

# Farmacotherapie bij sociale fobie, gegeneraliseerde angststoornis en separatieangststoornis bij kinderen en adolescenten

## Een literatuuroverzicht

G.C. DIELEMAN, R.F. FERDINAND

**ACHTERGROND** Angststoornissen behoren tot de meest voorkomende psychiatrische stoornissen op de kinderleeftijd, zijn vaak persistent en gaan samen met een aantal negatieve uitkomsten. Effectieve behandeling is dus gewenst.

**DOEL** Inventariseren van gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken naar de medicamenteuze behandeling van de sociale fobie, de gegeneraliseerde angststoornis en de separatieangststoornis bij kinderen en adolescenten en aan de hand daarvan de effectiefste medicamenteuze behandeling bepalen.

**METHODE** Literatuuronderzoek met behulp van PubMed.

**RESULTATEN** Gevonden werden negen onderzoeken naar de effectiviteit van medicatie bij gegeneraliseerde angststoornis, separatieangststoornis en sociale fobie. Tricyclische antidepressiva en benzodiazepinen waren niet effectiever dan placebo. De onderzoeken met SSRI's lieten alle een superieur effect zien ten opzichte van placebo.

**CONCLUSIE** Als farmacotherapeutische behandeling van sociale fobie, separatieangststoornis en gegeneraliseerde angststoornis bij kinderen en adolescenten zijn SSRI's middelen van eerste keus. Het bewijs voor behandelings-effect van SSRI's bij deze angststoornissen is sterk; de gestandaardiseerde effectgrootte ('effect size') varieert van matig groot tot groot.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)1, 43-53]

**TREFWOORDEN** angststoornissen, kind, adolescent, farmacotherapie, placebo-gecontroleerde onderzoeken

Dit artikel richt zich op de farmacologische behandeling van een aantal angststoornissen bij kinderen en adolescenten, te weten de sociale fobie, de gegeneraliseerde angststoornis en de separatieangststoornis. Deze stoornissen komen op de kinderleeftijd vaak samen voor en het is zelfs de vraag of ze niet samen één stoornis betreffen (Ferdinand

e.a. 2005; Lipman e.a. 2001; MacMillan e.a. 2001; Roza e.a. 2003). Daarom is bespreking in één artikel mogelijk. De paniekstoornis en de specifieke fobie zijn eveneens belangrijke angststoornissen op de kinderleeftijd. Echter, aangezien placebogecontroleerde onderzoeken naar de medicamenteuze behandeling van deze angststoornissen bij kinde-

ren en jeugdigen ontbreken, wordt farmacotherapie van deze stoornissen niet in dit artikel besproken.

Angststoornissen behoren tot de meest voorkomende psychiatrische stoornissen onder kinderen en jeugdigen (Bernstein & Borchardt 1991; Essau e.a. 2000; Verhulst e.a. 1997). Tevens zijn angststoornissen op deze leeftijd vaak persistent (Costello e.a. 1999; Pine e.a. 1998) en ze houden verband met een aantal negatieve uitkomsten, zoals problemen in het schools functioneren, problemen in het contact met leeftijdsgenoten, gebrek aan zelfvertrouwen, problemen binnen de primaire steungroep (Barrett 1998; La Greca & Lopez 1998) en een verminderde kwaliteit van leven (Bastiaansen e.a. 2004). Effectieve behandeling is dus gewenst.

#### DOEL VAN DIT ARTIKEL

Er bestaan diverse bewezen effectieve psychosociale en farmacotherapeutische behandelingen voor angststoornissen bij volwassenen. Anders dan bij volwassenen is onderzoek naar bewezen effectieve behandelingen bij kinderen en adolescenten schaars. Cognitieve gedragstherapie (CGT) is op die leeftijd in het algemeen de behandeling van eerste keus voor angststoornissen (Albano 2000; Beidel e.a. 2000). Indien CGT niet voldoende effectief is, wordt bij kinderen en adolescenten steeds vaker gekozen voor medicamenteuze behandeling (Berney e.a. 1981; Steppe & Ferdinand 2002; Walkup e.a. 2001).

Het doel van het huidige artikel is om te inventariseren welke gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken zijn verricht naar de medicamenteuze behandeling van de sociale fobie, de gegeneraliseerde angststoornis en de separatieangststoornis bij kinderen en adolescenten. Op grond daarvan worden adviezen over de effectiefste behandeling van deze aandoeningen gegeven.

#### METHODE

Voor dit overzichtsartikel werd literatuur gezocht met behulp van PubMed, waarbij gezocht werd op de trefwoorden 'anxiety disorder', 'pharmacotherapy' en 'child', met als publicatieperiode januari 1986-januari 2006, als leeftijdsgrenzen 0-18 jaar, als soort artikel gerandomiseerde gecontroleerde trial en als soort onderzoek 'onderzoek bij de mens'. Dit resulteerde in 63 artikelen. Aangezien schoolweigering een gevolg kan zijn van het hebben van een angststoornis, werd ook gezocht op de volgende trefwoorden: 'school refusal', 'pharmacotherapy' en 'child', waarbij dezelfde beperkingen werden gehandhaafd. Dit resulteerde in 3 artikelen.

Artikelen werden geïncludeerd wanneer ze dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken beschreven naar de effectiviteit van medicatie bij angststoornissen (gegeneraliseerde angststoornis, sociale fobie en separatieangststoornis) op de kinder- en jeugdleeftijd. Ook artikelen die dergelijk onderzoek beschreven bij de overmatige angststoornis volgens de DSM-III-R (American Psychiatric Association 1987) werden geïncludeerd, aangezien deze stoornis in de DSM-IV (American Psychiatric Association 1994) is ondergebracht bij de gegeneraliseerde angststoornis. Na toepassing van de inclusiecriteria bleven er 9 gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken over.

Bij significante resultaten wordt in dit artikel waar mogelijk Cohens *d* als effectmaat weergegeven. Deze is gedefinieerd als het verschil tussen twee gemiddelden (namelijk van de interventie- en de controlegroep), gedeeld door de gepoolde standaarddeviatie van deze 2 groepen. Indien Cohens *d* niet is berekend in het oorspronkelijke onderzoek, is getracht om deze te berekenen uit de beschikbare data (Cohen 1988). Daarbij is een effectmaat berekend voor het verschil tussen de posttestwaarden van de placebo- en de interventiegroep. Wanneer Cohens *d* door ons zelf werd berekend, is de volgende formule gebruikt, omdat alleen de statistische waarde van de *F*-toets bekend was:

$$d = \sqrt{F \left( \frac{n_t + n_c}{n_t n_c} \right) \left( \frac{n_t + n_c}{n_t + n_c - 2} \right)}$$

Voor Cohens  $d$  geldt dat er bij  $d$  0,2-0,5 een klein effect is, bij  $d$  0,5-0,8 een matig groot en bij  $d > 0,8$  een groot effect.

#### OVERZICHT VAN MEDICATIE-EFFECTONDERZOEK

Tabel 1 geeft een overzicht van de gevonden onderzoeken. In deze onderzoeken werden anxiolytica met zeer diverse werkingsmechanismen onderzocht, te weten tricyclische antidepressiva (TCA's), benzodiazepinen en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's).

#### TCA'S

Klein e.a. (1992) onderzochten het effect van imipramine op de separatieangststoornis (volgens DSM-III-criteria; American Psychiatric Association, 1980) bij kinderen en adolescenten. Van de 21 patiënten hadden 9 (43%) een comorbide stoornis, terwijl er bij 15 (71%) tevens schoolweigering was. Elf patiënten kregen gedurende 6 weken imipramine toegediend en 10 placebo. De behandeluitkomst werd gemeten met behulp van vragenlijsten ingevuld door de ouders, door de kinderen zelf, door de leerkracht en door de psychiater (tabel 1). Er werd qua behandeluitkomst geen significant verschil gevonden tussen beide groepen.

Bernstein e.a. (2000) onderzochten bij adolescenten het effect van imipramine gecombineerd met CGT voor de behandeling van een comorbide angststoornis en depressieve stoornis, in combinatie met schoolweigering. De auteurs specificeren niet welke angststoornissen werden gediagnosticeerd. Gedurende 1 week werd aan allen *single-blind* placebo toegediend, daarna werd gedurende 8 weken placebo ( $n = 32$ ) of imipramine ( $n = 31$ ) toegediend. De behandeluitkomst werd gemeten met behulp van een gestandaardiseerde schaal

ingevuld door de clinicus en vragenlijsten ingevuld door de clinicus en de adolescenten zelf. Na 8 weken behandeling hadden significant meer kinderen hun schoolbezoek weer hervat (Cohens  $d = 0,29$ ; klein effect) in de imipraminegroep (70%) dan in de placebogroep (28%) ( $d = 0,93$ ; groot effect); tevens waren zij eerder weer naar school gegaan. Het angstniveau en de mate van depressie daalden in beide groepen significant ten opzichte van uitgangsscores, maar er was geen significant verschil tussen de groepen.

In een eerder onderzoek van Bernstein e.a. (1990) werden kinderen en adolescenten met een angststoornis en/of depressieve stoornis (volgens DSM-III-criteria) en schoolweigering gedurende 8 weken behandeld met imipramine, placebo of alprazolam. De groep bestond uit 10 kinderen met een depressieve stoornis, 4 kinderen met een separatieangststoornis of overmatige angststoornis en 10 kinderen met een separatieangststoornis of overmatige angststoornis én een depressieve stoornis. De kinderen werden gerandomiseerd over 3 groepen; 9 kinderen kregen imipramine, 7 kinderen kregen placebo en 7 kinderen werden behandeld met alprazolam. De behandeluitkomst werd gemeten met behulp van een gestandaardiseerde schaal ingevuld door de clinicus en vragenlijsten ingevuld door de clinicus en de patiënt zelf. De behandeluitkomst bleek significant verschillend tussen de groepen wat betreft angstniveau. De groep behandeld met alprazolam verbeterde het meest, de groep behandeld met imipramine verbeterde minder en de placebogroep verbeterde het minst. Wanneer echter gecorrigeerd werd voor uitgangsscores, waren deze verschillen niet meer significant.

#### Benzodiazepinen

Simeon e.a. (1992) onderzochten de effectiviteit van alprazolam bij kinderen en adolescenten met een DSM-III-R-diagnose overmatige angststoornis ( $n = 21$ ) of ontwijkingsstoornis van de kinderleeftijd ( $n = 9$ ). Bij 2 van hen was tevens een comorbide stoornis aanwezig (dysthyme stoornis

of obsessieve compulsieve stoornis). Zeventien patiënten ontvingen alprazolam, 13 placebo. Allen kregen tijdens week 1 placebo toegediend en vervolgens 4 weken placebo of alprazolam. Hierna volgde 1 week afbouw met substitutie door placebo om te eindigen met een extra week met placebo. Vier weken na de medicatietrial werd een follow-upmeting uitgevoerd. De behandeluitkomst werd gemeten met een gestandaardiseerde schaal gericht op klinische verbetering ingevuld door de clinicus. De behandeluitkomst was niet significant verschillend tussen beide groepen.

In een *cross-over trial* onderzochten Graae e.a. (1994) de effectiviteit van clonazepam bij kinderen met een separatieangststoornis ( $n = 14$ ), een overmatige angststoornis ( $n = 6$ ), een ontwijkingsstoornis van de kinderleeftijd ( $n = 2$ ), een sociale fobie ( $n = 5$ ) of een specifieke fobie ( $n = 5$ ). Bij allen, behalve bij 2 kinderen, was er meer dan 1 angststoornis, 4 kinderen hadden tevens een andere psychiatrische stoornis, te weten aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD), oppositioeneel-opstandige gedragsstoornis (ODD) of gedragsstoornis (CD). Initiële behandeling met clonazepam of placebo duurde 4 weken, daarna werden de medicatie en het placebo gedurende 4 weken omgewisseld. De behandeluitkomst werd gemeten door middel van een gestandaardiseerd interview met ouder en kind en gestandaardiseerde schalen gericht op klinische verbetering ingevuld door de clinicus. Clonazepam bleek niet effectiever dan placebo in de behandeling van angststoornissen bij kinderen.

## SSRI'S

Walkup e.a. (2001) onderzochten gedurende 8 weken de effectiviteit van fluvoxamine bij kinderen en adolescenten met een sociale fobie ( $n = 76$ ), separatieangststoornis ( $n = 73$ ) en/of gegeneraliseerde angststoornis ( $n = 84$ ). In de voorgeschiedenis of ten tijde van de inclusie hadden 20 kinderen tevens ADHD en 7 kinderen ODD. Van de patiënten ontvingen er 63 fluvoxamine en 65 placebo. De behandeluitkomst werd vastgesteld door middel

van gestandaardiseerde schalen gericht op klinische verbetering ingevuld door de clinicus. In week 8 was er bij 76% van de kinderen met fluvoxamine een klinische verbetering, ten opzichte van 29% van de kinderen uit de placebogroep. Dit verschil was significant. Ook scoorde de fluvoxaminegroep aan het eind van het onderzoek significant lager dan de controlegroep qua angstsymptomen beoordeeld door de clinicus ( $d = 1,12$ ; groot effect).

Rynn e.a. (2001) onderzochten het effect van sertraline (flexibele dosering) bij kinderen en adolescenten met een gegeneraliseerde angststoornis. Zes kinderen hadden tevens een separatieangststoornis. Patiënten kregen gedurende 9 weken placebo ( $n = 11$ ) of sertraline ( $n = 11$ ). De behandeluitkomst werd gemeten met gestandaardiseerde schalen gericht op klinische verbetering en angstniveau, ingevuld door de clinicus. Vanaf week 4 tot het einde van het onderzoek was er een significante verbetering in het voordeel van de groep behandeld met sertraline op zowel de schaal gericht op algemene klinische verbetering ( $d = 1,73$ ; groot effect) als die gericht op angstniveau ( $d = 1,75$ ; groot effect).

Birmaher e.a. (2003) onderzochten het effect van fluoxetine op sociale fobie ( $n = 41$ ), gegeneraliseerde angststoornis ( $n = 47$ ) en/of separatieangststoornis ( $n = 35$ ) bij kinderen en adolescenten. Bij 18 patiënten was er tevens een specifieke fobie; bij 96% was er meer dan 1 angststoornis. In de voorgeschiedenis of ten tijde van de inclusie was er bij 4 kinderen tevens ADHD, bij 3 ODD en bij 3 een dysthyme stoornis. De kinderen kregen fluoxetine of placebo (in beide groepen 37 patiënten) gedurende 12 weken. De behandeluitkomst werd gemeten met gestandaardiseerde schalen gericht op klinische verbetering en angstniveau ingevuld door clinicus, ouders en kind. Fluoxetine gaf een sterkere klinische verbetering (61 versus 35%;  $d = 0,26$ ; klein effect) en een sterkere reductie van angstniveau dan placebo ( $d = 0,47$ ; matig groot effect). Op stoornisspecifiek niveau bleek het verschil tussen fluoxetine en placebo, wat betreft klinische verbetering, alleen op te treden in geval van sociale fobie en gegeneraliseerde angststoornis ( $d$

TABEL 1 Overzicht van gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken naar farmacotherapie bij separatieangststoornis, gegeneraliseerde angststoornis en sociale fobie

Onderzoek	n	ITT- analyse	Leeftijd (jaar)	Werving*	Inclusie-criteria**	Inclusie met gestandaardiseerd instrument	Medicatie, dagdosis	Duur in weken	Psycho- sociale therapie	Meet- instru- menten***	Resultaten
Klein e.a. 1992	21	-	6-16	H, M	SAS	+	Imipramine, 75-275 mg	6	+	CTQ, CPQ, CMAS	Imipramine = placebo
Bernstein e.a. 2000	63	-	12-18	S, KJP, K, SW	Minstens 1 angststoornis en DS en SW	+	Imipramine, 130-230 mg	8	+	RCMAS, ARC-R	Imipramine > placebo voor schoolher- vatting, niet voor andere uitkomst- maten
Bernstein e.a. 1990	23	-	7-18	P	SW met OAS/SAD en/ of DS	-	Imipramine, 150-200 mg Alprazolam, 1-3mg	8	+	ARC, RCMAS	Imipramine = alprazolam = placebo
Simeon e.a. 1992	30	n.v.t.	8-16	P	OAS, OS	-	Alprazolam, max. 0,04 mg/kg	4	-	CGI-IS	Alprazolam = placebo
Graae e.a. 1994	15	-	7-13	M, S, KJP	SAS, OAS, OS, SoF, SF	+	Clonazepam, 2 mg crossover na 4 weken	8	+	CGI-IS, BPRS, DISC 2.1	Clonazepam = placebo
RUPP Anxiety Study Group 2001	128	+	6-17	P	SoF, SAS, GAS	+	Fluvoxamine, max. 250/300 mg	8	+	CGI-IS, PARS	Fluvoxamine > placebo
Rynn e.a. 2001	22	+	5-17	PS, K	GAS	+	Sertraline, max. 50 mg	9	+	CGL-IS, HARS	Sertraline > placebo
Birmaher e.a. 2003	74	+	7-17	M, P	SoF, SAS, GAS	+	Fluoxetine, max. 20 mg	12	-	CGL-IS, PARS, SCARED-C/P	Fluoxetine > placebo (effect voor SF en GAS, niet voor SAS)
Wagner e.a. 2004	319	+	8-17	P	SoF	+	Paroxetine, 10-50 mg	16	-	CGL-IS	Paroxetine > placebo

ITT-analyse = 'intention-to-treat'-analyse.

\* P = polikliniek; M = lokale media; H = huisarts; K = kinderarts; SW = sociaal werkers; PS = psychiater; KJP = kinder- en jeugdpsychiater; S = school

\*\* SoF = sociale fobie; GAS = gegeneraliseerde angststoornis; SAS = separatieangststoornis; SW = schoolweigering; DS = depressieve stoornis; OAS = overmatige angststoornis; OS = ontwijkingsstoornis van de kinderleeftijd; SF = specifieke fobie.

\*\*\* CTQ = Conners' Teachers Questionnaire (Gittelman 1985a); CPQ = Conners' Parent Questionnaire (Gittelman 1985b); CMAS = Children's Manifest Anxiety Scale (Gittelman 1985c en 1985d); RCMAS = Revised Children's Manifest Anxiety Scale (Reynolds & Richmond 1978); ARC-R = Anxiety Rating for Children-Revised (Bernstein e.a. 1996); ARC = Anxiety Rating for Children (Erbaugh, ongepubliceerd instrument, 1984); CGL-IS = Clinical Global Impressions Improvement Scale (Guy 1976); BPRSC = Brief Psychiatric Rating Scale for Children (Overall & Pfefferbaum 1982); DISC = Diagnostic Interview Schedule for Children (Shaffer e.a. 1989); PARS = Pediatric Anxiety Rating Scale (Walkup & Davies 1999); HARS = Hamilton Anxiety Rating Scale (Hamilton 1959); SCARED = Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (Birmaher e.a. 1997).

= 0,55; matig groot effect en  $d = 0,30$ ; klein effect) en niet in geval van separatieangststoornis.

Wagner e.a. (2004) onderzochten het effect van paroxetine op sociale fobie bij kinderen en adolescenten. Er waren comorbide specifieke fobie ( $n = 79$ ), gegeneraliseerde angststoornis ( $n = 75$ ) en separatieangststoornis ( $n = 52$ ). Patiënten ontvingen gedurende 16 weken paroxetine ( $n = 163$ , flexibele dosering) of placebo ( $n = 156$ ). Meer patiënten trokken zich terug wegens een gebrek aan effectiviteit in de placebogroep (14,1% placebo versus 3,7% paroxetine). De behandeluitkomst werd gemeten met gestandaardiseerde schalen gericht op klinische verbetering door de clinicus. Vanaf week 4 tot het einde van het onderzoek was er een significante klinische respons in het voordeel van de groep behandeld met paroxetine (in week 16: 77,6% in de paroxetinegroep versus 38,3% in de placebogroep).

## DISCUSSIE

Samengevat kan worden gezegd dat het tricyclische antidepressivum imipramine niet superieur is aan placebo. Imipramine was in één onderzoek superieur aan placebo in de behandeling van schoolweigering, waarbij de uitkomstmaat 'weer terug naar school' was, en niet de hoeveelheid angstsymptomen. In dit onderzoek hadden wel alle proefpersonen ook een depressie en het niveau van depressieve klachten daalde wat sneller in de imipramine- dan in de placebogroep. Een tweede onderzoek naar schoolweigering liet geen enkele meerwaarde zien van imipramine ten opzichte van placebo.

In de drie onderzoeken met benzodiazepinen werd geen superieur behandel-effect gezien ten opzichte van placebo.

De vier onderzoeken met SSRI's lieten alle een superieur effect zien van de SSRI ten opzichte van placebo. De onderzochte SSRI's waren fluvoxamine, sertraline, fluoxetine en paroxetine. De onderzoeken met sertraline en paroxetine waren beide specifiek gericht op één angststoornis, respectievelijk gegeneraliseerde angststoornis en

sociale fobie. In de twee andere onderzoeken onderzocht men het effect op verschillende stoornissen, te weten sociale fobie, gegeneraliseerde angststoornis en separatieangststoornis.

De relevantie van de beschikbare onderzoeken voor de klinische praktijk wordt mede bepaald door de beperkingen van de diverse onderzoeken.

### In- en exclusiecriteria

Het geringe aantal dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken in combinatie met het verschil in in- en exclusiecriteria maakt dat de onderzoeken onderling moeilijk vergelijkbaar zijn. Positief is dat alle onderzoekers gebruikmaakten van DSM-criteria om een diagnose te stellen. De diagnostische classificatie volgens de DSM maakt de generaliseerbaarheid van een onderzoek groter. Echter, door de lange onderzoeksperiode – twee decennia – zijn er in de besproken onderzoeken verschillende versies van de DSM gebruikt en dientengevolge ook verschillende diagnostische constructen. Zo spreekt men in de DSM-III-R nog van een overmatige angststoornis, terwijl men deze diagnose niet meer kan stellen volgens de DSM-IV. Slechts in een aantal gevallen zou men nu spreken van een gegeneraliseerde angststoornis; de criteria komen immers niet volledig overeen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het vergelijken van oudere met recentere onderzoeken.

Recente onderzoeken hanteren strenge exclusiecriteria. Zo hanteerden Wagner e.a. (2004) in hun onderzoek naar het effect van medicatie op sociale fobie als exclusie criterium het hebben van een andere primaire as-I-stoornis dan een sociale fobie, dit in tegenstelling tot de wat oudere onderzoeken van bijvoorbeeld Klein e.a. (1992), waarin zelfs een primaire externaliserende stoornis geen exclusie criterium vormde. Strenge exclusiecriteria resulteren in homogener patiëntengroepen. Het voordeel van medicatieonderzoek in homogene patiëntengroepen is dat het stoornisspecifieke effect kan worden onderzocht. Het is echter nog steeds controversieel of er onderscheid kan worden

gemaakt tussen verschillende angststoornissen op de kinderleeftijd. Gezien het veelvuldig gelijktijdig vóórkomen van diverse angststoornissen (Ferdinand e.a. 2005; Van Lang e.a. 2005), is het de vraag hoe representatief onderzoek naar één angststoornis is voor de klinische praktijk.

In drie onderzoeken onderzocht men het effect van medicatie op één enkele angststoornis, maar het hebben van een andere angststoornis vormde in geen van de onderzoeken een exclusie-criterium. Het is dus de vraag of men echt kan spreken van een specifiek effect op de angststoornis die als hoofddiagnose werd gesteld en die het primaire behandeldoel vormde, aangezien klinische verbetering bepaald werd aan de hand van algemene, in plaats van stoornisspecifieke schalen.

In bijna elk onderzoek is er uitval door bijvoorbeeld weigering van de patiënt verder deel te nemen of terugtrekking op klinische gronden. Geen of onvoldoende informatie over deze patiënten kan leiden tot een belangrijke vertekening van de onderzoeksresultaten. Het *intention-to-treat*-principe is daarbij cruciaal: de patiënt wordt, ongeacht wat er gebeurt, steeds beschouwd als behorend bij de onderzoeksgroep die bij randomisatie was toegewezen. Alleen de onderzoeken naar het behandel-effect van SSRI's hebben dit principe toegepast.

#### Gestandaardiseerde metingen

Over het algemeen is gebruikgemaakt van gestandaardiseerde en voldoende valide meetinstrumenten. Alleen in het onderzoek van Klein e.a. (1992) vond geen gestandaardiseerde effectmeting plaats. Dit verkleint de vergelijkbaarheid met de twee andere onderzoeken naar het effect van imipramine en beperkt tevens de generaliseerbaarheid van de bevindingen.

#### Steekproefselectie

Steekproefselectie vond plaats via verschillende methoden. Verschillende selectieprocedures

kunnen resulteren in selectiebias. Met andere woorden, de aard en de ernst van psychopathologische aandoeningen van kinderen geworven via een kinder- en jeugdpsychiatrische polikliniek verschillen mogelijk van kinderen geworven via de lokale media of school. Wisselende ernst van de aandoeningen zou van invloed kunnen zijn op het gemeten behandel-effect en maakt onderzoeken onderling minder goed vergelijkbaar.

#### Combinatie met psychosociale therapieën

In de meeste onderzoeken werd medicatie gecombineerd met psychosociale therapie (Bernstein e.a. 1990, 2000; Graae e.a. 1994; Klein e.a. 1992; Rynn e.a. 2001; Walkup e.a. 2001). Hierbij blijft onduidelijk of er sprake is van een synergistisch effect en tevens blijft onbekend wat het effect van medicatie alleen zou zijn.

#### Farmacokinetiek en -dynamiek bij kinderen en adolescenten

Vanuit farmacokinetisch oogpunt moet bij het voorschrijven van medicatie aan kinderen rekening worden gehouden met onder meer leeftijd, geslacht, ras, percentage lichaamsvet, hoeveelheid extracellulair water en lichaamsgewicht. Doseringen voor volwassenen zijn niet eenvoudig te vertalen naar doseringen voor kinderen. Het feit dat in sommige onderzoeken geen effect wordt gevonden voor een bepaald medicament heeft mogelijk als oorzaak dat er onvoldoende rekening is gehouden met wisselende farmacokinetiek bij kinderen van verschillende leeftijden.

Naast farmacokinetiek kan tevens -dynamiek een rol spelen. Onderzoek naar de gevoeligheid voor medicatie-effecten in relatie tot leeftijd ontbreekt.

#### Nadelige effecten

Uit twee onderzoeken (Vanley e.a. 1997; Wilens e.a. 1996) bij kinderen en adolescenten blijkt dat er mogelijk een verhoogd risico is op

acute hartdood bij het gebruik van imipramine. Toepassing van benzodiazepinen kan leiden tot afhankelijkheid van deze middelen. Dit risico neemt toe bij hogere doseringen en een langere gebruiksduur. 'Paradoxe' reacties zoals rusteloosheid, agitatie, agressief gedrag, hallucinaties, wanen en woede kunnen optreden. SSRI's hebben in vergelijking met andere psychofarmaca een relatief gunstig bijwerkingenprofiel. Een nadeel van SSRI's is de initiële toename van agitatie (Baldwin & Birtwistle 1998). Bij een comorbide depressieve stoornis moet men het risico op suïcidaliteit in het oog houden wanneer SSRI's worden voorgeschreven gezien de mogelijke toename van suïcidaliteit door de SSRI (Treffers & Rinne-Albers 2005). Op basis van de besproken onderzoeken bestaan er geen aanwijzingen dat SSRI's bij kinderen met angststoornissen zonder depressie ook tot suïcidaliteit zouden kunnen leiden. Tevens is het een nadeel dat er weinig onderzoek is naar de langetermijneffecten van benzodiazepinen, TCA's en SSRI's op de hersenstructuren van het zich ontwikkelende kind.

#### CONCLUSIES EN PRAKTISCHE AANBEVELINGEN

Uit dit artikel blijkt dat voor farmacotherapeutische behandeling van sociale fobie, separatieangststoornis en gegeneraliseerde angststoornis bij kinderen en adolescenten SSRI's middelen van eerste keus zijn. Het effect van imipramine is onvoldoende bewezen, terwijl dit middel mogelijk wel ernstige bijwerkingen heeft. Om twee redenen kan er op basis van de besproken onderzoeken echter niet geconcludeerd worden dat TCA's niet effectief zijn voor de behandeling van angststoornissen bij kinderen en adolescenten. Ten eerste is er geen ander TCA onderzocht dan imipramine en ten tweede betreft het onderzoek slechts kleine groepen, waardoor de kans op een type-II-fout bestaat. Er is dan ook meer onderzoek nodig naar de effectiviteit van TCA's voor angststoornissen bij kinderen en adolescenten. Benzodiazepinen lieten eveneens onvoldoende effectiviteit zien. Daarbij

hebben deze middelen ook nog eens als groot nadeel het optreden van verslaving.

#### LITERATUUR

- American Psychiatric Association (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3de versie). Washington DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3de, herziene versie). Washington DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4de versie). Washington DC: American Psychiatric Association.
- Albano, A.M. (2000). Treatment of social phobia in adolescents: cognitive behavioural programs focused on intervention and prevention. *Journal of Cognitive Psychotherapy: An International Quarterly*, 14, 67-76.
- Baldwin, D.S., Birtwistle, J. (1998). The side effect burden associated with drug treatment of panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, S39-S44.
- Barrett, P.M. (1998). Evaluation of cognitive-behavioral group treatments for childhood anxiety disorders. *Journal of Clinical Child Psychology*, 27, 459-468.
- Bastiaansen, D., Koot, H.M., Ferdinand, R.F., e.a. (2004). Quality of life in children with psychiatric disorders: self-, parent, and clinician report. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43, 221-230.
- Beidel, D.C., Turner, S.M., & Morris, T.L. (2000). Behavioral treatment of childhood social phobia. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68, 1072-1080.
- Berney, T., Kolvin, I., Bhate, S.R., e.a. (1981). School phobia: a therapeutic trial with clomipramine and short-term outcome. *British Journal of Psychiatry*, 138, 110-118.
- Bernstein, G.A., & Borchardt, C.M. (1991). Anxiety disorders of childhood and adolescence: a critical review. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30, 519-532.
- Bernstein, G.A., Borchardt, C.M., Perwien, A.R., e.a. (2000). Imipramine plus cognitive-behavioral therapy in the treatment of school refusal. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 276-283.
- Bernstein, G.A., Crosby, R.D., Perwien, A.R., e.a. (1996). Anxiety Rating for Children-Revised: reliability and validity. *Journal of Anxiety Disorders*, 10, 97-114.

- Bernstein, G.A., Garfinkel, B.D., Borchardt, C.M. (1990). Comparative studies of pharmacotherapy for school refusal. *Journal of American Child and Adolescent Psychiatry*, 29, 773-781.
- Bird, H.R., Canino, G., Rubio-Stipec, M., e.a. (1988). Estimates of the prevalence of childhood adjustment in a community survey in Puerto Rico. The use of combined measures. *Archives of General Psychiatry*, 45, 1120-1126.
- Birmaher, B., Axelson, D.A., Monk, K., e.a. (2003). Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42, 415-423.
- Birmaher, B., Khetarpal, S., Brent, D., e.a. (1997). The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): scale construction and psychometric characteristics. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 545-553.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2de druk). Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum.
- Costello, E.J., Angold, A., & Keeler G.P. (1999). Adolescent outcomes of childhood disorders: the consequences of severity and impairment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 121-128.
- Essau, C.A., Conradt, J., & Petermann, F. (1999). Frequency and comorbidity of social phobia and social fears in adolescents. *Behaviour Research and Therapy*, 37, 831-843.
- Essau, C.A., Conradt, J., & Petermann, F. (2000). Frequency, comorbidity, and psychosocial impairment of anxiety disorders in German adolescents. *Journal of Anxiety Disorders*, 14, 263-279.
- Ferdinand, R.F., de Nijs, P.F., van Lier, P., e.a. (2005). Latent class analysis of anxiety and depressive symptoms in referred adolescents. *Journal of Affective Disorders*, 88, 299-306.
- Gittelman, R. (1985a). Teacher rating scale (modified Conners): anxiety and mood items added. *Psychopharmacology Bulletin (Special feature)*, 21, 945-948.
- Gittelman, R. (1985b). Parent's questionnaire (modified Conners): anxiety and mood items added. *Psychopharmacology Bulletin (Special feature)*, 21, 939-943.
- Gittelman, R. (1985c). Children's Manifest Anxiety Scale: Parent Ratings. *Psychopharmacology Bulletin (Special feature)*, 21, 934-935.
- Gittelman, R. (1985d). Children's Manifest Anxiety Scale: Child's ratings. *Psychopharmacology Bulletin (Special feature)*, 21, 936-937.
- Guy, W. (1976). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: publication ADM 7-38* (pp. 218-222). Washington, DC, US Department of Health, Education, and Welfare.
- Graae, F., Milner, J., Rizzotto, L., e.a. (1994). Clonazepam in childhood anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33, 372-376.
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32, 50-55.
- Klein, R.G., Koplewicz, H.S., & Kanner, A. (1992). Imipramine treatment of children with separation anxiety disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 31, 21-28.
- Lang, N.D. van, Ferdinand, R.F., Oldehinkel A.J., e.a. (2005). Concurrent validity of the DSM-IV scales Affective Problems and Anxiety Problems of the Youth Self-Report. *Behaviour Research & Therapy*, 43, 1485-1494.
- La Greca, A.M., & Lopez, N. (1998). Social anxiety among adolescents: linkages with peer relations and friendships. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 26, 83-94.
- Lipman, E.L., MacMillan, H.L., & Boyle, M.H. (2001). Childhood abuse and psychiatric disorders among single and married mothers. *American Journal of Psychiatry*, 158, 73-77.
- MacMillan, H.L., Fleming, J.E., Streiner D.L., e.a. (2001). Childhood abuse and lifetime psychopathology in a community sample. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1878-1883.
- Overall, J.E., & Pfefferbaum, B. (1982). The Brief Psychiatric Rating Scale for Children. *Psychopharmacology Bulletin*, 18, 10-16.
- Pine, D. S., Cohen, P., Gurley, D., e.a. (1998). The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Archives of General Psychiatry*, 55, 56-64.
- Reich, W., & Welner, Z. (1990). Diagnostic interview for children and adolescents-revised-child version and diagnostic interview for children and adolescents-revised parent version. St. Louis, Missouri: Washington University Division of Child Psychiatry.
- Reynolds, C.R., & Richmond, B.O. (1978). What I think and feel: a revised measure of children's manifest anxiety. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 6, 271-280.
- Roza, S.J., Hofstra, M.B., van der Ende, J., e.a. (2003). Stable prediction of mood and anxiety disorders based on behavioral and emotional problems in childhood: a 14-year follow-up during childhood, adolescence, and young adulthood. *American Journal of Psychiatry*, 160, 2116-2121.
- Rynn, M.A., Siqueland, L., & Rickels, K. (2001). Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry*, 158, 2008-2014.
- Shaffer, D., Fischer, P., Piacentini, J., e.a. (1989). *Diagnostic Interview Schedule for Children (DISC 2.1)*. New York: Division of Child and Adolescent Psychiatry, New York State Psychiatric Institute.
- Simeon, J.G., Ferguson, H.B., Knott, V., e.a. (1992). Clinical, cognitive, and neurophysiological effects of alprazolam in children and adolescents with overanxious and avoidant disorders. *Journal*

- of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 31, 29-33.
- Steppe, A.O.P., & Ferdinand, R.F. (2002). Medicamenteuze behandeling van angststoornissen bij kinderen en adolescenten. *Kind en Adolescent*, 23, 285-299.
- Treffers, P.D.A., & Rinne-Albers, M.A.W. (2005). Geen plaats voor selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) bij depressieve kinderen en adolescenten *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 149, 1314-1317.
- Varley, C.K., & McClellan, J. (1997). Case-study: two additional sudden deaths with tricyclic antidepressants. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 390-394.
- Verhulst, F.C., van der Ende, J., Ferdinand, R.F., e.a. (1997). The prevalence of DSM-III-R diagnoses in a national sample of Dutch adolescents. *Archives of General Psychiatry*, 54, 329-336.
- Wagner, K.D., Berard, D., Stein, M.B., e.a. (2004). A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 61, 1153-1162.
- Walkup, J., & Davies, M. (1999). The Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS): a reliability study. In *Scientific proceedings of the 46th Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Anaheim, California, October 19-24, 1999: NR78. (Abstract).
- Walkup, J.T., Labellarte, M.J., Riddle, M.A., e.a. (2001). Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *The New England Journal of Medicine*, 344, 1279-1285.
- Wilens, T.E., Biederman, J., Baldessarini, R.J., e.a. (1996). Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 1491-1501.
- Wittchen, H.U., Stein, M.B., & Kessler, R.C. (1999). Social fears and social phobia in a community sample of adolescents and young adults: prevalence, risk factors and co-morbidity. *Psychological Medicine*, 29, 309-323.
- Whitaker, A., Johnson, J., Shaffer, D., e.a. (1990). Uncommon troubles in young people: prevalence estimates of selected psychiatric disorders in a nonreferred adolescent population. *Archives of General Psychiatry*, 47, 487-496.

## AUTEURS

G.C. DIELEMAN is promovendus en aios kinder- en jeugdpsychiatrie en werkzaam op de afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie van het ErasmusMC/Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam.

R.F. FERDINAND is kinder- en jeugdpsychiater en werkzaam op de afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie van het ErasmusMC/Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam en op De Waag, polikliniek voor forensische psychiatrie te Rotterdam. Correspondentieadres: G.C. Dieleman, Polikliniek voor Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Erasmus Medisch Centrum/Sophia Kinderziekenhuis, Dr. Molewaterplein 60, 3015 GJ Rotterdam. E-mail: g.dieleman@erasmusmc.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 12-2-2007.

## SUMMARY

Pharmacotherapy for social phobia, generalised anxiety disorder and separation anxiety disorder in children and adolescents: an overview – G.C. Dieleman, R.F. Ferdinand -

**BACKGROUND** Anxiety disorders are among the most prevalent psychiatric disorders during childhood. They are often persistent and are associated with a number of negative outcomes. Therefore, effective treatment is required.

**AIM** To present an overview of placebo-controlled studies of pharmacotherapy for social phobia, generalised anxiety disorder and separation anxiety disorder in children and adolescents and to determine which medication is the most effective.

**METHOD** The literature was reviewed using Pubmed.

**RESULTS** Nine randomised double-blind studies on the efficacy of pharmacotherapy for generalised anxiety disorder, separation anxiety disorder and social phobia were found. Tricyclic antidepressants were not more effective than placebo. Studies on benzodiazepines showed that the effect of these drugs was not superior to that of placebo either. Studies of the efficacy of SSRIs, however, proved that they were superior to placebo.

**CONCLUSION** SSRIs are the drugs of first choice for the treatment of social phobias, separation anxiety disorder and generalised anxiety disorder in children and adolescents. There is strong evidence that SSRIs are effective for the treatment of these anxiety disorders; the standardised effect size varies between medium and large.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)1, 43-53]

**KEY WORDS** anxiety disorders, child, adolescent, pharmacotherapy, placebo-controlled studies