs. treatment as usual in social phobia: a randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115(2):142-54.
- Mörtberg E, Karlsson A, Fyring C, Sundin O. Intensive cognitive-behavioral group treatment (CBGT) of social phobia: a randomized controlled study. *J Anxiety Disord* 2006;20(5):646-60.
- 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(6):580-3.

- Mühlberger A, Alpers GW, Pauli P. Der Einsatz moderner Technologien in der Psychotherapie. In: Pauli MHP, ed. Enzyklopädie der Psychologie - Psychologische Interventionsmethoden: Band "Psychotherapeutische Methoden". Göttingen: Hogrefe, 2009:665-724.
- Muhlberger A, Herrmann MJ, Wiedemann G, Ellgring H, Pauli P. Repeated exposure of flight phobics to flights in virtual reality. *Behav Res Ther* 2001;39(9):1033-1050.
- Mula M. The pharmacological management of psychiatric comorbidities in patients with epilepsy. *Pharmacol Res* 2016;107:147-153.
- Munder T, Brutsch O, Leonhart R, Gerger H, Barth J. Researcher allegiance in psychotherapy outcome research: an overview of reviews. *Clin Psychol Rev* 2013;33(4):501-11.
- Munjack DJ, Baltazar PL, Bohn PB, Cabe DD, Appleton AA. Clonazepam in the treatment of social phobia: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 1990;51 Suppl:35-40; discussion 50-3.
- Munjack DJ, Crocker B, Cabe D, et al. Alprazolam, propranolol, and placebo in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *J Clin Psychopharmacol* 1989;9(1):22-7.
- Muscattello MR, Spina E, Bandelow B, Baldwin DS. Clinically relevant drug interactions in anxiety disorders. *Hum Psychopharmacol* 2012;27(3):239-53.
- Muschalla B. Arbeitsängste und Arbeitsplatzphobie. In: Linden M, Hautzinger M, eds. *Verhaltenstherapiemanual*. Berlin: Springer, 2021:
- Muschalla B, Linden M, Jobges M. Work-Anxiety and Sickness Absence After a Short Inpatient Cognitive Behavioral Group Intervention in Comparison to a Recreational Group Meeting. *J Occup Environ Med* 2016;58(4):398-406.
- Muschalla B, Muschalla B. Work-anxiety-coping intervention improves work-coping perception while a recreational intervention leads to deterioration: Results from a randomized controlled trial.
- Mykletun A, Overland S, Dahl AA, et al. A population-based cohort study of the effect of common mental disorders on disability pension awards. *Am J Psychiatry* 2006;163(8):1412-8.
- Nair NP, Bakish D, Saxena B, Amin M, Schwartz G, West TE. Comparison of fluvoxamine, imipramine, and placebo in the treatment of outpatients with panic disorder. *Anxiety* 1996;2(4):192-8.
- Nations KR, Smits JA, Tolin DF, et al. Evaluation of the glycine transporter inhibitor Org 25935 as augmentation to cognitive-behavioral therapy for panic disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2012;73(5):647-53.
- Nature Editorial. Therapy deficit. Studies to enhance psychological treatments are scandalously under-supported. *Nature* 2012;489(27 Sept):473.
- Nave AM, Tolin DF, Stevens MC. Exposure therapy, D-cycloserine, and functional magnetic resonance imaging in patients with snake phobia: a randomized pilot study. *J Clin Psychiatry* 2012;73(9):1179-86.
- Nelson J, Chouinard G. Guidelines for the clinical use of benzodiazepines: pharmacokinetics, dependency, rebound and withdrawal. Canadian Society for Clinical Pharmacology. *Can J Clin Pharmacol* 1999;6(2):69-83.
- Neubauer K, von Auer M, Murray E, Petermann F, Helbig-Lang S, Gerlach AL. Internet-delivered attention modification training as a treatment for social phobia: a randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2013;51(2):87-97.
- Neudeck P, Lang TH. Reizkonfrontationsmethoden. In: Wittchen H, Hoyer J, eds. *Klinische Psychologie & Psychotherapie*. Heidelberg: Springer, 2011:vol 530-542).
- Newman MG, Kenardy J, Herman S, Taylor CB. Comparison of palmtop-computer-assisted brief cognitive-behavioral treatment to cognitive-behavioral treatment for panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 1997;65(1):178-83.
- Ngai I, Tully EC, Anderson PL. The course of the working alliance during virtual reality and exposure group therapy for social anxiety disorder. *Behav Cogn Psychother* 2015;43(2):167-81.
- NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Social Anxiety Disorder: Recognition, assessment and treatment (full guideline)*. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, 2013:
- NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Anxiety: Management of Anxiety (Panic Disorder, with or without Agoraphobia, and Generalised Anxiety Disorder) in Adults in Primary, Secondary and Community Care*. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists. www.nice.org.uk (Zugriff am 3.5.2015): 2019:

- Nicolini H, Bakish D, Duenas H, et al. Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial. *Psychol Med* 2009;39(2):267-76.
- Nimatoudis I, Zissis NP, Kogeorgos J, Theodoropoulou S, Vidalis A, Kaprinis G. Remission rates with venlafaxine extended release in Greek outpatients with generalized anxiety disorder. A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19(6):331-6.
- NIMH. National Institute of Mental Health. 028 CGI. Clinical Global Impressions. In: Guy E, ed. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised Edition. Rockville, Maryland: 1976:217-222.
- Nisenson LG, Pepper CM, Schwenk TL, Coyne JC. The nature and prevalence of anxiety disorders in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 1998;20(1):21-8.
- Norberg MM, Krystal JH, Tolin DF. A meta-analysis of D-cycloserine and the facilitation of fear extinction and exposure therapy. *Biol Psychiatry* 2008;63(12):1118-26.
- Norcross JC. *Psychotherapy Relationships that Work: Therapist Contributions and Responsiveness to Patients*. New York: Oxford Univ. Press, 2002.
- Nordahl HM, Vogel PA, Morken G, Stiles TC, Sandvik P, Wells A. Paroxetine, Cognitive Therapy or Their Combination in the Treatment of Social Anxiety Disorder with and without Avoidant Personality Disorder: A Randomized Clinical Trial. *Psychother Psychosom* 2016;85(6):346-356.
- Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, Reikvam A. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatrica* 2001;90(3):288-291.
- Nordgreen T, Haug T, Ost LG, et al. Stepped Care Versus Direct Face-to-Face Cognitive Behavior Therapy for Social Anxiety Disorder and Panic Disorder: A Randomized Effectiveness Trial. *Behav Ther* 2016;47(2):166-83.
- Nordin S, Carlbring P, Cuijpers P, Andersson G. Expanding the limits of bibliotherapy for panic disorder: randomized trial of self-help without support but with a clear deadline. *Behav Ther* 2010;41(3):267-76.
- Norton PJ, Price EC. A meta-analytic review of adult cognitive-behavioral treatment outcome across the anxiety disorders. *J Nerv Ment Dis* 2007;195(6):521-31.
- Noyes R, Jr., Anderson DJ, Clancy J, et al. Diazepam and propranolol in panic disorder and agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(3):287-92.
- Noyes R, Jr., Burrows GD, Reich JH, et al. Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57(8):349-55.
- Noyes R, Jr., Moroz G, Davidson JR, et al. Moclobemide in social phobia: a controlled dose-response trial. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(4):247-54.
- Nutt D, Allgulander C, Lecrubier Y, Peters T, Wittchen U. Establishing non-inferiority in treatment trials in psychiatry: guidelines from an Expert Consensus Meeting. *J Psychopharmacol* 2008;22(4):409-16.
- Nutt DJ, Sharpe M. Uncritical positive regard? Issues in the efficacy and safety of psychotherapy. *J Psychopharmacol* 2008;22(1):3-6.
- Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K, et al. Paroxetine in the treatment of panic disorder. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1995;167(3):374-9.
- Okiishi JC, Lambert MJ, Eggett D, Nielsen L, Dayton DD, Vermeersch DA. An analysis of therapist treatment effects: toward providing feedback to individual therapists on their clients' psychotherapy outcome. *J Clin Psychol* 2006;62(9):1157-72.
- Olatunji BO, Cisler JM, Tolin DF. A meta-analysis of the influence of comorbidity on treatment outcome in the anxiety disorders. *Clin Psychol Rev* 2010;30(6):642-54.
- Oosterbaan D, van Balkom A, Spinhoven P, van Oppen P, van Dyck R. Cognitive therapy versus moclobemide in social phobia: a controlled study. *Clin Psychol Psychother* 2001;8(4):263-73.
- Orlinsky DE, Roennestadt MH, Willutzki U. Fifty Years of Psychotherapy Process-Outcome Research: Continuity and Change. In: MJ L, ed. *Bergin and Garfield's Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*. New York: Wiley, 2004:vol 307-90).
- Ormel J, Koeter MW, van den Brink W, van de Willige G. Recognition, management, and course of anxiety and depression in general practice. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(8):700-6.
- Oromendia P, Orrego J, Bonillo A, Molinuevo B. Internet-based self-help treatment for panic disorder: a randomized controlled trial comparing mandatory versus optional complementary psychological support. *Cogn Behav Ther* 2016;45(4):270-86.
- Ost LG. Applied relaxation: description of a coping technique and review of controlled studies. *Behav Res Ther* 1987;25(5):397-409.

- Ost LG. Applied relaxation vs progressive relaxation in the treatment of panic disorder. *Behav Res Ther* 1988;26(1):13-22.
- Ost LG. One-session group treatment of spider phobia. *Behav Res Ther* 1996;34(9):707-15.
- Ost LG, Brandberg M, Alm T. One versus five sessions of exposure in the treatment of flying phobia. *Behav Res Ther* 1997;35(11):987-96.
- Ost LG, Breitholtz E. Applied relaxation vs. cognitive therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Behav Res Ther* 2000;38(8):777-90.
- Ost LG, Hellstrom K, Kaver A. One Versus 5 Sessions of Exposure in the Treatment of Injection Phobia. *Behavior Therapy* 1992;23(2):263-281.
- Ost LG, Jerremalm A, Johansson J. Individual response patterns and the effects of different behavioral methods in the treatment of social phobia. *Behav Res Ther* 1981;19(1):1-16.
- Ost LG, Lindahl IL, Sterner U, Jerremalm A. Exposure in vivo vs applied relaxation in the treatment of blood phobia. *Behav Res Ther* 1984;22(3):205-16.
- Ost LG, Salkovskis PM, Hellstrom K. One-Session Therapist-Directed Exposure Vs Self-Exposure in the Treatment of Spider Phobia. *Behavior Therapy* 1991;22(3):407-422.
- Ost LG, Thulin U, Ramnero J. Cognitive behavior therapy vs exposure in vivo in the treatment of panic disorder with agoraphobia (corrected from agoraphobia). *Behav Res Ther* 2004;42(10):1105-27.
- Ost LG, Westling BE. Applied relaxation vs cognitive behavior therapy in the treatment of panic disorder. *Behav Res Ther* 1995;33(2):145-58.
- Ost LG, Westling BE, Hellstrom K. Applied relaxation, exposure in vivo and cognitive methods in the treatment of panic disorder with agoraphobia. *Behav Res Ther* 1993;31(4):383-94.
- Otto MW, McHugh RK, Simon NM, Farach FJ, Worthington JJ, Pollack MH. Efficacy of CBT for benzodiazepine discontinuation in patients with panic disorder: Further evaluation. *Behav Res Ther* 2010a;48(8):720-7.
- Otto MW, Pollack MH, Dowd SM, et al. Randomized Trial of D-Cycloserine Enhancement of Cognitive-Behavioral Therapy for Panic Disorder. *Depress Anxiety* 2016;33(8):737-45.
- Otto MW, Pollack MH, Gould RA, Worthington JJ, 3rd, McArdle ET, Rosenbaum JF. A comparison of the efficacy of clonazepam and cognitive-behavioral group therapy for the treatment of social phobia. *J Anxiety Disord* 2000;14(4):345-58.
- Otto MW, Pollack MH, Sachs GS, Reiter SR, Meltzer-Brody S, Rosenbaum JF. Discontinuation of benzodiazepine treatment: efficacy of cognitive-behavioral therapy for patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150(10):1485-90.
- Otto MW, Tolin DF, Simon NM, et al. Efficacy of d-cycloserine for enhancing response to cognitive-behavior therapy for panic disorder. *Biol Psychiatry* 2010b;67(4):365-70.
- Otto MW, Tuby KS, Gould RA, McLean RY, 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(12):1989-92.
- Oulis P, Konstantakopoulos G. Pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepines dependence. *CNS Neurosci Ther* 2010;16(1):45-50.
- Oulis P, Konstantakopoulos G. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepine dependence. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21(7):1019-29.
- Oulis P, Konstantakopoulos G, Kouzoupis AV, et al. Pregabalin in the discontinuation of long-term benzodiazepines' use. *Hum Psychopharmacol* 2008a;23(4):337-40.
- Oulis P, Masdrakis VG, Karakatsanis NA, et al. Pregabalin in the discontinuation of long-term benzodiazepine use: a case-series. *Int Clin Psychopharmacol* 2008b;23(2):110-2.
- Oulis P, Nakkas G, Masdrakis VG. Pregabalin in zolpidem dependence and withdrawal. *Clin Neuropharmacol* 2011;34(2):90-1.
- Oyebode F, Rastogi A, Berrisford G, Coccia F. Psychotropics in pregnancy: safety and other considerations. *Pharmacol Ther* 2012;135(1):71-7.
- Palatnik A, Frolov K, Fux M, Benjamin J. Double-blind, controlled, crossover trial of inositol versus fluvoxamine for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(3):335-9.
- Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003;160(3):533-40.
- Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, et al. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(4):341-8.

- Pande AC, Feltner DE, Jefferson JW, et al. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(2):141-9.
- Pande AC, Pollack MH, Crockatt J, et al. Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(4):467-71.
- Pandina GJ, Canuso CM, Turkoz I, Kujawa M, Mahmoud RA. Adjunctive risperidone in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, prospective, placebo-controlled, randomized trial. *Psychopharmacol Bull* 2007;40(3):41-57.
- Papazisis G, Garyfallos G, Sardeli C, Kouvelas D. Pregabalin abuse after past substance-seeking behavior. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013;51(5):441-2.
- Parker G. Reported parental characteristics of agoraphobics and social phobics. *Br J Psychiatry* 1979;135:555-60.
- Patterson B, Boyle MH, Kivlenieks M, Van Ameringen M. The use of waitlists as control conditions in anxiety disorders research. *J Psychiatr Res* 2016;83:112-120.
- Paxling B, Almlov J, Dahlin M, et al. Guided internet-delivered cognitive behavior therapy for generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Cogn Behav Ther* 2011;40(3):159-73.
- Payne LA, White KS, Gallagher MW, et al. Second-Stage Treatments for Relative Nonresponders to Cognitive Behavioral Therapy (Cbt) for Panic Disorder with or without Agoraphobia-Continued Cbt Versus Ssri: A Randomized Controlled Trial. *Depress Anxiety* 2016;33(5):392-9.
- Pecknold J, Luthe L, Munjack D, Alexander P. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study with alprazolam and extended-release alprazolam in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14(5):314-21.
- Pecknold JC, Matas M, Howarth BG, et al. Evaluation of Buspirone as an Antianxiety Agent - Buspirone and Diazepam Versus Placebo. *Canadian Journal of Psychiatry-Revue Canadienne De Psychiatrie* 1989;34(8):766-771.
- Peñate Castro W, Roca Sánchez MJ, Pitti González CT, Bethencourt JM, de la Fuente Portero JA, Marco RG. Cognitive-behavioral treatment and antidepressants combined with virtual reality exposure for patients with chronic agoraphobia. *International Journal of Clinical and Health Psychology* 2014;14(1):9-17.
- Perlis RH, Perlis CS, Wu Y, Hwang C, Joseph M, Nierenberg AA. Industry sponsorship and financial conflict of interest in the reporting of clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2005;162(10):1957-60.
- Perna G, Bertani A, Caldirola D, Smeraldi E, Bellodi L. A comparison of citalopram and paroxetine in the treatment of panic disorder: a randomized, single-blind study. *Pharmacopsychiatry* 2001;34(3):85-90.
- Perna G, Sangiorgio E, Grassi M, Caldirola D. Commentary: Cognitive Behavioral Therapy vs. Eye Movement Desensitization and Reprocessing for Treating Panic Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Front Psychol* 2018;9:1061.
- Pierloot R, Vinck J. Differential outcome of short-term dynamic psychotherapy and systematic desensitization in the treatment of anxious out-patients - a preliminary report. *Psychol Belg* 1978;18:87-98.
- Pies RW. Antidepressant Discontinuation: A Tale of Two Narratives. *J Clin Psychopharmacol* 2019;39(3):185-188.
- Pinta ER, Taylor RE. Quetiapine addiction? *Am J Psychiatry* 2007;164(1):174-5.
- Pistrang N, Barker C, Humphreys K. Mutual help groups for mental health problems: a review of effectiveness studies. *Am J Community Psychol* 2008;42(1-2):110-21.
- Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(2):151-8.
- Pohl RB, Wolkoff RM, Clary CM. Sertraline in the treatment of panic disorder: a double-blind multicenter trial. *Am J Psychiatry* 1998;155(9):1189-95.
- Pollack M, Mangano R, Entsuah R, Tzanis E, Simon NM, Zhang Y. A randomized controlled trial of venlafaxine ER and paroxetine in the treatment of outpatients with panic disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2007a;194(2):233-42.
- Pollack MH, Doyle AC. Treatment of panic disorder: focus on paroxetine. *Psychopharmacol Bull* 2003;37 Suppl 1:53-63.
- Pollack MH, Lepola U, Koponen H, et al. A double-blind study of the efficacy of venlafaxine extended-release, paroxetine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Depress Anxiety* 2007b;24(1):1-14.

- Pollack MH, Otto MW, Rosenbaum JF, Sachs GS. Personality disorders in patients with panic disorder: association with childhood anxiety disorders, early trauma, comorbidity, and chronicity. *Compr Psychiatry* 1992;33(2):78-83.
- Pollack MH, Otto MW, Worthington JJ, Manfro GG, Wolkow R. Sertraline in the treatment of panic disorder: a flexible-dose multicenter trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(11):1010-6.
- Pollack MH, Roy-Byrne PP, Van Ameringen M, et al. The selective GABA reuptake inhibitor tiagabine for the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2005;66(11):1401-8.
- Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, et al. Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder. *J Psychopharmacol* 2003;17(3):276-82.
- Pollack MH, Simon NM, Zalta AK, et al. Olanzapine augmentation of fluoxetine for refractory generalized anxiety disorder: a placebo controlled study. *Biol Psychiatry* 2006;59(3):211-5.
- Pollack MH, Tiller J, Xie F, Trivedi MH. Tiagabine in adult patients with generalized anxiety disorder: results from 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(3):308-16.
- 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(1):44-53.
- Pollack MH, Worthington JJ, 3rd, Otto MW, et al. Venlafaxine for panic disorder: results from a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacol Bull* 1996;32(4):667-70.
- Pollack MH, Worthington JJ, Manfro GG, Otto MW, Zucker BG. Abecarnil for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled comparison of two dosage ranges of abecarnil and buspirone. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 11:19-23.
- Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, et al. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 2001;62(5):350-7.
- Pols H, Zandbergen J, de Loof C, Fernandez I, Griez E. Clinical effects of fluvoxamine on panic symptomatology. *Acta Psychiatr Belg* 1993;93(3):169-77.
- Pompoli A, Furukawa TA, Efthimiou O, Imai H, Tajika A, Salanti G. Dismantling cognitive-behaviour therapy for panic disorder: a systematic review and component network meta-analysis. *Psychol Med* 2018;48(12):1945-1953.
- Pompoli A, Furukawa TA, Imai H, Tajika A, Efthimiou O, Salanti G. Psychological therapies for panic disorder with or without agoraphobia in adults: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016(4).
- Poulton R, Davies S, Menzies RG, Langley JD, Silva PA. Evidence for a non-associative model of the acquisition of a fear of heights. *Behav Res Ther* 1998;36(5):537-44.
- Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Wallace LA. Controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of generalized anxiety disorder in primary care. *Br J Gen Pract* 1990;40(336):289-94.
- Powers MB, Sigmarsson SR, Emmelkamp PMG. A Meta-Analytic Review of Psychological Treatments for Social Anxiety Disorder. *Int J Cogn Ther* 2008;1(2):94-113.
- Prasko J, Dockery C, Horacek J, et al. Moclobemide and cognitive behavioral therapy in the treatment of social phobia. A six-month controlled study and 24 months follow up. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27(4):473-81.
- Price JS, Waller PC, Wood SM, MacKay AV. A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin re-uptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42(6):757-63.
- Quitkin FM. Placebos, drug effects, and study design: a clinician's guide. *Am J Psychiatry* 1999;156(6):829-36.
- Quitkin FM, Rabkin JG, Gerald J, Davis JM, Klein DF. Validity of clinical trials of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2000;157(3):327-37.
- Rakowska JM. Brief strategic therapy in patients with social phobia with or without personality disorder. *Psychother Res* 2011;21(4):462-71.
- Randall CL, Johnson MR, Thevos AK, et al. Paroxetine for social anxiety and alcohol use in dual-diagnosed patients. *Depress Anxiety* 2001;14(4):255-62.
- 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(4):289-98.
- Rapee RM, Gaston JE, Abbott MJ. Testing the efficacy of theoretically derived improvements in the treatment of social phobia. *J Consult Clin Psychol* 2009;77(2):317-27.

- Rasting M, Beutel ME. Dyadic affective interactive patterns in the intake interview as a predictor of outcome. *Psychother Res* 2005;15(3):188-98.
- Ravaris CL, Friedman MJ, Hauri PJ, McHugo GJ. A controlled study of alprazolam and propranolol in panic-disordered and agoraphobic outpatients. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11(6):344-50.
- Raza S, Siddiqui UA, Megna JL, Schwartz TL, Batki SL. Pregabalin treatment of anxiety in patients with substance use disorders. *Ann Pharmacother* 2010;44(5):937-8.
- Reeves RR. Abuse of olanzapine by substance abusers. *J Psychoactive Drugs* 2007;39(3):297-9.
- Ressler KJ, Rothbaum BO, Tannenbaum L, et al. Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(11):1136-44.
- Ribeiro L, Busnello JV, Kauer-Sant'Anna M, et al. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. *Braz J Med Biol Res* 2001;34(10):1303-7.
- Rice DP, Miller LS. Health economics and cost implications of anxiety and other mental disorders in the United States. *Br J Psychiatry Suppl* 1998(34):4-9.
- Richards JC, Klein B, Austin DW. Internet cognitive behavioural therapy for panic disorder: Does the inclusion of stress management information improve end-state functioning? *Clinical Psychologist* 2006;10(1):2-15.
- Rickels K. Alprazolam extended-release in panic disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(7):1599-611.
- Rickels K, DeMartinis N, Aufdembrinke B. A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000a;20(1):12-8.
- Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(11):884-95.
- Rickels K, Mangano R, Khan A. A double-blind, placebo-controlled study of a flexible dose of venlafaxine ER in adult outpatients with generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(5):488-96.
- Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(9):1022-30.
- Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2000b;157(6):968-74.
- Rickels K, Schweizer E. Panic disorder: long-term pharmacotherapy and discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(6 Suppl 2):12S-18S.
- Rickels K, Schweizer E, Case WG, Greenblatt DJ. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation [published erratum appears in *Arch Gen Psychiatry* 1991 Jan;48(1):51]. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(10):899-907.
- Rickels K, Schweizer E, DeMartinis N, Mandos L, Mercer C. Gepirone and diazepam in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(4):272-7.
- 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(3):142-50.
- Rickels K, Weisman K, Norstad N, et al. Buspirone and diazepam in anxiety: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 1982;43(12 Pt 2):81-6.
- Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, Bellew K, Iyengar M, Sheehan D. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003;160(4):749-56.
- Rief W, Nestoriuc Y, von Lilienfeld-Toal A, et al. Differences in adverse effect reporting in placebo groups in SSRI and tricyclic antidepressant trials: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2009;32(11):1041-56.
- Rizley R, Kahn RJ, McNair DM, Frankenthaler LM. A comparison of alprazolam and imipramine in the treatment of agoraphobia and panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1986;22(1):167-72.
- Robinson E, Titov N, Andrews G, McIntyre K, Schwencke G, Solley K. Internet treatment for generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial comparing clinician vs. technician assistance. *PLoS One* 2010;5(6):e10942.
- Robinson L, Delgadillo J, Kellett S. The dose-response effect in routinely delivered psychological therapies: A systematic review. *Psychother Res* 2020;30(1):79-96.

- Rodriguez BF, Weisberg RB, Pagano ME, et al. Characteristics and predictors of full and partial recovery from generalized anxiety disorder in primary care patients. *J Nerv Ment Dis* 2006;194(2):91-7.
- Rogers CR. Client-centered psychotherapy. Boston: Houghton Mifflin, 1951.
- Romero-Cerecero O, Islas-Garduno AL, Zamilpa A, Herrera-Arellano A, Jimenez-Ferrer E, Tortoriello J. Galphimine-B Standardized Extract versus Alprazolam in Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Ten-Week, Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Biomed Res Int* 2019;2019:1037036.
- Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry* 1998;44(2):77-87.
- Rosenbaum JF, Moroz G, Bowden CL. Clonazepam in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a dose-response study of efficacy, safety, and discontinuance. Clonazepam Panic Disorder Dose-Response Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(5):390-400.
- Roshanaei-Moghaddam B, Pauly MC, Atkins DC, Baldwin SA, Stein MB, Roy-Byrne P. Relative effects of CBT and pharmacotherapy in depression versus anxiety: is medication somewhat better for depression, and CBT somewhat better for anxiety? *Depress Anxiety* 2011;28(7):560-7.
- Ross CA, Matas M. A clinical trial of buspirone and diazepam in the treatment of generalized anxiety disorder. *Can J Psychiatry* 1987;32(5):351-5.
- Rothbaum BO, Hodges L, Smith S, Lee JH, Price L. A controlled study of virtual reality exposure therapy for the fear of flying. *J Consult Clin Psychol* 2000;68(6):1020-6.
- Rothbaum BO, Hodges LF, Kooper R, Opdyke D, Williford JS, North M. Effectiveness of computer-generated (virtual reality) graded exposure in the treatment of acrophobia. *Am J Psychiatry* 1995;152(4):626-8.
- Rothschild AJ, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Yan M, Sheehan DV. Vortioxetine (Lu AA21004) 5mg in generalized anxiety disorder: Results of an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in the United States. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012.
- Roy-Byrne PP, Davidson KW, Kessler RC, et al. Anxiety disorders and comorbid medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30(3):208-25.
- Rozental A, Kottorp A, Boettcher J, Andersson G, Carlbring P. Negative Effects of Psychological Treatments: An Exploratory Factor Analysis of the Negative Effects Questionnaire for Monitoring and Reporting Adverse and Unwanted Events. *PLoS One* 2016;11(6):e0157503.
- Rubinchik SM, Kablinger AS, Gardner JS. Medications for panic disorder and generalized anxiety disorder during pregnancy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7(3):100-5.
- Rubio G, Lopez-Ibor JJ. Generalized anxiety disorder: a 40-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 2007a;115(5):372-9.
- Rubio G, Lopez-Ibor JJ, Jr. What can be learnt from the natural history of anxiety disorders? *Eur Psychiatry* 2007b;22(2):80-6.
- Ruhmland M, Margraf J. Efficacy of psychological treatments for generalized anxiety disorder and social phobia. *Verhaltenstherapie* 2001a;11(1):27-40.
- Ruhmland M, Margraf J. Efficacy of psychological treatments for panic and agoraphobia. *Verhaltenstherapie* 2001b;11(1):41-53.
- Ruhmland M, Margraf J. Efficacy of psychological treatments for specific phobia and obsessive compulsive disorder. *Verhaltenstherapie* 2001c;11(1):14-26.
- Rus-Calafell M, Gutierrez-Maldonado J, Botella C, Banos RM. Virtual reality exposure and imaginal exposure in the treatment of fear of flying: a pilot study. *Behav Modif* 2013;37(4):568-90.
- Rusch N, Lieb K, Gottler I, et al. Shame and implicit self-concept in women with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164:500 - 508.
- Rutherford BR, Sneed JR, Roose SP. Does differential drop-out explain the influence of study design on antidepressant response? A meta-analysis. *J Affect Disord* 2012;140(1):57-65.
- Rynn M, Russell J, Erickson J, et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: a flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety* 2008;25(3):182-9.
- Safran JD, Muran JC. *Negotiating the Therapeutic Alliance: A Relational Treatment Guide*. New York: Guilford, 2000.
- Safren SA, Gershuny BS, Marzol P, Otto MW, Pollack MH. History of childhood abuse in panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder. *J Nerv Ment Dis* 2002;190(7):453-6.
- Salaberria K, Echeburua E. Long-term outcome of cognitive therapy's contribution to self-exposure in vivo to the treatment of generalized social phobia. *Behav Modif* 1998;22(3):262-84.

- Salzer S, Winkelbach C, Leweke F, Leibing E, Leichsenring F. Long-term effects of short-term psychodynamic psychotherapy and cognitive-behavioural therapy in generalized anxiety disorder: 12-month follow-up. *Can J Psychiatry* 2011;56(8):503-8.
- Samuel M, Zimovetz EA, Gabriel Z, Beard SM. Efficacy and safety of treatments for refractory generalized anxiety disorder: a systematic review. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26(2):63-8.
- Sanchez-Meca J, Rosa-Alcazar AI, Marin-Martinez F, Gomez-Conesa A. Psychological treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2010;30(1):37-50.
- Sandmann J, Lorch B, Bandelow B, et al. Fluvoxamine or placebo in the treatment of panic disorder and relationship to blood concentrations of fluvoxamine. *Pharmacopsychiatry* 1998;31(4):117-21.
- Sareen J, Houlahan T, Cox BJ, Asmundson GJ. Anxiety disorders associated with suicidal ideation and suicide attempts in the National Comorbidity Survey. *J Nerv Ment Dis* 2005;193(7):450-4.
- Sareen J, Jacobi F, Cox BJ, Belik SL, Clara I, Stein MB. Disability and poor quality of life associated with comorbid anxiety disorders and physical conditions. *Arch Intern Med* 2006;166(19):2109-16.
- Sarris J, Byrne GJ, Cribb L, et al. L-theanine in the adjunctive treatment of generalized anxiety disorder: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Res* 2019;110:31-37.
- Sarris J, Stough C, Bousman CA, et al. Kava in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33(5):643-8.
- Sartorius N, Ustun TB, Costa e Silva JA, et al. An international study of psychological problems in primary care. Preliminary report from the World Health Organization Collaborative Project on 'Psychological Problems in General Health Care'. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(10):819-24.
- Sartorius N, Ustun TB, Lecrubier Y, Wittchen HU. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. *Br J Psychiatry Suppl* 1996;30(30):38-43.
- Schaap C, Bennun I, L. S, Hoogduin K. The therapeutic relationship in behavioural psychotherapy. Chichester: Wiley, 1993.
- Schifano F, Chiappini S. Pregabalin: A range of misuse-related unanswered questions. *CNS neuroscience & therapeutics* 2019;25(5):659.
- Schmidt NB, Woolaway-Bickel K. The effects of treatment compliance on outcome in cognitive-behavioral therapy for panic disorder: quality versus quantity. *J Consult Clin Psychol* 2000;68(1):13-8.
- Schmidt NB, Woolaway-Bickel K, Trakowski J, et al. Dismantling cognitive-behavioral treatment for panic disorder: questioning the utility of breathing retraining. *J Consult Clin Psychol* 2000;68(3):417-24.
- Schneider A, Bergmann A, Wüstenfeld GB, Fischer T. Angst - Kap. 19. In: M. K, ed. *Allgemeinmedizin und Familienmedizin*. 4 ed. Stuttgart: Thieme Verlag, 2012:
- Schneider S, Margraf J. *Agoraphobie und Panikstörung*. Göttingen: Hogrefe, 1998.
- Schneier FR, Goetz D, Campeas R, Fallon B, Marshall R, Liebowitz MR. Placebo-controlled trial of moclobemide in social phobia. *Br J Psychiatry* 1998;172:70-7.
- Scholten WD, Batelaan NM, van Oppen P, et al. The Efficacy of a Group CBT Relapse Prevention Program for Remitted Anxiety Disorder Patients Who Discontinue Antidepressant Medication: A Randomized Controlled Trial. *Psychother Psychosom* 2018;87(4):240-242.
- Schulz A, Stolz T, Vincent A, Krieger T, Andersson G, Berger T. A sorrow shared is a sorrow halved? A three-arm randomized controlled trial comparing internet-based clinician-guided individual versus group treatment for social anxiety disorder. *Behav Res Ther* 2016;84:14-26.
- Schulz H, Barghaan D, Harfst T. Psychotherapeutische Versorgung. In: *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* 41. 2008:
- Schulz H, Barghaan D, Koch U, Harfst T. Die Versorgung von Patienten mit psychischen Störungen. In: Wittchen Hu, Hoyer J, eds. *Klinische Psychologie & Psychotherapie*. 2 ed. Berlin: Springer, 2011:361-380.
- Schutters SI, Van Megen HJ, Van Veen JF, Denys DA, Westenberg HG. Mirtazapine in generalized social anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25(5):302-4.
- Schuermans J, Comijs H, Emmelkamp PM, et al. A randomized, controlled trial of the effectiveness of cognitive-behavioral therapy and sertraline versus a waitlist control group for anxiety disorders in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(3):255-63.
- Schuermans J, Comijs H, Emmelkamp PM, Weijnen IJ, van den Hout M, van Dyck R. Long-term effectiveness and prediction of treatment outcome in cognitive behavioral therapy and sertraline for late-life anxiety disorders. *Int Psychogeriatr* 2009;21(6):1148-59.

- Schwan S, Sundstrom A, Stjernberg E, Hallberg E, Hallberg P. A signal for an abuse liability for pregabalin-- results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. *Eur J Clin Pharmacol* 2010a;66(9):947-53.
- Schwan S, Sundström A, Stjernberg E, Hallberg E, Hallberg P. A signal for an abuse liability for pregabalin— results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2010b;66(9):947-953.
- Schweizer E, Pohl R, Balon R, Fox I, Rickels K, Yeragani VK. Lorazepam vs. alprazolam in the treatment of panic disorder. *Pharmacopsychiatry* 1990a;23(2):90-3.
- Schweizer E, Rickels K. Buspirone in the treatment of panic disorder: a controlled pilot comparison with clorazepate [letter]. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4):303.
- Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. II. Effects of gradual taper. *Arch Gen Psychiatry* 1990b;47(10):908-15.
- Schweizer E, Rickels K, De Martinis N, Case G, Garcia-Espana F. The effect of personality on withdrawal severity and taper outcome in benzodiazepine dependent patients. *Psychol Med* 1998;28(3):713-20.
- Seedat S, Stein MB. Double-blind, placebo-controlled assessment of combined clonazepam with paroxetine compared with paroxetine monotherapy for generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(2):244-8.
- Seidscheck I. Screening zu Komorbidität von Depression in der Primärversorgung: Validität zweier Screeninginstrumente zur Komorbiditätsdiagnostik (Angst- und somatoforme Störungen). Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie. München: Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, 2006.
- Seligman MEP. Phobias and preparedness. *Behavior Therapy* 1971;2(3):307-320.
- Shader RI, Greenblatt DJ. Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *New Engl J Med* 1993;33:1398-405.
- Shapiro DE, Boggs SR, Melamed BG, Graham-Pole J. The effect of varied physician affect on recall, anxiety, and perceptions in women at risk for breast cancer: an analogue study. *Health Psychol* 1992;11(1):61-6.
- Shapiro F. Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): evaluation of controlled PTSD research. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1996;27(3):209-18.
- Sharp DM, Power KG, Simpson RJ, et al. Fluvoxamine, placebo, and cognitive behaviour therapy used alone and in combination in the treatment of panic disorder and agoraphobia. *Journal of Anxiety Disorders* 1996;10(4):219-242.
- Sharp DM, Power KG, Swanson V. Reducing therapist contact in cognitive behaviour therapy for panic disorder and agoraphobia in primary care: global measures of outcome in a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2000;50(461):963-8.
- Sharp DM, Power KG, Swanson V. A comparison of the efficacy and acceptability of group versus individual cognitive behaviour therapy in the treatment of panic disorder and agoraphobia in primary care. *Clinical Psychology & Psychotherapy* 2004;11(2):73-82.
- Shear MK, Brown TA, Barlow DH, et al. Multicenter collaborative panic disorder severity scale. *Am J Psychiatry* 1997;154(11):1571-5.
- Shear MK, Cooper AM, Klerman GL, Busch FN, Shapiro T. A psychodynamic model of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150(6):859-66.
- Shear MK, Pilkonis PA, Cloitre M, Leon AC. Cognitive behavioral treatment compared with nonprescriptive treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(5):395-401.
- Sheehan DV, Burnham DB, Iyengar MK, Perera P, Paxil CRPDSG. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66(1):34-40.
- Sheehan DV, Davidson J, Manschreck T, Van Wyck Fleet J. Lack of efficacy of a new antidepressant (bupropion) in the treatment of panic disorder with phobias. *J Clin Psychopharmacol* 1983;3(1):28-31.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
- Sheehan DV, Raj AB, Harnett-Sheehan K, Soto S, Knapp E. The relative efficacy of high-dose buspirone and alprazolam in the treatment of panic disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88(1):1-11.
- Sheehan DV, Raj AB, Sheehan KH, Soto S. Is buspirone effective for panic disorder? *J Clin Psychopharmacol* 1990;10(1):3-11.

- Siegmund A, Golfels F, Finck C, et al. D-cycloserine does not improve but might slightly speed up the outcome of in-vivo exposure therapy in patients with severe agoraphobia and panic disorder in a randomized double blind clinical trial. *J Psychiatr Res* 2011;45(8):1042-7.
- Sielk M, Janssen B, Abholz H-H. *Praktische Psychiatrie für den Hausarzt - Hilfen für Diagnostik und Therapie*. Kap. 5: Angststörungen. München: Deutscher Ärzteverlag, 2009.
- Siev J, Chambless DL. Specificity of treatment effects: cognitive therapy and relaxation for generalized anxiety and panic disorders. *J Consult Clin Psychol* 2007;75(4):513-22.
- SIGN. *A guideline developer's handbook* ((SIGN publication no. 50). Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2019.
- Silove D, Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Manicavasagar V, Blaszczynski A. Parental representations of patients with panic disorder and generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 1991;159:835-41.
- Simon NM, Connor KM, LeBeau RT, et al. Quetiapine augmentation of paroxetine CR for the treatment of refractory generalized anxiety disorder: preliminary findings. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;197(4):675-81.
- Simon NM, Hofmann SG, Rosenfield D, et al. Efficacy of Yoga vs Cognitive Behavioral Therapy vs Stress Education for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2020.
- Simpson K, Noble S. Fluoxetine - A review of its use in women's health. *CNS Drugs* 2000;14(4):301-328.
- Skopp G, Zimmer G. [Pregabalin--a drug with abuse potential?]. *Arch Kriminol* 2012;229(1-2):44-54.
- Smith DE, Landry MJ. Benzodiazepine dependency discontinuation: focus on the chemical dependency detoxification setting and benzodiazepine-polydrug abuse. *J Psychiatr Res* 1990;24 Suppl 2:145-56.
- Smits JA, Hofmann SG. A meta-analytic review of the effects of psychotherapy control conditions for anxiety disorders. *Psychol Med* 2009;39(2):229-39.
- Smits JA, Powers MB, Buxkamper R, Telch MJ. The efficacy of videotape feedback for enhancing the effects of exposure-based treatment for social anxiety disorder: a controlled investigation. *Behav Res Ther* 2006;44(12):1773-85.
- Somers JM, Goldner EM, Waraich P, Hsu L. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry* 2006;51(2):100-13.
- Soyka M, Queri S, Kufner H, Rosner S. Wo verstecken sich 1,9 Millionen Medikamentenabhängige? *Nervenarzt* 2005;76(1):72-7.
- Spigset O, Hägg S. Excretion of psychotropic drugs into breast milk - Pharmacokinetic overview and therapeutic implications. *Cns Drugs* 1998;9(2):111-134.
- Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med* 2006;166(10):1092-7.
- Sramek JJ, Tansman M, Suri A, et al. Efficacy of buspirone in generalized anxiety disorder with coexisting mild depressive symptoms. *J Clin Psychiatry* 1996;57(7):287-91.
- Stahl MMS, Lindquist M, Pettersson M, et al. Withdrawal reactions with selective serotonin re-uptake inhibitors as reported to the WHO system. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1997;53(3-4):163-169.
- Stahl SM, Gergel I, Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2003;64(11):1322-7.
- Stangier U, Clark DM, Ehlers A. *Soziale Phobie*. Göttingen: Hogrefe, 2006.
- Stangier U, Heidenreich T, Peitz M, Lauterbach W, Clark DM. Cognitive therapy for social phobia: individual versus group treatment. *Behav Res Ther* 2003;41(9):991-1007.
- Stangier U, Schramm E, Heidenreich T, Berger M, Clark DM. Cognitive therapy vs interpersonal psychotherapy in social anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(7):692-700.
- Stanley MA, Beck JG, Glassco JD. Treatment of generalized anxiety in older adults: A preliminary comparison of cognitive-behavioral and supportive approaches. *Behavior Therapy* 1996;27(4):565-581.
- Stanley MA, Beck JG, Novy DM, et al. Cognitive-behavioral treatment of late-life generalized anxiety disorder. *J Consult Clin Psychol* 2003;71(2):309-19.
- Stanley MA, Wilson NL, Novy DM, et al. Cognitive behavior therapy for generalized anxiety disorder among older adults in primary care: a randomized clinical trial. *Jama* 2009;301(14):1460-7.
- Statistisches Bundesamt. *Gesundheit. Grunddaten der Krankenhäuser*. Fachserie 12 Reihe 6.1.1. Wiesbaden: 2013:

- Stein DJ, Ahokas A, Albarran C, Olivier V, Allgulander C. Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *J Clin Psychiatry* 2012;73(7):1002-8.
- Stein DJ, Ahokas A, Jarema M, et al. Efficacy and safety of agomelatine (10 or 25 mg/day) in non-depressed out-patients with generalized anxiety disorder: A 12-week, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27(5):526-537.
- Stein DJ, Ahokas A, Marquez MS, et al. Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2014;75(4):362-8.
- Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(5):561-6.
- Stein DJ, Berk M, Els C, et al. A double-blind placebo-controlled trial of paroxetine in the management of social phobia (social anxiety disorder) in South Africa. *S Afr Med J* 1999;89(4):402-6.
- Stein DJ, Cameron A, Amrein R, Montgomery SA. Moclobemide is effective and well tolerated in the long-term pharmacotherapy of social anxiety disorder with or without comorbid anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2002a;17(4):161-70.
- Stein DJ, Khoo JP, Ahokas A, et al. 12-week double-blind randomized multicenter study of efficacy and safety of agomelatine (25-50mg/day) versus escitalopram (10-20mg/day) in out-patients with severe generalized anxiety disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018;28(8):970-979.
- Stein DJ, Versiani M, Hair T, Kumar R. Efficacy of paroxetine for relapse prevention in social anxiety disorder: a 24-week study. *Arch Gen Psychiatry* 2002b;59(12):1111-8.
- Stein DJ, Westenberg HG, Yang H, Li D, Barbato LM. Fluvoxamine CR in the long-term treatment of social anxiety disorder: the 12- to 24-week extension phase of a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6(4):317-23.
- Stein MB. Attending to anxiety disorders in primary care. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 15:35-9.
- Stein MB, Cantrell CR, Sokol MC, Eaddy MT, Shah MB. Antidepressant adherence and medical resource use among managed care patients with anxiety disorders. *Psychiatr Serv* 2006;57(5):673-80.
- Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard RB, Pitts CD, Bushnell W, Gergel I. Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder): a randomized controlled trial. *Jama* 1998;280(8):708-13.
- Stein MB, Pollack MH, Bystritsky A, Kelsey JE, Mangano RM. Efficacy of low and higher dose extended-release venlafaxine in generalized social anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;177(3):280-8.
- Stein MB, Ron Norton G, Walker JR, Chartier MJ, Graham R. Do selective serotonin re-uptake inhibitors enhance the efficacy of very brief cognitive behavioral therapy for panic disorder? A pilot study. *Psychiatry Res* 2000;94(3):191-200.
- Stein MB, Walker JR, Anderson G, et al. Childhood physical and sexual abuse in patients with anxiety disorders and in a community sample. *Am J Psychiatry* 1996;153(2):275-7.
- Sterne JA, Gavaghan D, Egger M. Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *J Clin Epidemiol* 2000;53(11):1119-29.
- Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH, et al. Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64(3):250-8.
- Stopa L, Clark DM. Social phobia and interpretation of social events. *Behav Res Ther* 2000;38(3):273-83.
- Strand M, Hetta J, Rosen A, et al. A Double-Blind, Controlled Trial in Primary Care Patients with Generalized Anxiety - a Comparison between Buspirone and Oxazepam. *Journal of Clinical Psychiatry* 1990;51:40-45.
- Strauss B, Linden M, Haupt ML, Kaczmarek S. Unwanted effects, side effects and undesirable developments. Classification and prevalence in psychotherapy. *Psychotherapeut* 2012;57(5):385-+.
- Stuart GL, Treat TA, Wade WA. Effectiveness of an empirically based treatment for panic disorder delivered in a service clinic setting: 1-year follow-up. *J Consult Clin Psychol* 2000;68(3):506-12.
- Subic-Wrana C, Maucher V, Beutel ME. Psychotherapy of panic disorder. Therapeutic approaches, treatment principles and effectiveness of current treatment methods. *Psychotherapeut* 2006;51(5):334-+.
- Subic-Wrana C, Milrod B, Beutel ME. Panikfokussierte Psychodynamische Psychotherapie der Panikstörung. Göttingen: Hogrefe, 2012.
- Svartberg M, Seltzer MH, Stiles TC. The effects of common and specific factors in short-term anxiety-provoking psychotherapy: a pilot process-outcome study. *J Nerv Ment Dis* 1998;186(11):691-6.

- Swales PJ, Solfvin JF, Sheikh JI. Cognitive-behavioral therapy in older panic disorder patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 1996;4(1):46-60.
- Swinson RP, Fergus KD, Cox BJ, Wickwire K. Efficacy of telephone-administered behavioral therapy for panic disorder with agoraphobia. *Behav Res Ther* 1995;33(4):465-9.
- Tart CD, Handelsman PR, Deboer LB, et al. Augmentation of exposure therapy with post-session administration of D-cycloserine. *J Psychiatr Res* 2013;47(2):168-74.
- Taubmann B, von Wietersheim J. Die Wirksamkeit von Angst-Selbsthilfegruppen aus Patienten- und Expertensicht. *Z Psychosom Med Psychother* 2008;54(3):263-76.
- Taylor CB, Hayward C, King R, et al. Cardiovascular and symptomatic reduction effects of alprazolam and imipramine in patients with panic disorder: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10(2):112-8.
- Taylor JH, Landeros-Weisenberger A, Coughlin C, et al. Ketamine for Social Anxiety Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Crossover Trial. *Neuropsychopharmacology* 2018;43(2):325-333.
- Telch MJ, Agras WS, Taylor CB, Roth WT, Gallen CC. Combined pharmacological and behavioral treatment for agoraphobia. *Behav Res Ther* 1985;23(3):325-35.
- Telch MJ, Lucas JA, Schmidt NB, Hanna HH, LaNae Jaimez T, Lucas RA. Group cognitive-behavioral treatment of panic disorder. *Behav Res Ther* 1993;31(3):279-87.
- Telch MJ, Schmidt NB, Jaimez TL, Jacquin KM, Harrington PJ. Impact of cognitive-behavioral treatment on quality of life in panic disorder patients. *J Consult Clin Psychol* 1995;63(5):823-30.
- Tesar GE, Rosenbaum JF, Pollack MH, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1991;52(2):69-76.
- Teusch L, Böhme H. [What is the result of an inpatient treatment program with client-centered psychotherapy emphasis in patients with agoraphobia and/or panic? Results of a 1-year follow-up]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 1991;41(2):68-76.
- Teusch L, Böhme H, Finke J. Konfliktzentrierte Monotherapie oder Methodenintegration? *Nervenarzt* 2001;72(1):31-9.
- Teusch L, Bohme H, Gastpar M. The benefit of an insight-oriented and experiential approach on panic and agoraphobia symptoms. Results of a controlled comparison of client-centered therapy alone and in combination with behavioral exposure. *Psychother Psychosom* 1997;66(6):293-301.
- Teusch L, Finke J. Die Grundlagen eines Manuals für die Gesprächspsychotherapeutische Behandlung bei Panik und Agoraphobie. *Psychotherapeut* 1995:88-95.
- Thombs BD, Ziegelstein RC. Does depression screening improve depression outcomes in primary care? *BMJ* 2014;348:g1253.
- Tiller JW, Bouwer C, Behnke K. Moclobemide and fluoxetine for panic disorder. International Panic Disorder Study Group. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249 Suppl 1:S7-10.
- Titov N, Andrews G, Choi I, Schwencke G, Mahoney A. Shyness 3: randomized controlled trial of guided versus unguided Internet-based CBT for social phobia. *Aust N Z J Psychiatry* 2008a;42(12):1030-40.
- Titov N, Andrews G, Robinson E, et al. Clinician-assisted Internet-based treatment is effective for generalized anxiety disorder: randomized controlled trial. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2009;43(10):905-912.
- Titov N, Andrews G, Schwencke G. Shyness 2: treating social phobia online: replication and extension. *Aust N Z J Psychiatry* 2008b;42(7):595-605.
- Titov N, Andrews G, Schwencke G, Drobny J, Einstein D. Shyness 1: distance treatment of social phobia over the Internet. *Aust N Z J Psychiatry* 2008c;42(7):585-94.
- Triscari MT, Faraci P, Catalisano D, D'Angelo V, Urso V. Effectiveness of cognitive behavioral therapy integrated with systematic desensitization, cognitive behavioral therapy combined with eye movement desensitization and reprocessing therapy, and cognitive behavioral therapy combined with virtual reality exposure therapy methods in the treatment of flight anxiety: a randomized trial. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:2591-8.
- Tsao JC, Mystkowski JL, Zucker BG, Craske MG. Impact of cognitive-behavioral therapy for panic disorder on comorbidity: a controlled investigation. *Behav Res Ther* 2005;43(7):959-70.
- Tuccori M, Testi A, Antonioli L, et al. Safety concerns associated with the use of serotonin reuptake inhibitors and other serotonergic/noradrenergic antidepressants during pregnancy: a review. *Clin Ther* 2009;31 Pt 1:1426-53.

- Tulbure BT, Szentagotai A, David O, et al. Internet-delivered cognitive-behavioral therapy for social anxiety disorder in Romania: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2015;10(5):e0123997.
- Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358(3):252-60.
- Turner SM, Beidel DC, Jacob RG. Social phobia: a comparison of behavior therapy and atenolol. *J Consult Clin Psychol* 1994;62(2):350-8.
- Udechuku A, Nguyen T, Hill R, Szego K. Antidepressants in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44(11):978-96.
- Uhlenhuth EH, Matuzas W, Glass RM, Easton C. Response of panic disorder to fixed doses of alprazolam or imipramine. *J Affect Disord* 1989;17(3):261-70.
- Uhlenhuth EH, Warner TD, Matuzas W. Interactive model of therapeutic response in panic disorder: moclobemide, a case in point. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(3):275-84.
- Vaishnavi S, Alamy S, Zhang W, Connor KM, Davidson JR. Quetiapine as monotherapy for social anxiety disorder: a placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31(7):1464-9.
- Van Ameringen MA, Lane RM, Walker JR, et al. Sertraline treatment of generalized social phobia: a 20-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158(2):275-81.
- van Apeldoorn FJ, van Hout WJ, Mersch PP, et al. Is a combined therapy more effective than either CBT or SSRI alone? Results of a multicenter trial on panic disorder with or without agoraphobia. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117(4):260-70.
- Van Apeldoorn FJ, Van Hout WJ, Timmerman ME, Mersch PP, den Boer JA. Rate of improvement during and across three treatments for panic disorder with or without agoraphobia: cognitive behavioral therapy, selective serotonin reuptake inhibitor or both combined. *J Affect Disord* 2013;150(2):313-9.
- van Balkom AJ, Bakker A, Spinhoven P, Blaauw BM, Smeenk S, Ruesink B. A meta-analysis of the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a comparison of psychopharmacological, cognitive-behavioral, and combination treatments. *J Nerv Ment Dis* 1997;185(8):510-6.
- van der Linden GJ, Stein DJ, van Balkom AJ. The efficacy of the selective serotonin reuptake inhibitors for social anxiety disorder (social phobia): a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15 Suppl 2:S15-23.
- van Die MD, Bone KM, Burger HG, Teede HJ. Are we drawing the right conclusions from randomised placebo-controlled trials? A post-hoc analysis of data from a randomised controlled trial. *BMC Med Res Methodol* 2009;9:41.
- van Oort FV, Greaves-Lord K, Ormel J, Verhulst FC, Huizink AC. Risk indicators of anxiety throughout adolescence: the TRAILS study. *Depress Anxiety* 2011;28(6):485-94.
- van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG. Psychopharmacological treatment of social phobia; a double blind placebo controlled study with fluvoxamine. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;115(1-2):128-34.
- van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG, Pian KL. Clinical effects of buspirone in social phobia: a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 1997;58(4):164-8.
- Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, Alves AB, Liebowitz MR, Amrein R. Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenelzine. *Br J Psychiatry* 1992;161:353-60.
- Versorgungsleitlinien.de. Versorgungsleitlinien. 2008:
- Vika M, Skaret E, Raadal M, Ost LG, Kvale G. One- vs. five-session treatment of intra-oral injection phobia: a randomized clinical study. *Eur J Oral Sci* 2009;117(3):279-85.
- Vincelli F, Anolli L, Bouchard S, Wiederhold BK, Zurloni V, Riva G. Experiential cognitive therapy in the treatment of panic disorders with agoraphobia: a controlled study. *Cyberpsychol Behav* 2003;6(3):321-8.
- Vos SP, Huibers MJ, Diels L, Arntz A. A randomized clinical trial of cognitive behavioral therapy and interpersonal psychotherapy for panic disorder with agoraphobia. *Psychol Med* 2012;1-12.
- Wade AG, Lepola U, Koponen HJ, Pedersen V, Pedersen T. The effect of citalopram in panic disorder. *Br J Psychiatry* 1997;170:549-53.
- Waltz J, Addis ME, Koerner K, Jacobson NS. Testing the integrity of a psychotherapy protocol: assessment of adherence and competence. *J Consult Clin Psychol* 1993;61(4):620-30.
- Wampold BE. *The Great Psychotherapy Debate. Models, Methods, and Findings.* Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum, 2001.
- Wampold BE, Mondin GW, Moody M, Stich F, Benson K, Ahn HN. A meta-analysis of outcome studies comparing bona fide psychotherapies: Empirically, "all must have prizes". *Psychological Bulletin* 1997;122(3):203-215.

- Wang PS, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, et al. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. *Lancet* 2007;370(9590):841-50.
- Wang PS, Lane M, Olfson M, Pincus HA, Wells KB, Kessler RC. Twelve-month use of mental health services in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(6):629-40.
- Waters BM, Joshi KG. Intravenous quetiapine-cocaine use ("Q-ball"). *Am J Psychiatry* 2007;164(1):173-4.
- WBP. Entwurf des Wissenschaftlichen Beirats Psychotherapie (WBP) eines Forschungskonzepts für das Förderprojekt "Psychotherapie" für das BMBF. 2007:
- Wedekind D, Broocks A, Weiss N, Engel K, Neubert K, Bandelow B. A randomized, controlled trial of aerobic exercise in combination with paroxetine in the treatment of panic disorder. *World J Biol Psychiatry* 2010;11(7):904-13.
- Wegner DM, Zanakos S. Chronic thought suppression. *J Pers* 1994;62(4):616-40.
- Weinmann S, Koesters M, Becker T. Effects of implementation of psychiatric guidelines on provider performance and patient outcome: systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115(6):420-33.
- Weissman MM, Klerman GL, Markowitz JS, Ouellette R. Suicidal ideation and suicide attempts in panic disorder and attacks. *N Engl J Med* 1989;321(18):1209-14.
- Wells A. A metacognitive model and therapy for generalized anxiety disorder. *Clinical Psychology & Psychotherapy* 1999;6(2):86-95.
- Wells A. *Metacognitive Therapy for Anxiety and Depression*. Guildford, 2009.
- Wells A, Welford M, King P, Papageorgiou C, Wisely J, Mendel E. A pilot randomized trial of metacognitive therapy vs applied relaxation in the treatment of adults with generalized anxiety disorder. *Behav Res Ther* 2010;48(5):429-34.
- 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(6):875-99.
- Westenberg HG, Stein DJ, Yang H, Li D, Barbato LM. A double-blind placebo-controlled study of controlled release fluvoxamine for the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(1):49-55.
- Westra HA, Constantino MJ, Antony MM. Integrating motivational interviewing with cognitive-behavioral therapy for severe generalized anxiety disorder: An allegiance-controlled randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2016;84(9):768-782.
- Wetherell JL, Gatz M, Craske MG. Treatment of generalized anxiety disorder in older adults. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2003;71(1):31-40.
- 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(7):782-9.
- White KS, Payne LA, Gorman JM, et al. Does maintenance CBT contribute to long-term treatment response of panic disorder with or without agoraphobia? A randomized controlled clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2013;81(1):47-57.
- WHO. World Health Organization. Tenth Revision of the International Classification of Diseases, Chapter V (F): Mental and Behavioural Disorders (including disorders of psychological development). *Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva: World Health Organization, 1991.
- WHO. Weltgesundheitsorganisation - Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Forschungskriterien. Herausgegeben von Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E. Bern/Göttingen: Verlag Hans Huber, 1994.
- Wiborg IM, Dahl AA. Does brief dynamic psychotherapy reduce the relapse rate of panic disorder? *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(8):689-94.
- Wilke S, Grande T. Krankheitskonzepte als Verhandlungsgegenstand - ein Modell zur interaktionellen Ausarbeitung von Ursachenvorstellungen in psychoanalytischen Erstinterviews. In: Flick U, ed. *Alltagswissen über Gesundheit und Krankheit*. Heidelberg: Asanger, 1991:177-97.
- Williams SL, Falbo J. Cognitive and performance-based treatments for panic attacks in people with varying degrees of agoraphobic disability. *Behav Res Ther* 1996;34(3):253-64.
- Wiltink J, Beutel ME, Till Y, et al. Prevalence of distress, comorbid conditions and well being in the general population. *J Affect Disord* 2011;130(3):429-37.
- Wims E, Titov N, Andrews G, Choi I. Clinician-assisted Internet-based treatment is effective for panic: A randomized controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44(7):599-607.

- Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H, Zarin D, Frank E. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. *JAMA* 1999;282(13):1264-1269.
- Wittchen HU. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. *Depress Anxiety* 2002;16(4):162-71.
- Wittchen HU, Jacobi F. Die Versorgungssituation psychischer Störungen in Deutschland. Eine klinisch-epidemiologische Abschätzung anhand des Bundes-Gesundheitssurveys 1998. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001;44:993-1000.
- Wittchen HU, Jacobi F. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 21 - Angststörungen. Berlin: Robert-Koch-Institut, 2004.
- Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe--a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(4):357-76.
- Wittchen HU, Kessler RC, Beesdo K, Krause P, Hofler M, Hoyer J. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 8:24-34.
- Woelk H, Schlafke S. A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine* 2010;17(2):94-9.
- Wolitzky-Taylor KB, Horowitz JD, Powers MB, Telch MJ. Psychological approaches in the treatment of specific phobias: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2008;28(6):1021-37.
- Woods SW, Nagy LM, Koleszar AS, Krystal JH, Heninger GR, Charney DS. Controlled trial of alprazolam supplementation during imipramine treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(1):32-8.
- Yoshinaga N, Matsuki S, Niitsu T, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Patients with Social Anxiety Disorder Who Remain Symptomatic following Antidepressant Treatment: A Randomized, Assessor-Blinded, Controlled Trial. *Psychother Psychosom* 2016;85(4):208-17.
- Young AS, Klap R, Sherbourne CD, Wells KB. The quality of care for depressive and anxiety disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(1):55-61.
- Zacny JP, Paice JA, Coalson DW. Subjective, psychomotor, and physiological effects of pregabalin alone and in combination with oxycodone in healthy volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* 2012;100(3):560-5.
- Zajecka J, Fawcett J, Amsterdam J, et al. Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(3):193-7.
- Zak PJ, Kurzban R, Matzner WT. Oxytocin is associated with human trustworthiness. *Horm Behav* 2005;48(5):522-7.
- Zeeck A, Herzog T, Kuhn K, Hartmann A, Scheidt C, Wirsching M. Partial hospitalisation - Indication and characteristic aspects of the setting, shown by the example of the day clinic in Freiburg/Germany. *Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie* 2002;52(12):492-499.
- Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung. Berlin: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland, 2010:vol 2010).
- Zhu Z, Zhang L, Jiang J, et al. Comparison of psychological placebo and waiting list control conditions in the assessment of cognitive behavioral therapy for the treatment of generalized anxiety disorder: a meta-analysis. *Shanghai Arch Psychiatry* 2014;26(6):319-31.
- Zitrin CM, Klein DF, Woerner MG. Treatment of agoraphobia with group exposure in vivo and imipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37(1):63-72.
- Zitrin CM, Klein DF, Woerner MG, Ross DC. Treatment of phobias. I. Comparison of imipramine hydrochloride and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40(2):125-38.
- Zullino D, Chatton A, Fresard E, et al. Venlafaxine versus applied relaxation for generalized anxiety disorder: a randomized controlled study on clinical and electrophysiological outcomes. *Psychiatr Q* 2015;86(1):69-82.
- Zwerenz R, Baumgarten C, Becker J, et al. Improving the Course of Depressive Symptoms After Inpatient Psychotherapy Using Adjunct Web-Based Self-Help: Follow-Up Results of a Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2019;21(10):e13655.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**