

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. J. Wiltfang)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Vergleich der Wirksamkeit von Psychopharmaka bei Angststörungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Sophie Michaelis

aus Uelzen

Göttingen 2015

Dekan:

Prof. Dr. rer. nat. H. Kroemer

I. Berichtstatter:

Prof. Dr. med. Borwin Bandelow

II. Berichtstatter:

Prof. Dr. Tim Friede

III. Berichtstatterin:

Prof. Dr. Martin Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung:

9. Februar 2016

Inhalt

1	Einleitung.....	6
1.1	Angststörungen	6
1.2	Ursachen der Angststörungen.....	7
1.2.1	Angst als natürlicher Schutzmechanismus	7
1.2.2	Psychosoziale Faktoren	8
1.2.3	Erziehungsstile.....	8
1.2.4	Milieufaktoren	9
1.2.5	Behavioristische Erklärungen	9
1.2.6	Psychodynamische Erklärungen	9
1.2.7	Neurobiologische Ursachen	10
1.2.8	Genetik	11
1.3	Häufigkeit	11
1.4	Komorbidität	11
1.5	Therapie der Angststörungen.....	12
1.5.1	Nicht-pharmakologische Maßnahmen	12
1.5.2	Medikamentöse Behandlung	14
1.6	Technik der Metaanalyse	20
1.6.1	Treated-vs.-Control-Vergleich	22
1.6.2	Prae-Post-Vergleich	23
1.6.3	Dichotome Vergleiche	24
1.6.4	Fixed- vs. Random-Effects-Modell.....	24
1.6.5	Forest Plots.....	24
1.6.6	Heterogenität	25
1.6.7	Publication Bias	25
1.6.8	Limitationen von Metaanalysen.....	28
1.7	Wesentliche Erkenntnisse bisheriger Metaanalysen	29
1.8	Fragestellung	31

2	Material und Methoden	32
2.1	Literaturrecherche.....	32
2.2	Untersuchte Medikamente	34
2.3	Messinstrumente	34
2.4	Metaanalyse	35
2.4.1	Heterogenität	35
2.4.2	Publication Bias	36
2.4.3	Allegiance-Effekte.....	36
3	Ergebnisse.....	37
3.1	Untersuchte Studien.....	37
3.2	Treated-vs.-Control-Vergleich	37
3.3	Placeboresponseraten.....	38
3.4	Die Medikamente im Einzelnen	39
3.4.1	Alprazolam.....	39
3.4.2	Buspiron.....	43
3.4.3	Citalopram	46
3.4.4	Clomipramin	47
3.4.5	Clonazepam	51
3.4.6	Diazepam	54
3.4.7	Duloxetin	58
3.4.8	Escitalopram	61
3.4.9	Fluoxetin.....	65
3.4.10	Fluvoxamin	68
3.4.11	Hydroxyzin	72
3.4.12	Imipramin	75
3.4.13	Lorazepam	78
3.4.14	Moclobemid	81
3.4.15	Opipramol.....	82

3.4.16	Paroxetin	83
3.4.17	Phenelzin	87
3.4.18	Pregabalin.....	90
3.4.19	Quetiapin	94
3.4.20	Sertralin	97
3.4.21	Venlafaxin.....	100
3.5	Prae-Post-Vergleich	104
3.6	Aufschlüsselung nach den einzelnen Angststörungen	107
3.7	Allegiance-Effekte.....	109
3.8	Studiendauer	109
4	Diskussion.....	110
4.1	Limitationen	114
5	Schlussfolgerung.....	116
6	Zusammenfassung.....	117
7	Anhang.....	119
7.1	Abkürzungen.....	119
7.2	Tabellarische Übersicht der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien.....	120
7.3	Verzeichnis der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien	132
8	Literaturverzeichnis.....	142

1 Einleitung

Angststörungen gehören zu den häufigsten psychischen Störungen. Neben einer psychotherapeutischen Behandlung können Angststörungen auch mit Hilfe von verschiedenen Psychopharmaka behandelt werden.

1.1 Angststörungen

In der Tabelle 1 werden die Angststörungen nach ICD-10 (International Classification of Diseases) erklärt. Die Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) (DIMDI 2013) soll verwendet werden, um Angststörungen in der ambulanten und stationären Versorgung in Deutschland zu diagnostizieren.

Tabelle 1. Angststörungen nach ICD-10-GM (DIMDI 2013) – verkürzte Darstellung

Code	Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen (F40-F48)	
F40.-	Phobische Störungen	Irrationale Angst vor überwiegend eigentlich ungefährlichen Situationen. Entsprechende Situationen werden infolgedessen zumeist vermieden. Die phobische Angst kann sich auch nur in Einzelsymptomen wie Palpitationen oder einem Gefühl der Schwäche äußern. Es können sekundäre Ängste vor einem Verlust der Kontrolle sowie die Befürchtung, verrückt zu werden oder zu sterben, entwickelt werden. Bereits die Vorstellung, dass die phobische Situation eintreten könnte, hat eine Erwartungsangst zur Folge. Phobische Störungen sind oftmals mit einer Depression vergesellschaftet.
F40.0-	Agoraphobie	Furcht vor Menschenmengen, in geschlossenen Räumen, Geschäften sowie öffentlichen Verkehrsmitteln, Furcht, das eigene Haus zu verlassen. Entsprechende Situationen werden typischerweise vermieden. Eine Agoraphobie geht häufig mit einer Panikstörung einher. Weitere Komorbiditäten stellen die Depression, die soziale Phobie sowie die Zwangsstörung dar.
F40.00	Ohne Angabe einer Panikstörung	
F40.01	Mit Panikstörung	
F40.2	Spezifische (isolierte) Phobien	Irrationale Furcht vor u. a. Höhen, geschlossenen Räumen, Donner, Dunkelheit, bestimmten Tieren, Fliegen, Blut, Zahnarztbesuchen. Die Auslösung von Panikzuständen ist möglich.
F40.8	Sonstige phobische Störungen	
F40.9	Phobische Störung, nicht näher bezeichnet	
F41.-	Andere Angststörungen	Angstsymptome stehen im Vordergrund der Symptomatik, ohne dass sich diese auf bestimmte Objekte oder Situationen beziehen.
F41.0	Panikstörung (episodisch paroxysmale Angst)	Schwere, plötzlich auftretende Angstattacken (Panik), die sich nicht auf ein bestimmtes Objekt oder eine spezifische Situation beziehen, mit vegetativer Begleitssymptomatik in Form von u. a. Palpitationen, Zittern, thorakalen Schmerzen, Schwitzen, Atemnot, Hyperventilation, Schwindel, Parästhesien, Depersonalisations- oder Derealisationserleben. Oftmals entwickeln Betroffene sekundäre Ängste vor einem Kontrollverlust sowie die Befürchtung verrückt zu werden oder zu sterben.
F41.1	Generalisierte Angststörung	Generalisierte und anhaltende Angst, die nicht auf bestimmte Situationen oder Objekte beschränkt ist, sondern „frei flottiert“ und mit Symptomen wie u. a. permanenter Nervosität, Muskelanspannung, Schwindel, Zittern, Herzrasen und Schwitzen einhergehen kann. Insbesondere spielen ständige Besorgnisse und Vorahnungen (z. B. dass dem Betroffenen selbst oder einem Angehörigen demnächst etwas Schlimmes zustoßen könnte) eine Rolle.

F41.2	Angst und depressive Störung, gemischt	Gleichzeitiges Bestehen von Symptomen der Angst und der Depression, ohne dass eines der beiden Störungsbilder dominiert und für sich genommen eine eigenständige Diagnose darstellt.
F41.3	Andere gemischte Angststörungen	Angstsymptome treten zusammen mit Merkmalen anderer Störungen in F42-F48 auf, wobei kein Symptom für sich genommen stark genug ist, die Diagnose einer anderen Störung zu rechtfertigen.
F41.8	Sonstige spezifische Angststörungen	
F41.9	Angststörung, nicht näher bezeichnet	

1.2 Ursachen der Angststörungen

Es wird davon ausgegangen, dass Angststörungen durch zahlreiche verschiedene Faktoren entstehen.

1.2.1 Angst als natürlicher Schutzmechanismus

Krankhafte Angst ist eine unbegründete und übertriebene Reaktion, die aber meist einen natürlichen Ursprung hat. So ist in der Menschheitsgeschichte Angst vor tatsächlich existierenden Gefahren wie zum Beispiel Unfällen durchaus sinnvoll, um unser Überleben zu sichern. Derartige Ängste beschreiben zumeist jedoch nicht eine Angsterkrankung. Eine Ausnahme stellt hier die generalisierte Angststörung dar, welche u. a. eine unbegründete, beständige Sorge vor zukünftigen Unglücken beinhaltet (ein Beispiel ist die unbegründete Sorge um die eigene Gesundheit oder die von Angehörigen) und somit eine krankhafte Steigerung durchaus realistischer Ängste darstellt. Die übertriebenen Ängste bei den spezifischen Phobien, wie zum Beispiel bei der Furcht vor Spinnen (Arachnophobie) oder bei der Furcht vor Höhen (Akrophobie), lassen sich auf einen natürlichen Ursprung zurückführen. So hatten evolutionär betrachtet Menschen mit Angst vor Spinnen, wilden Tieren oder großer Höhe einen Selektionsvorteil gegenüber solchen ohne Angst. Spezifische Phobien können somit als übertriebene Ausprägungen angeborener Urängste interpretiert werden (LeDoux 2003; Mineka und Ohman 2002). Viele spezifische Stimuli einer phobischen Angstreaktion – zum Beispiel Spinnen in Deutschland – gelten heute nicht mehr als gefährlich. Andere spezifische Stimuli hingegen – wie zum Beispiel Höhen, tiefes Wasser oder Gewitter – stellen auch heute noch eine Gefahr dar. Auch die soziale Phobie kann als eine übersteigerte Form natürlicher Zurückhaltung gedeutet werden, welche in ihrer normalen Ausprägung ein soziales Regulativ darstellt. Bei der Panikstörung und Agoraphobie spielen komplexere Vorgänge eine Rolle; körperliche Reaktionen, wie zum Beispiel eine erhöhte Herzfrequenz, werden kognitiv als Gefahr, zum Beispiel an einem Herzinfarkt zu versterben, bewertet.

Es ist bisher nicht ausreichend geklärt, warum Angst, welche in ihrer normalen Ausprägung als natürlicher Warnmechanismus aufzufassen ist, sich bei einigen Menschen in einer derart krankhaft übersteigerten Form zeigt. Es werden verschiedene Auslöser und Risikofaktoren angenommen (Alpers et al. 2006).

1.2.2 Psychosoziale Faktoren

Während bei Patienten mit einer Panikstörung Belastungen in der Kindheit wie sexueller Missbrauch, Drogenmissbrauch in der Familie, Tod der Mutter, Trennung von den Eltern, Erkrankungen in der Kindheit häufiger sind als bei Kontrollpersonen (Bandelow et al. 2002; David et al. 1995; Faravelli et al. 1985; Horesh et al. 1997; Stein et al. 1996), findet man einen weniger stark ausgeprägten Zusammenhang zwischen traumatischen Erfahrungen in der Kindheit und der sozialen Phobie (Bandelow et al. 2004; Safren et al. 2002).

Neben traumatischen Erfahrungen in der Kindheit gehen jedoch auch gegenwärtig belastende Ereignisse mit einer erhöhten Inzidenz von Angsterkrankungen einher. So findet man bei Patienten mit einer Panikstörung in den letzten 12 Monaten vor Erstmanifestation der Angsterkrankung signifikant mehr akute Belastungen als bei Kontrollpersonen (Faravelli 1985). Im Vergleich zu verwitweten, getrennt lebenden und geschiedenen Menschen leiden Verheiratete seltener an einer Angsterkrankung (Jacobi et al. 2004).

1.2.3 Erziehungsstile

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass zwischen der Prävalenz von Angststörungen und ungünstigen Erziehungsstilen ein Zusammenhang besteht (Arrindell et al. 1983; Arrindell et al. 1989; Bruch und Heimberg 1994; Faravelli et al. 1991; Lieb et al. 2000; Parker 1979; Silove et al. 1991). Einschränkend muss gesagt werden, dass aufgrund der retrospektiven Untersuchungsform nicht eindeutig ausgemacht werden kann, ob der entscheidende verursachende Einfluss der ungünstige Erziehungsstil per se ist oder nicht vielmehr einer erhöhte Grundempfindlichkeit von Angstpatienten auf suboptimale Erziehungsmuster wie Überbehütung oder Vernachlässigung. Werden mögliche Störfaktoren, wie u. a. familiäre Angsterkrankungen, aus der Berechnung herauspartialisiert, zeigt sich ein weniger signifikanter Zusammenhang zwischen Erziehungsstilen und Angsterkrankungen (Bandelow et al. 2002; Bandelow et al. 2004). Bestimmte Risikofaktoren, wie u. a. ein überbehütendes oder vernachlässigendes Elternhaus, scheinen mit einer erhöhten Angstbereitschaft vergesellschaftet zu sein, wie ein prospektive Studie zeigen konnte (van Oort et al. 2011) (van Oort et al. 2011) (van Oort et al. 2011). Limitierend muss hierzu jedoch gesagt werden, dass diese prospektive Studie mit einer Bevölkerungsstichprobe und nicht mit klinischen Angstpatienten durchgeführt wurde (van Oort et al. 2011).

1.2.4 Milieufaktoren

Angsterkrankungen sind häufiger in den unteren sozialen Schichten anzutreffen; auch arbeitslose Personen leiden häufiger an einer Angststörung als Berufstätige. Aus derartigen Korrelationsuntersuchungen darf jedoch nicht auf einen Kausalzusammenhang geschlossen werden, denn es könnte einerseits der Fall sein, dass Arbeitslosigkeit zu einer Angsterkrankung führt oder die Angsterkrankung zu Arbeitslosigkeit oder ein dritter Faktor sowohl Angsterkrankung als auch Arbeitslosigkeit verursacht (Jacobi et al. 2004). Eine Vollzeitberufstätigkeit sowie ein höheres Bildungsniveau sind mit einer niedrigeren Inzidenz von Angsterkrankungen assoziiert (Bijl et al. 1998).

1.2.5 Behavioristische Erklärungen

Nach lerntheoretischen Modellen kann sich Angst als fehlerhafter Lernprozess entwickeln. Orval Hobart Mowrer (Mowrer 1947) nahm an, dass Ängste durch klassische und operante Konditionierung entstehen. Demnach werden im Rahmen von Lernprozessen anfänglich neutrale Stimuli, die in einem zeitlichen und räumlichen Zusammenhang zu einer tatsächlich angstausslösenden Situation stehen, zu einem konditionierten Angststimulus. Infolgedessen vermeidet der Betroffene den Angststimulus, was wiederum eine Reduktion seiner Ängste nach sich zieht. Die Angstreduktion per se stellt eine negative Verstärkung des Vermeidungsverhaltens dar, was zur Folge hat, dass Angst und Vermeidungsverhalten aufrechterhalten werden. Die daran anknüpfende Preparedness-Theorie von Seligman nimmt an, dass Ängste leichter auf Stimuli konditioniert werden können, die in der Entwicklungsgeschichte eine lebensbedrohliche Gefahr darstellten (Seligman 1971). Heute ist man der Ansicht, dass die meisten spezifischen Phobien nicht durch Konditionierung entstehen, sondern angeboren sind, weil sie früher einen Überlebensvorteil darstellten.

1.2.6 Psychodynamische Erklärungen

Nach allgemeinem psychoanalytischen Verständnis führen frühe traumatisierende oder deprivierende Lebensbedingungen zu strukturellen Störungen, d. h. mangelhaft ausgeprägten basalen psychischen Funktionen, was eine Angststörung zur Folge haben kann. Weiterhin entstehen nach psychoanalytischem Verständnis die Symptome einer Angststörung durch früh entstandene Konflikte, welche zu neurotischen Lösungsversuchen führen und bei erschweren Lebensereignissen pathologisch entgleisen.

Sigmund Freud, Wiener Neurologe und Begründer der Psychoanalyse, hat zwei Angsttheorien entwickelt. Freuds erste, später von ihm wieder verworfene Angsttheorie 1894 beschreibt die Entwicklung von Angst als Folge unterdrückter, unbewusster Triebregungen wie einer nicht entladenen Libido

(Freud 1964, S. 319). In seiner zweiten Angsttheorie 1926 beschreibt S. Freud die Entstehung neurotischer Angst auf der Basis seiner 1923 entwickelten Strukturtheorie vom Aufbau der seelischen Persönlichkeit mit ihren drei Instanzen Ich, Es und Über-Ich. Angst entstehe demnach für das Individuum unbewusst im Ich, wenn infantile Triebwünsche des Es auf Grund der im Über-Ich verankerten moralischen Konventionen unterdrückt werden müssen (Freud 1968, S.134).

Nach heutigen psychoanalytischen Theorien ergibt sich folgende Erklärung für Panikstörungen: Vielen an einer Panikstörung leidenden Patienten falle die Abgrenzung von wichtigen Beziehungspersonen schwer. Sie erlebten sich nicht als autonom, sondern als von anderen abhängig und verleugneten oftmals ein Bemühen nach Eigenständigkeit. Ärger werde als Bedrohung wahrgenommen und sei dem Bewusstsein weitestgehend nicht zugänglich, verursache jedoch ein hohes Angstniveau. Während des Erlebens einer akuten Panikattacke seien die Betroffenen gänzlich eingenommen von negativen Emotionen, was die akute Angst und das phobische Vermeidungsverhalten aufrechterhalte. Die Symptomatik einer Panikstörung intensiviere konfliktbeladene Beziehungen; der Panikpatient begeben sich in ein Abhängigkeitsverhältnis, welches von der Furcht geprägt sei, die Beziehungsperson zu verlieren. Oftmals stünden Trennungen mit einer akuten Panikattacke in Zusammenhang, gleichwohl stellten sie bei näherer Betrachtung einen Versuch des Patienten dar, sich in einer engen, sicheren Beziehung zu emanzipieren (Beutel et al. 2010).

1.2.7 Neurobiologische Ursachen

Die anxiolytische Wirkung bestimmter Medikamente lässt auf eine Mitverursachung durch veränderte Neurotransmittersysteme schließen. Die meisten Medikamente, die bei Angststörungen helfen, verbessern die Serotoninneurotransmission. Endgültig geklärt sind diese anzunehmenden neurobiologischen Zusammenhänge bei Angststörungen jedoch bis dato nicht. Im Rahmen der bisher verfügbaren Studien zeigten sich hinsichtlich der Neurotransmission viele Differenzen zwischen Betroffenen einer Angsterkrankung und gesunden Kontrollpersonen. Folgende Systeme wurden hierbei untersucht: Serotonin, Noradrenalin, die Gammaaminobuttersäure (GABA), Cholezystokinin, das atriale natriuretische Peptid, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, Kohlendioxid-Sensoren und zahlreiche weitere Gehirnsysteme (Bandelow und Wedekind 2006).

In weiteren Studien mit funktionaler Bildgebung und Radioligandenbindung konnten verschiedenste Abweichungen zwischen Betroffenen mit einer Angsterkrankung und gesunden Kontrollpersonen gefunden werden (Engel et al. 2009). Es wird ein kompliziertes, bei Angstpatienten fehlerhaft arbeitendes Angstnetzwerk angenommen, an dem mehrere Bereiche wie der Hirnstamm, das limbische System, präfrontale kortikale sowie temporale Gebiete beteiligt zu sein scheinen. Die Vielzahl der

unterschiedlichen Befunde lässt allerdings darauf schließen, dass noch kein einheitliches Störungsmuster durch die Bildgebungsverfahren identifiziert werden konnte.

1.2.8 Genetik

Zwillingsstudien legen einen genetischen Einfluss auf Angststörungen nahe, wobei mit hoher Wahrscheinlichkeit mehrere Gene und nicht ein einzelnes an der Entstehung beteiligt zu sein scheinen. Es ist anzunehmen, dass zukünftige Genom-Untersuchungen hier genauere Zusammenhänge aufdecken werden (Erhardt et al. 2011). Auf der Grundlage von Zwillingsstudien wird ein moderater bis hoher genetischer Einfluss auf die Entstehung einer Angsterkrankung angenommen. Der höchste Erbfaktor ließ sich für die Agoraphobie mit 67% berechnen, gefolgt von der Blut- und Verletzungspubie mit 59%, der sozialen Phobie mit 51 %, der Panikstörung mit 41-54 % sowie der generalisierten Angststörung mit 32 % (Domschke und Deckert 2007).

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Entstehung von Angststörungen durch ein Zusammenwirken unterschiedlichster Faktoren bedingt ist. Neben einer genetischen Veranlagung spielen neurobiologische Mechanismen sowie psychosoziale Bedingungen eine Rolle.

1.3 Häufigkeit

Angststörungen sind die häufigsten psychiatrischen Störungen. Die Prävalenz der Angststörungen wird in der Tabelle 2 dargestellt. Am häufigsten ist die spezifische Phobie. Diese Patienten stellen sich allerdings selten zur Behandlung vor, weil die Patienten sich durch eine Spinnenphobie u. a. nicht in ihrer Lebensqualität eingeschränkt fühlen.

Tabelle 2. Zwölf-Monats-Prävalenz in % von Angststörungen in der Bevölkerung, gewichtete Daten, Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland, Robert Koch-Institut (N=5318) (Jacobi et al. 2014b)

	Gesamt	Männer	Frauen
Irgendeine Angststörung (F40, F41)	15,3	9,3	21,3
Panikstörung mit/ohne Agoraphobie	2,0	1,2	2,8
Agoraphobie	4,0	2,3	5,6
Soziale Phobie	2,7	1,9	3,6
Generalisierte Angststörung	2,2	1,5	2,9
Spezifische Phobie	10,3	5,1	15,4

1.4 Komorbidität

Angststörungen sind häufig mit verschiedenen anderen Störungen komorbid: mit depressiven Störungen (37%), mit somatoformen Störungen (26%), mit Alkoholabhängigkeit (6%) und Zwangsstörungen (5%) (Jacobi et al. 2004).

1.5 Therapie der Angststörungen

Angststörungen können pharmako- und psychotherapeutisch behandelt werden, wobei Metanalysen zeigen konnten, dass die Kombination aus verhaltenstherapeutischer und medikamentöser Therapie Vorteile gegenüber den jeweiligen Monotherapien hat (Bandelow et al. 2007).

1.5.1 Nicht-pharmakologische Maßnahmen

Neben einer medikamentösen Therapie sind für den Therapieerfolg psychoedukative und stützende Gespräche essentiell. Die Psychoedukation hat zum Ziel, die Betroffenen über die Symptomatik, die Entstehungs- und Aufrechterhaltungsbedingungen sowie die spezifischen Therapiemöglichkeiten ihrer Angsterkrankung aufzuklären und Bewältigungsstrategien zum Umgang mit phobisch-vermeidenden Denk- und Verhaltensmustern zu erarbeiten.

Eine Symptombesserung durch Sport (regelmäßiges Joggen) konnte für die Panikstörung belegt werden (Broocks et al. 1998; Wedekind et al. 2010).

Insbesondere Betroffene einer schweren Angststörung mit langem Verlauf sollten darüber hinaus eine professionelle Psychotherapie erhalten. Verschiedene randomisierte kontrollierte Studien weisen die Wirksamkeit verhaltenstherapeutischer Verfahren bei Angsterkrankungen nach, so sind beispielsweise verhaltenstherapeutische Konfrontationsverfahren bei der Agoraphobie, spezifischen Phobie sowie sozialen Phobie wirksam (Bandelow et al. 2014).

1.5.1.1 Psychotherapie

In den Leitlinien wird derzeit eine psychotherapeutische Behandlung in erster Linie mit der kognitiven Verhaltenstherapie empfohlen (Tabelle 3).

Tabelle 3. Aktuelle Leitlinien zur Behandlung von Angststörungen.

Leitlinie	Gesellschaft	Autoren	PDA	GAD	Soz. Ph.	Spez. Phobie
Empfehlungen zur Therapie von Angst- und Zwangsstörungen	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	(AKDÄ 2003)	x	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	British Association for Psychopharmacology (BAP)	(Baldwin et al. 2014)	x	x	x	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)	(NICE 2011)	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. 2008a)	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)	x			
Evidenzbasierte Leitlinien zur Psychotherapie der Sozialen Angststörung	Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs)	(Heinrichs et al. 2010)			x	
S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen	Verschiedene deutsche Fachgesellschaften	(Bandelow et al. 2014)	x	x	x	x
Schweizer Leitlinie für die Behandlung von Angststörungen	Schweizer Gesellschaft für Angststörungen	(Keck et al. 2011)	x	x	x	x

Die Grundannahme der kognitiven Therapie ist, dass eine Fehlbewertung des angstausslösenden Stimulus die starke Angst und das Vermeidungsverhalten verursacht und weiter verstärkt. Ziel der kognitiven Therapie ist daher die Änderung dysfunktionaler Denk- und Bewertungsmuster.

Ein entscheidendes Element der Verhaltenstherapie ist die Reizkonfrontation. Hierbei wird der Betroffene angstbesetzten Situationen gezielt ausgesetzt, was entweder in Form der systematischen Desensibilisierung oder in Form der Reizüberflutung („flooding“) erfolgen kann. Im Rahmen der Reizüberflutung erfolgt von Beginn an eine Exposition mit der maximal angstausslösenden Situation, die bis zur Habituation durchgehalten werden muss (Neudeck und Wittchen 2004).

Die systematische Desensibilisierung sieht hingegen ein schrittweises Vorgehen vor (Wolpe 1958). Nach Erarbeitung einer Angsthierarchie wird der Betroffene schrittweise zunächst mit weniger angstbesetzten, in der Hierarchie weiter unten stehenden Angststimuli konfrontiert. Tritt die gewünschte Habituation bzw. Desensibilisierung ein, kann mit dem nächst höheren Angststimuli der Hierarchie fortgefahren werden. Auf diese Weise wird die Angsthierarchie schrittweise bis zum ma-

ximal angstbesetzten Objekt abgearbeitet. Flankierend erfolgt das Training angstantagonistischen Verhaltens oft in Form der progressiven Muskelrelaxation nach Jacobson (Jacobson 1938).

1.5.2 Medikamentöse Behandlung

Für die Behandlung von Angststörungen sind in Deutschland gegenwärtig folgende Medikamente zugelassen: Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin/Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRI), Pregabalin als Kalzium-Modulator, Clomipramin als trizyklisches Antidepressivum, Moclobemid als reversibler Monoaminoxidase-A-Hemmer (RIMA), Buspiron als 5-HT_{1A}-Agonist, Benzodiazepine, Opipramol als trizyklisches Anxiolytikum sowie Hydroxyzin als Antihistaminikum (Tabelle 4).

Folgende Empfehlungen sind der S3-Leitlinie zur Behandlung von Angststörungen (Bandelow et al. 2014) und der WFSBP-Guideline (Bandelow et al. 2008a) zu entnehmen: Patienten mit einer Panikstörung und Agoraphobie sollen die SSRIs (Citalopram, Escitalopram, Paroxetin oder Sertralin) oder der SNRI Venlafaxin angeboten werden. Wenn SSRIs oder der SNRI Venlafaxin unwirksam sind oder nicht vertragen werden, kann das trizyklische Antidepressivum Clomipramin zur Behandlung angeboten werden.

Patienten mit einer generalisierten Angststörung sollen die SSRIs Escitalopram oder Paroxetin, die SNRIs Venlafaxin oder Duloxetin oder der Kalziummodulator Pregabalin angeboten werden. Werden diese Medikamente nicht vertragen oder sind unwirksam, so können Opipramol oder Buspiron angeboten werden.

Patienten mit einer sozialen Phobie sollen die SSRIs Escitalopram, Sertralin, Paroxetin oder der SNRI Venlafaxin angeboten werden. Bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit dieser Medikamente kann Moclobemid angeboten werden.

Die Details zu den Medikamenten sind dem Handbuch Psychopharmaka entnommen (Bandelow et al. 2012).

Tabelle 4: Angstmedikamente. Zulassung = Zulassung für verschiedene Angststörungen in Deutschland; PDA = Panikstörung/Agoraphobie; GAD= generalisierte Angststörung; SAD = soziale Phobie; „Angst“ = Spannungs-, Erregungs- u. Angstzustände**

Gruppe	Medikament	Zulassung			„Angst“	Tagesdosis
		PDA	GAD	SAD		
SSRIs	Citalopram	x				20–40 mg ¹
	Escitalopram	x	x	x		10–20 mg ²
	Paroxetin	x	x	x		20–50 mg
	Sertralin	x		x		50–150 mg
SNRIs	Duloxetin		x			60–120 mg
	Venlafaxin	x	x	x		75–225 mg
Trizyklisches Antidepressivum	Clomipramin (wenn Medikamente 1. Wahl unwirksam waren oder nicht vertragen wurden)	x				75–250 mg
Benzodiazepine	Alprazolam	x			x*	1,5–8 mg
	Diazepam				x	5–20 mg
	Lorazepam				x	2–8 mg
	Clonazepam				x	4–8 mg
Kalziummodulator	Pregabalin		x			150–600 mg
Trizyklisches Anxiolytikum	Opipramol (wenn Medikamente 1. und 2. Wahl unwirksam waren oder nicht vertragen wurden)		x			50–300 mg
Azapiron	Buspiron				x	45 mg
Antihistaminikum	Hydroxyzin				x	37,5–225 mg
RIMA	Moclobemid			x		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. (2008a)

1.5.2.1 Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRIs)

Viele kontrollierte Studien belegen die Effektivität von SSRIs in der Behandlung der Angsterkrankungen. Die anxiolytische Wirkung wird, wie bei allen antidepressiven Medikamenten, mit einer Latenz von mindestens 2-4 Wochen erzielt, wohingegen mögliche Nebenwirkungen wie beispielsweise Schlafstörungen, Unruhe, Kopfschmerzen und Übelkeit während der ersten beiden Behandlungswochen vermehrt auftreten können (Bandelow et al. 2012). Da sich dies auf die Behandlungsbereitschaft des Patienten negativ auswirken kann, sollten die SSRIs schrittweise eindosiert werden, wodurch das Auftreten von Nebenwirkungen zu Beginn der Behandlung reduziert werden kann. Das Nebenwirkungsprofil der SSRIs wird insgesamt als günstig beschrieben. Aufgrund einer zumeist antriebssteigernden-aktivierenden Wirkung sollte die Einnahme am Morgen oder Mittag erfolgen. SSRIs besitzen kein Suchtpotential, jedoch wurden Absetzsymptome wie beispielsweise Schwindel und Unruhe beobachtet, die nach einigen Tagen sistieren und lange nicht das Ausmaß der Benzodiazepin-Entzugssymptomatik erreichen. Ein Problem in der

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

² Die Regeldosis darf wegen einer möglichen QTc-Zeit-Verlängerung nicht überschritten werden.

Langzeitbehandlung können sexuelle Funktionsstörungen wie beispielsweise eine verminderte Libido oder erektile Dysfunktion darstellen.

1.5.2.2 Serotonin-Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRIs)

Im Gegensatz zu den SSRIs verbessern SNRIs nicht nur die Neurotransmission von Serotonin, sondern auch von Noradrenalin, indem sie die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin in die präsynaptische Zelle hemmen. Während der SNRI Duloxetin lediglich bei der generalisierten Angststörung eingesetzt wird, ist der SNRI Venlafaxin darüberhinaus auch bei der Panikstörung und sozialen Phobie wirksam. Wie bei den SSRIs werden die meisten Nebenwirkungen wie beispielsweise Schlafstörungen, Unruhe, Kopfschmerzen und Übelkeit vor allem in der Eindosierungsphase beobachtet. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils sind sich SSRIs und SNRIs sehr ähnlich; jedoch treten unter einer Therapie mit SNRIs gelegentlich erhöhte Blutdruckwerte auf.

1.5.2.3 Pregabalin

Eine zugelassene Indikation von Pregabalin besteht für die generalisierte Angststörung. In seiner Wirkung als Kalziummodulator bindet Pregabalin an eine auxiliäre Untereinheit von spannungsabhängigen Kalziumkanälen im zentralen Nervensystem (ZNS). Hierbei tritt die anxiolytische Wirkung bereits am 4. Tag nach Beginn der Gabe und somit sehr viel schneller ein als bei den Antidepressiva. Häufig beobachtete Nebenwirkungen sind u. a. Schläfrigkeit, Benommenheit und eine Gewichtszunahme. Dies kann insbesondere bei älteren Patienten zu sturzbedingten Verletzungen führen. Nach Absetzen wurden bei einigen Patienten Absetzphänomene, wie u. a. Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Unruhe oder Übelkeit, beobachtet.

1.5.2.4 Trizyklische Antidepressiva (TZA)

Nach klinischen Studien sind die trizyklischen Antidepressiva Clomipramin und Imipramin bei der generalisierten Angststörung und der Panikstörung wirksam. Für die soziale Phobie gibt es keine ausreichenden klinischen Studien. Der genaue Wirkmechanismus der Trizyklika ist noch nicht ausreichend geklärt. Unter anderem hemmen auch sie die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt und bewirken dadurch eine Erhöhung der verfügbaren Monoaminkonzentration. Zusätzlich scheinen auch direkte agonistische oder antagonistische Wirkungen an Noradrenalin- oder Serotonin-Rezeptoren die Neurotransmission dieser Systeme zu verbessern. Durch anticholinerge Nebenwirkungen (u. a. Tachykardie, Obstipation, Mundtrockenheit, Miktionsstörungen) kann die Therapiebereitschaft vor allem zu Behandlungsbeginn herabgesetzt sein. Bei längerfristiger Einnahme kann die Gabe eines Trizyklikums mit einer Gewichtszunahme assoziiert sein. Jüngere Substanzen wie die SSRIs und SNRIs haben insgesamt ein günstigeres

Nebenwirkungsprofil als die Trizyklika und gelten somit als besser verträglich. Aus diesem Grund sollte vor Gabe eines Trizyklikums ein Therapieversuch mit einem SSRI oder SNRI erfolgt sein. Zu Beginn sollte das Trizyklikum in einer niedrigen Dosierung verabreicht werden; dann sollte die Dosierung in Abhängigkeit von den Nebenwirkungen alle 3-5 Tage schrittweise erhöht werden bis zu einer Dosishöhe, wie sie auch bei Depressionen Verwendung findet. Wegen möglicher Absetzphänomene wie beispielsweise einer grippeähnlichen Symptomatik oder Rebound-Depression sollten auch die Trizyklika nach längerfristiger Einnahme langsam ausgeschlichen werden.

1.5.2.5 Reversibler Inhibitor für Monoaminoxidase A (RIMA) Moclobemid

Der selektive, reversible Monoaminoxidase-A-Hemmer (RIMA) Moclobemid ist für die Behandlung der sozialen Phobie zugelassen. Durch Inhibition des Enzyms MAO-A wird der Abbau der Neurotransmitter Dopamin, Serotonin und Noradrenalin gehemmt. Die Dosis sollte mit 300 mg pro Tag begonnen werden und ab dem 4. Behandlungstag auf 600 mg gesteigert werden. Das Nebenwirkungsprofil ist als günstig einzustufen. Häufig berichtete Nebenwirkungen sind u. a. Unruhe, Schwindel, Kopfschmerzen, Blutdruckschwankungen, Gewichtszu- oder -abnahme. Moclobemid sollte morgens oder mittags gegeben werden, um Schlaflosigkeit zu vermeiden. Absetzphänomene sind für Moclobemid nicht bekannt. Im Gegensatz zu den irreversiblen MAO-Hemmern brauchen die Patienten keine strenge tyraminarme Diät einzuhalten. Patienten mit einem arteriellen Hypertonus sollten allerdings den Verzehr größerer Mengen tyraminreicher Lebensmittel (u. a. Käse, geräuchertes Fleisch, Rotwein) meiden. Um tyramininduzierte Nebenwirkungen wie zum Beispiel Kopfschmerzen zu reduzieren, sollte Moclobemid nach den Mahlzeiten verabreicht werden.

1.5.2.6 5-HT_{1A}-Agonist Bupiron

Der 5HT_{1A}-Agonist Bupiron ist ausschließlich für die Behandlung der generalisierten Angststörung zugelassen. Neben einer Wirkung auf die Serotoninneurotransmission beeinflusst es die dopaminerge und noradrenerge Aktivität. In einigen Fällen setzt die anxiolytische Wirkung erst nach 1-2 Wochen ein. Bupiron sollte daher nicht als Bedarfsmedikation, sondern regelmäßig eingenommen werden. Mögliche Nebenwirkungen können u. a. Benommenheit, Nervosität, Schwindel und Kopfschmerzen sein. Entzugssymptome wurden nicht beobachtet.

1.5.2.7 Benzodiazepine

Viele kontrollierte Studien belegen eine gute anxiolytische Wirkung der Benzodiazepine. Diese binden an den Benzodiazepin-Gammahydroxybuttersäure (GABA)-Rezeptorkomplex und verstärken die inhibitorische GABA-Wirkung. Im Gegensatz zu den Antidepressiva, welche bei Therapiebeginn oftmals zu einer vermehrten Unruhe führen, setzt die angstlösende Wirkung der Benzodiazepine

bereits unmittelbar nach der ersten Gabe ein. Daher werden sie oftmals zusätzlich vorübergehend gegeben, um die Zeit bis zum Wirkeintritt der Antidepressiva zu überbrücken. Nach längerfristiger Einnahme können Benzodiazepine eine Abhängigkeit verursachen. So geben 30 % der Patienten nach 8-wöchiger Einnahme Entzugssymptome an, wie zum Beispiel Schlafstörungen, Dysphorie, Angst, Tremor, Übelkeit und Muskelzuckungen (Bandelow et al. 2012). Patienten mit einer Suchterkrankung in der Vorgeschichte sollten daher nicht mit Benzodiazepinen therapiert werden. Ebenso können Rebound-Phänomene – d. h. eine intensivere Angstsymptomatik als vor der Behandlung – Stunden oder Tage nach dem Absetzen der Benzodiazepine beobachtet werden. Mögliche weitere Nebenwirkungen unter der Gabe von Benzodiazepinen sind u. a. Schwindel, Müdigkeit, Benommenheit, kognitive Störungen und Reaktionszeitverlängerung, was eine Einschränkung der Fahrtauglichkeit zur Folge haben kann. Weiterhin gilt es zu beachten, dass insbesondere die parenterale Gabe hoher Dosen oder die Kombination mit anderen ZNS-dämpfenden Psychopharmaka zu einer Ateminsuffizienz führen kann. Zusammengefasst sollte daher einer Therapie mit Benzodiazepinen eine Nutzen-Risiko-Abwägung vorausgehen.

1.5.2.8 Neuroleptika (Antipsychotika)

Während in der Vergangenheit in Europa typische bzw. klassische Neuroleptika wie u. a. Chlorprotixen, Flupentixol, Fluspirilen oder Melperon wegen ihrer sedierenden Eigenschaften zur Therapie von Angsterkrankungen oftmals zum Einsatz kamen, werden sie aufgrund der möglichen Gefahr von Spätdyskinesien heutzutage in dieser Indikation kaum noch längerfristig, sondern vorwiegend in der Schizophreniebehandlung eingesetzt. Sie entfalten ihre antipsychotische Wirkung über die Blockade postsynaptischer Dopamin-D2-Rezeptoren der mesolimbischen/mesokortikalen Bahnen. Auf eine zusätzliche Blockade nigrostriataler Dopaminbahnen wird die Entstehung extrapyramidalmotorischer Störungen (Frühdyskinesien, Spätdyskinesien, Parkinsonoid, Akathisie) zurückgeführt, wobei die Wahrscheinlichkeit von Spätdyskinesien bzw. extrapyramidalmotorischer Störungen umso höher ist, je größer die Potenz des typischen Neuroleptikums ist. Dieser Zusammenhang gilt jedoch nicht für atypische Neuroleptika. Niedrigpotente, typische Neuroleptika wie beispielsweise Promethazin, Levomepromazin, Melperon oder Perazin haben weniger extrapyramidalmotorische, aber stärkere sedierende und anticholinerge Nebenwirkungen wie beispielsweise Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit, Miktionsstörungen, Tachykardie und Obstipation. In den jüngsten kontrollierten Studien konnte eine mit den SSRI vergleichbare Wirksamkeit des atypischen, mittelpotenten Neuroleptikums Quetiapin bei der Behandlung der generalisierten Angststörung belegt werden (Bandelow et al. 2010; Katzman et al. 2011; Khan et al. 2011; Merideth et al. 2012; Mezhebovsky et al. 2013). Von Vorteil hierbei ist, dass die anxiolytische Wirkung des Quetiapins schneller eintritt als die der Antidepressiva. Zudem sind im Vergleich zur

Behandlung der Schizophrenie deutlich geringere Dosen (50-300 mg/Tag) ausreichend. Häufig auftretende Nebenwirkungen unter einer Quetiapin-Behandlung sind eine Appetit- und Gewichtszunahme sowie eine damit einhergehende Erhöhung der Serumtriglycerid-, Cholesterin- sowie Nüchtern-Glucose-Spiegel. Weiterhin werden häufig Benommenheit, Schwindel und Somnolenz berichtet. Beim Beenden der Behandlung können wie auch bei den Antidepressiva Absetzphänomene wie u. a. Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Diarrhö auftreten. Quetiapin ist in Deutschland nicht für die Behandlung von Angststörungen zugelassen. Auch wegen der metabolischen Nebenwirkungen kommt ein Einsatz nur dann in Frage, wenn andere Standardmedikamente nicht wirksam waren.

1.5.2.9 Andere Medikamente (Opipramol, Antihistaminika/Hydroxyzin, Betablocker, Phytopharmaka)

Opipramol als sogenanntes trizyklisches Anxiolytikum hat zwar chemische Ähnlichkeit mit trizyklischen Antidepressiva, verursacht jedoch keine Wiederaufnahmehemmung biogener Amine wie Serotonin oder Noradrenalin. Seine genaue Wirkungsweise ist noch nicht vollständig geklärt, die Beeinflussung verschiedener Rezeptorsysteme, wie u. a. eine agonistische Wirkung an Sigma-1- und Sigma-2-Rezeptoren, konnte nachgewiesen werden. Opipramol ist für die Behandlung der generalisierten Angsterkrankung zugelassen. Die anxiolytische Wirkung tritt mit einer Latenz von etwa 2-6 Wochen auf. Besonders zu Behandlungsbeginn treten vermehrt Mundtrockenheit, Müdigkeit, Hypotonie und orthostatische Dysregulation auf. Weiterhin werden Absetzphänomene, wie u. a. Schlafstörungen, Unruhe, Erbrechen, bei abruptem Absetzen einer längerfristigen, hoch dosierten Therapie beobachtet.

Hydroxyzin ist ein Histamin-H₁-Antagonist. Neben seinen sedierenden Eigenschaften wirkt es antipruriginös und kann zur Juckreizstillung bei Urtikaria oder Neurodermitis eingesetzt werden. Häufige Nebenwirkungen sind u. a. Akkommodationsstörungen, Obstipation, Mundtrockenheit, Müdigkeit, Schwindel, Konzentrationsstörungen sowie eine verlängerte Reaktionszeit, was die Fahrtüchtigkeit einschränken kann. Studien wiesen eine anxiolytische Wirksamkeit bei der generalisierten Angststörung nach (Darcis et al. 1995; Lader und Scotto 1998; Llorca et al. 2002). Die S3-Leitlinie zur Behandlung von Angststörungen sieht Hydroxyzin nicht als Standardmedikament in der Therapie von Angststörungen vor; gemäß des Stufenplanes der medikamentösen Behandlungsalternativen kann Hydroxyzin bei Unverträglichkeit oder Nichtansprechen auf die Standardmedikamente versucht werden. Zumeist kommen Antihistaminika jedoch nur in der kurzfristigen Behandlung von Angstzuständen zum Einsatz. Hydroxyzin hat sich in der Routinebehandlung der Angststörungen nicht durchgesetzt.

Obwohl eine anxiolytische Wirkung von Betablockern wie Propranolol, Pindolol oder Atenolol durch kontrollierte Doppelblindstudien nicht belegt werden konnte, werden sie von Hausärzten häufig in dieser Indikation off-label eingesetzt. Sie verringern die Aktivität von Adrenalin und Noradrenalin, indem sie periphere betaadrenerge Rezeptoren blockieren und somit die körperlichen Begleitsymptome der Angst wie Herzfrequenz und Tremor reduzieren. Aufgrund einer lediglich peripheren und fehlenden zentralen Wirkung üben Betablocker jedoch keine direkte Wirkung auf die Angst per se aus (Munjack et al. 1989). Betablocker besitzen kein Abhängigkeitspotential. Da der Betablocker Propranolol die Bluthirnschranke passieren kann, sind in hoher Dosierung zentrale Nebenwirkungen wie Depression, Müdigkeit und Delirium möglich. Mögliche weitere Nebenwirkungen von Betablockern sind die Auslösung von Asthmaanfällen, periphere Durchblutungsstörungen oder Synkopen. Kontraindikationen stellen u. a. ein höhergradiger AV-Block, Bradykardie, Hypotonie oder bronchiale Hyperreagibilität dar.

Trotz des fehlenden Nachweises einer Wirksamkeit und der fehlenden Zulassung für diese Indikation werden ebenso Phytopharmaka, wie beispielsweise Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), oftmals zur Behandlung von Angststörungen verschrieben. Mögliche Nebenwirkungen können u. a. Photosensibilität, Müdigkeit, Unruhe, Schwindel oder gastrointestinale Beschwerden sein. Obwohl Johanniskraut ein frei verkäufliches Präparat ist, können aufgrund von Enzyminduktionen (Isoenzyme CYP3A4 und CYP1A2) schwerwiegende Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten auftreten. So kann es die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva herabsetzen und zu ungewollten Schwangerschaften führen. Zudem existieren Fallberichte, denen zufolge Johanniskraut die Plasmakonzentration des in der Transplantationsmedizin eingesetzten Immunsuppressivums Cyclosporin derart verringert hat, dass es zu Abstoßungsreaktionen gekommen ist (Izzo 2004).

In der jüngsten Zeit wurden Studien mit Lavendelöl durchgeführt (Kasper et al. 2014). Die Wirksamkeit kann erst nach weiteren Studien abschließend beurteilt werden.

1.6 Technik der Metaanalyse

Das Prinzip der Metaanalyse ist, dass die Ergebnisse verschiedener Studien, die mit verschiedenen Messinstrumenten zum Beispiel Skalen erstellt wurden, durch Umrechnung auf eine Effektstärke (oder ein anderes Standardmaß) vergleichbar gemacht werden (Ressing et al. 2009). Im Hinblick auf eine immer unübersichtlicher werdende Zahl an neuen Publikationen gewinnen Übersichtsarbeiten wie Metaanalysen zunehmend an Bedeutung. Während es beim sogenannten narrativen Review, einer weiteren möglichen Form der Zusammenfassung von Publikationen zu Einzelstudien, im Ermessen des Autors liegt, welche Studien er für seine Übersichtsarbeit heranzieht (Blettner et al. 1997),

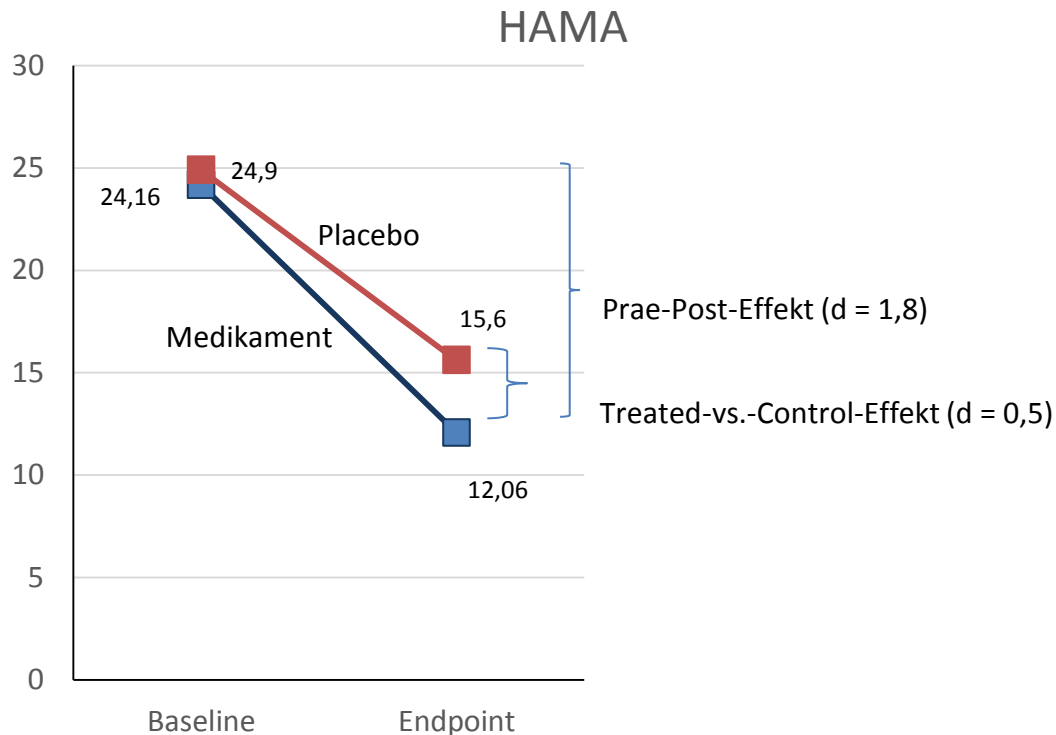
haben Metaanalysen publizierter Daten den Anspruch, unter Anwendung vorher festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien, alle veröffentlichten Studien zu einem bestimmten Forschungsgegenstand mit einzubeziehen und durch Zuhilfenahme statistischer Verfahren gepoolte Effektschätzer zu berechnen (Montori et al. 2003). In Abgrenzung zum unsystematischen, subjektiven Vorgehen des Autors eines narrativen Reviews setzt eine Metaanalyse publizierter Daten ein a priori formuliertes, ausführliches Studienprotokoll voraus, das die Fragestellung, die Hypothesen, die Studienausswahl, die Ein- und Ausschlusskriterien und Auswertungsmethoden genau darlegt.

Der Vorteil einer Metaanalyse ist nicht nur, dass aus verschiedenen Primärstudien, die verschiedene Skalen benutzen, ein gepoolter Effektschätzer bestimmt werden kann, der einen Vergleich über die verschiedenen Primärstudien hinweg ermöglicht, sondern auch, dass mit Hilfe der Metaanalyse mehrere Primärstudien zusammengefasst werden können, die ursprünglich zu kleine Stichproben hatten, um verlässliche Aussagen treffen zu können.

Die Effektschätzer der Primärstudien, zum Beispiel Cohens d , können nur in wenigen Fällen direkt den einzelnen Publikationen entnommen werden. Eine weitere Möglichkeit ist, sie aus den Angaben in den entsprechenden Publikationen neu zu bestimmen (zum Beispiel aus Mittelwert der verwendeten Skala und der Standardabweichung).

Die Effektstärke Cohens d lässt sich auf zweierlei Weise bestimmen. Zum einen kann sie als Prae-Post-Effektwert berechnet werden, zum anderen als Treated-vs.-Control-Effektwert (Abbildung 1). Beim Treated-vs.-Control-Effekt wird der Unterschied zwischen der Therapie beispielsweise mit einem Medikament und einem Placebo (Kontrollgruppe) am Ende der Behandlung bestimmt. Beim Prae-Post-Effekt wird der Effekt beispielsweise eines Medikaments vor und nach der Therapie errechnet. Im Gegensatz zu den Treated-vs.-Control-Effektstärken messen Prae-Post-Effektstärken nicht nur die reine Medikamentenwirkung, sondern auch unspezifische Effekte (Placebo-Wirkung, Tendenz zur Regression zum Mittelwert, Spontanheilung), was bei der Beurteilung mitberücksichtigt werden muss. Für Wissenschaftler ist daher der Treated-vs.-Control-Effekt maßgeblich; für Patienten ist der Prae-Post-Effekt aussagekräftiger, denn er beantwortet die Frage „Wie viel Angst hatte ich vor der Behandlung, wie viel habe ich nachher?“. Zudem hat die Bestimmung von Prae-Post-Effektstärken den Vorteil, dass auch Studien in die Metaanalyse eingeschlossen werden können, die keine Placebobedingungen, sondern einen Vergleich mit einem anderen Medikament oder einer anderen Behandlungsform wie z. B. Psychotherapie enthalten.

Abbildung 1. Es kann der Prae-Post-Effekt oder der Unterschied zwischen Behandlung und Kontrollgruppe berechnet werden. Der Unterschied zwischen Behandlung und Kontrollgruppe hängt auch von der Effektstärke der Kontrollgruppe ab (zum Beispiel Pillenplacebo = 1,3 oder Warteliste = 0,2). In dem Beispiel wird die Besserung unter einer Behandlung mit einem Medikament oder Placebo mit Hilfe der Hamilton-Angstskala (HAMA) gemessen. Die Prae-Post-Effektstärke beträgt in dem Beispiel Cohens d = 1,8, die Treated-vs.-Control-Effektstärke beträgt d = 0,5.



1.6.1 Treated-vs.-Control-Vergleich

Werden in einer Metaanalyse zum Beispiel mehrere Primärstudien, im Rahmen derer die Wirksamkeit eines Medikamentes mit der Wirksamkeit eines Placebos verglichen wurde, statistisch zusammengefasst, werden die nach Therapie mit dem Medikament erzielten Endwerte einer Skala (zum Beispiel der Hamilton-Angstskala) mit den Endwerten nach entsprechender Therapie mit einem Placebo verglichen. Um die Effektstärke nach Cohens d zu ermitteln, wird die Differenz der Mittelwerte der Skalenendwerte nach Placebothherapie von der Differenz der Mittelwerte der Skalenendwerte nach medikamentöser Therapie subtrahiert und das Ergebnis durch die gepoolte Standardabweichung (SD) geteilt.

Formel für Treated-vs.-Control-Vergleich:

$$d = \frac{(a_{pre} - a_{post}) - (b_{pre} - b_{post})}{\sqrt{\frac{SDa^2 + SDb^2}{2}}}$$

d= Cohens d

a= Skalenmittelwert zum Beispiel des Medikaments

pre= vor der Behandlung

post= nach der Behandlung

b= Skalenmittelwert des Placebos

SD_a= Standardabweichung des Skalenmittelwertes (vor der Behandlung) zum Beispiel des Medikaments

SD_b= Standardabweichung des Skalenmittelwertes (vor der Behandlung) des Placebos

Gepoolte Standardabweichung meint, dass alle Standardabweichungen der Skalenmittelwerte vor der Behandlung aus allen verfügbaren Armen der Studie verwendet werden. Wenn beispielsweise in einem komplexen Design Sertralin, Paroxetin und Placebo verglichen werden, so werden die SDs aus allen 3 Studienarmen gepoolt.

Einigen Publikationen ist nicht der Skalenmittelwert_{post}, sondern lediglich der mittlere Skalendifferenzwert zu entnehmen. Der Skalenmittelwert_{post} kann berechnet werden, indem vom Skalenmittelwert_{pre} der Mittelwert der Differenz subtrahiert wird.

In Studien, in denen Cohens d vorberechnet wurde, wurden diese Werte verwendet bzw. in die entsprechende Datentabelle der Software eingetragen.

1.6.2 Prae-Post-Vergleich

Formel für den Prae-Post-Vergleich:

$$d = \frac{a_{pre} - a_{post}}{\sqrt{\frac{(N_{pre} - 1)SD_{pre}^2 + (N_{post} - 1)SD_{post}^2}{N_{pre} + N_{post} - 2}}}$$

d= Cohens d

a= Skalenmittelwert zum Beispiel des Medikaments

pre= vor der Behandlung

post= nach der Behandlung

SD_{pre}= Standardabweichung des Skalenmittelwertes des Medikaments vor der Therapie

SD_{post}= Standardabweichung des Skalenmittelwertes des Medikaments nach der Therapie

N_{pre}= Versuchspersonenanzahl vor der Therapie

N_{post}= Versuchspersonenanzahl nach der Therapie

Es muss angemerkt werden, dass – wie auch beim Treated-vs.-Control-Vergleich – einer Konvention zufolge anstatt der Standardabweichungen nach der Therapie die gepoolte Standardabweichung vor der Therapie genommen wird (d. h. für SD_{pre} und SD_{post} wird jeweils SD_{pooled} eingesetzt).

1.6.3 Dichotome Vergleiche

In einigen Publikationen wird die Besserung unter einer Therapie nicht als Mittelwertdifferenz, sondern in Form von Responder-/Non-Responder-Raten angegeben. Zum Beispiel wurde in einer Publikation berichtet, dass 65 % der Patienten eine Response (Therapieansprechen) unter dem Medikament, aber nur 41 % unter Placebo zeigten. Response wurde definiert als eine 50 %ige Besserung auf der Hamilton-Angstskala (HAMA).

Zunächst wird der Korrelationskoeffizient berechnet:

$$r = \frac{ad - bc}{\sqrt{(a+b)(a+c)(b+d)(c+d)}}$$

Nach dieser Formel kann dann Cohens d berechnet werden:

$$d = \frac{2r}{\sqrt{1-r^2}}$$

wobei die Anzahl der Versuchspersonen nach dem folgenden Schema eingegeben wird:

	Responder	Non-Responder
Treatment	a	b
Control	c	d

1.6.4 Fixed- vs. Random-Effects-Modell

Der gepoolte Effektschätzer kann durch Anwendung des sogenannten Fixed-Effects-Modells oder des Random-Effects-Modells berechnet werden. Im Gegensatz zum Fixed-Effects-Modell nimmt das Random-Effects-Modell eine hohe statistische Heterogenität der Schätzer zwischen den einzelnen Studien an (Borenstein et al. 2009). Wenn die Heterogenität der Studien hoch ist, ist somit das Random-Effects-Modell das geeignetere. Im Allgemeinen gewichten Metaanalysen jede Effektgröße, indem sie die Effektgröße ins Verhältnis zur Stichprobengröße setzen. Studien mit einer großen Versuchspersonenanzahl werden somit stärker gewichtet, da sie eine genauere Schätzung des Effekts aufweisen als Studien mit kleiner Versuchspersonenanzahl. Bei dem Random-Effects-Modell werden jedoch kleinere Studien stärker gewichtet als im Fixed-Effects-Modell.

1.6.5 Forest Plots

Die Ergebnisse – die Effektschätzer der Primärstudien und die gepoolten Effektschätzer – können mittels sogenannter Forest Plots visualisiert werden. Hierbei sind die Effektschätzer jeder einzelnen

Studie mit ihren Konfidenzintervallen auf einer vertikalen oder horizontalen Achse und der gepoolte Effektschätzer zumeist als der sogenannte Diamond dargestellt.

1.6.6 Heterogenität

Die Effektschätzer der Primärstudien unterscheiden sich nicht selten stark voneinander; man würde in einem solchen Fall von einer hohen statistischen Heterogenität sprechen. Eine hohe statistische Heterogenität zwischen den Einzelstudien kann durch unterschiedliche Studienpopulationen der einzelnen Studien (zum Beispiel Studienpopulationen, die sich hinsichtlich des Geschlechts, der Altersgruppe oder der Diagnose deutlich voneinander unterscheiden), durch unterschiedliche Rekrutierungs- und Messmethoden oder durch die unterschiedliche Größe der Einzelstudien zustande kommen (Blettner et al. 1997).

Die Heterogenität kann berechnet werden und wird in der Regel als I^2 dargestellt. Ab einem I^2 von 0,5 geht man von einer starken Heterogenität aus, ab einem I^2 von 0,75 von einer sehr starken Heterogenität. Bei starker Heterogenität empfiehlt es sich, das Random-Effects-Modell anzuwenden (siehe oben).

1.6.7 Publication Bias

Bei der Interpretation der Ergebnisse einer Metaanalyse ist darüber hinaus die Möglichkeit eines Publication Bias zu berücksichtigen. Publication Bias meint, dass sogenannte negative Studien, die keinen Effekt nachweisen konnten, gelegentlich nicht publiziert werden im Gegensatz zu positiven Studien, die einen statistisch signifikanten Effekt belegen konnten.

Da Studien mit Psychopharmaka in der Regel von dem Hersteller eines Pharmakons gesponsert werden, gibt es eine Tendenz, diejenigen Studien nicht zu veröffentlichen, bei denen das Medikament keinen Unterschied zum Placebo gezeigt hat. Dies wird nur zum Teil dadurch ausgeglichen, dass Medikamente auch gelegentlich in 2-Arm-Studien untersucht werden, d. h. dass zum Beispiel das neue Präparat eines Herstellers nicht nur mit Placebo, sondern auch mit einem Referenzpräparat verglichen wird. Bei dem Referenzpräparat handelt es sich in der Regel um ein Medikament, das in der Behandlung der Angststörung bereits etabliert ist. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Firma, die ein Konkurrenzpräparat als Referenzsubstanz verwendet, die Daten in die Richtung fälscht, dass der Effekt überhöht dargestellt wird. Da in der vorliegenden Metaanalyse sowohl Studien verwendet wurden, in denen das Medikament einer Sponsorfirma untersucht wurde, als auch Medikamente, die von Konkurrenzunternehmen stammten, ist zu vermuten, dass sich diese Effekte ausgleichen.

Seit einigen Jahren müssen Pharmafirmen Untersuchungen, die sie mit Medikamenten durchführen, auf einer Internetwebseite (zum Beispiel clinicaltrials.gov) voranmelden. Auch wenn die Studie negativ ausgefallen ist, müssen die wesentlichen Ergebnisse der Studie auf dieser Webseite veröffentlicht werden. Dies bietet einen Schutz davor, dass Medikamentenstudien nicht veröffentlicht werden. Dennoch muss man davon ausgehen, dass besonders bei älteren Studien (die vor der Einführung von Studienregistern durchgeführt wurden) eine Tendenz bestand, negative Studien nicht zu publizieren. In einer Metaanalyse kann durch bestimmte mathematische Verfahren ein Publication Bias aufgedeckt werden, wie im Folgenden dargestellt wird.

1.6.7.1 Funnel Plot

Sogenannte Funnel Plots können einen Publication Bias graphisch darstellen (Borenstein et al. 2009). Hierbei handelt es sich um eine Graphik in Form eines Trichters („Funnel“), in der die Effektschätzer der einzelnen Studien gegen ein Maß der Studiengröße aufgetragen werden. Ein oftmals verwendetes Maß für die Studiengröße sind die Standardfehler oder Varianzen der Effektschätzer der Einzelstudien. Je kleiner eine Studie ist, desto größer sind Standardfehler bzw. Varianz des Effektschätzers. Da die Effektschätzer kleiner Studien zufallsbedingt stärker um den gepoolten Effektschätzer streuen als die Effektschätzer der großen Studien, ergäbe der Funnel Plot im Idealfall somit einen umgekehrten Trichter – unten die kleinen Studien mit großer Streuung, oben die großen Studien mit kleiner Streuung. Da jedoch vor allem kleine Studien oftmals ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis erbringen, werden sie manchmal nicht publiziert. Kleine Studien befinden sich im Funnel Plot im breiten, unteren Abschnitt. Zeigt dieser Abschnitt des Funnel Plots eine Asymmetrie bzw. befinden sich auf der linken Seite (entsprechend einer geringen Effektstärke) der Trichterbasis weniger Studien als auf der rechten (entsprechend einer hohen Effektstärke), liegt der Verdacht eines Publication Bias (entstanden durch das Nichtpublizieren kleiner, negativer Studien) nahe, was zur Folge hat, dass der Effekt der untersuchten Behandlung überschätzt wird. Zunächst wird der Funnel Plot inspiziert. Eine Asymmetrie erkennt man durch Augenschein, indem im unteren Bereich auf der linken Seite weniger Studien erscheinen als auf der rechten. Diese unpräzise Methode kann durch mathematische Berechnung präziser gemacht werden. Dazu gehören die folgenden Methoden (Borenstein 2002a).

1.6.7.2 Egger's Regression Intercept

Mit Hilfe von Eggers linearer Regressionsanalyse (Egger et al. 1997) kann ein Publication Bias, der im Funnel Plot inspektorisch wahrgenommen wird, quantitativ beschrieben werden. Hierbei wird die an ihrem Standardfehler standardisierte Effektstärke auf ihre Präzision (Inverse des SE) zurückgeführt. Aufgrund ihres großen SEs haben kleine Studien eine geringe Präzision. Liegt eine absolut unverzerrte Studienauswahl vor bzw. besteht kein Publication Bias, verläuft die Regressionsgerade durch den

Ursprung des Koordinatensystems. Verläuft sie nicht durch den Ursprung, zeigt dies eine asymmetrische Verteilung – bedingt durch das Nichtpublizieren kleiner, negativer Studien – an, wobei der sogenannte Intercept (der Punkt, an dem die Gerade die Y-Achse schneidet) ein Maß der Asymmetrie darstellt.

1.6.7.3 Begg & Mazumdar-Rangkorrelationstest

Begg & Mazumdars Rangkorrelationstest berechnet die Rangkorrelation (Kendalls Tau) zwischen der Effektstärke d und dem Standardschätzfehler (Standard Error, SE). Bei einer Funnel-Plot-Asymmetrie sind – bedingt durch das Nichtpublizieren kleiner, negativer Studien – hohe SEs (denn je kleiner eine Studie ist, desto größer ist der SE des Effektschätzers) mit großen Effektstärken assoziiert. Bei Vorliegen eines Publication Bias besteht also eine signifikante positive Korrelation (Tau) zwischen der Effektstärke und dem SE. Da auch ein gegenteiliges Asymmetrie-Muster auftreten kann, wird in der Literatur empfohlen, den zweiseitigen Signifikanztest zu verwenden (Borenstein 2002b). Der Test wurde in der vorliegenden Arbeit ohne Kontinuitätskorrektur verwendet.

Während es sich beim Begg & Mazumdars Rangkorrelationstest um ein non-parametrisches Verfahren zur Überprüfung eines Publication Bias handelt, ist Eggers lineare Regressionsanalyse ein parametrisches Verfahren und weist somit eine höhere Teststärke auf.

1.6.7.4 Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

Mit dieser Methode kann bei Verdacht auf das Vorliegen eines Publication Bias die Effektstärke angeglichen werden. Es wird angenommen, dass bei Vorliegen eines Publication Bias mehrere Studien nicht publiziert worden sind, die ein gegenteiliges Ergebnis hatten. Somit kann bei angenommenem Publication Bias die Effektstärke angepasst werden und beispielsweise ein Effekt von $d = 0,8$ auf $d = 0,7$ abgesenkt werden.

1.6.7.5 Fail-Safe N-Methode

Mit Hilfe der Fail-Safe N-Methode kann bei angenommenem Publication Bias berechnet werden, wieviele fiktive negative Studien notwendig wären, um das Ergebnis zu widerlegen. Werden beispielsweise 15 Studien zur Wirksamkeit eines Medikaments X vs. Placebo im Rahmen einer Metaanalyse untersucht, so kann die Fail-Safe N-Methode errechnen, dass 800 fiktive negative Studien notwendig wären, um die Hypothese „Medikament X wirkt besser als Placebo“ zurückzuweisen. In einem solchen Fall kann davon ausgegangen werden, dass ein Publication Bias zu vernachlässigen ist. Sollte sich jedoch ein Fail-Safe N von nur 2 Studien ergeben, ist anzunehmen, dass das Ergebnis durch einen Publication Bias verzerrt wurde.

1.6.8 Limitationen von Metaanalysen

Es gibt einige Limitationen, die bei der Interpretation von Metaanalysen berücksichtigt werden müssen.

Garbage-in-Garbage-out-Problem: Ein Kritikpunkt an den Ergebnissen einer Metaanalyse stellt dar, dass beliebige Studien, auch solche mit zweifelhafter methodischer Qualität, in die Metaanalyse mit eingeschlossen werden (Bandelow et al. 2008b). Dieser Problematik kann begegnet werden, indem zu Beginn der Metaanalyse die Primärstudien anhand von Qualitätskriterien bewertet werden und ihre Effektgröße damit gewichtet werden.

Cherry Picking: Metaanalysen sind der Willkür des Untersuchers ausgeliefert. So können durch Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien Studien willkürlich ein- oder ausgeschlossen werden, um das Ergebnis in eine gewünschte Richtung zu beeinflussen.

Äpfel-Birnen-Problem: Studien unterscheiden sich hinsichtlich der Diagnose der Patienten, der verwendeten Skalen, der Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten, der Studiendauer, der Art der Behandlung, der Intensität der Behandlung und hinsichtlich zahlreicher anderer Kriterien. In der Metaanalyse wird davon ausgegangen, dass die verschiedenen Rating-Skalen untereinander eins zu eins umgerechnet werden können. Die Erfahrung zeigt jedoch, dass dies nicht der Fall ist. Einige der verwendeten Rating-Skalen sind wenig sensitiv für Veränderung, so dass zum Beispiel in einer Studie, die eine weniger sensitive Skala verwendet, der Effekt unterschätzt wird und somit nicht vergleichbar ist mit einer anderen Studie, die eine sensitivere Skala verwendet.

Nicht signifikante Ergebnisse werden signifikant („Hunting for Significance“): Wenn mehrere Primärstudien in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, deren Stichprobengrößen bereits ausreichend waren und die kein signifikantes Ergebnis zeigten, kann es passieren, dass in der Metaanalyse dennoch ein signifikantes Ergebnis entsteht, dadurch dass der Stichprobenumfang durch die Zusammenfassung nun zu groß ist und ein marginaler, klinisch nicht relevanter Unterschied deshalb statistisch signifikant wird. In der Regel wird davon ausgegangen, dass vor der Durchführung einer Studie die Power (Teststärke) berechnet und der optimale Stichprobenumfang bestimmt wird. Wenn mehrere Studien mit optimalen Stichprobenumfängen kein signifikantes Ergebnis gezeigt haben, darf nicht durch ein Poolen der Studien mit Erhöhung des Stichprobenumfangs das nicht-signifikante Ergebnis signifikant gemacht werden.

1.7 Wesentliche Erkenntnisse bisheriger Metaanalysen

In der Tabelle 5 sind die Ergebnisse bisheriger Metaanalysen zur medikamentösen Behandlung von Angststörungen aufgelistet, wobei sich die meisten dieser Metaanalysen nur mit einer einzigen Angststörung beschäftigten, aber auch – im Unterschied zur vorliegenden Arbeit – die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie vs. Psychotherapie untersuchten. Zudem konzentrierten sich einige Metaanalysen lediglich auf einzelne Medikamentengruppen und waren zum Teil sehr selektiv, da sie nur einen Ausschnitt aller verfügbaren Studien erfassten. Berechnet wurden zumeist lediglich die Treated-vs.-Control- und nicht die Prae-Post-Effektstärken. Dies hatte den Nachteil, dass bei den untersuchten Psychotherapien der Unterschied zur Kontrollgruppe oftmals relativ groß ausfiel, wenn nämlich anstelle eines psychologischen Placebos nur eine Warteliste als Vergleichsgruppe gewählt wurde. Da eine Warteliste grundsätzlich einen deutlich niedrigeren Effekt als ein Pillenplacebo erzielt, sollte man im Rahmen einer Metaanalyse, die die Wirksamkeit Medikament vs. Placebo untersucht, nicht die Treated-vs.-Control-, sondern die Prae-Post-Effektstärken berechnen (Bandelow et al. 2015). Die einzige der bisher publizierten Metaanalysen, im Rahmen derer auch Prae-Post-Effektstärken berechnet wurden, ist die von Fedoroff & Taylor (2001).

Zum Teil kamen die Metanalysen, beispielsweise was die Wirksamkeit von Psycho- oder medikamentöser Therapie betrifft, zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen.

Tabelle 5: Bisherige Metaanalysen zur medikamentösen Behandlung von Angststörungen

Studie	Untersuchte Angsterkrankung	N = Anzahl der eingeschlossenen Studien	Therapieverfahren	Ergebnis
(Bakker et al. 2002)	PDA	43	M	SSRI und TCA zeigten die gleiche Wirksamkeit.
(Bandelow et al. 2007)	PDA, GAD, SAD	24	M, CBT	Pharmakotherapie und CBT zeigten die gleiche Wirksamkeit. In der Behandlung der PDA ist die Kombination aus medikamentöser und verhaltenstherapeutischer Behandlung der alleinigen verhaltenstherapeutischen oder medikamentösen Behandlung überlegen. Für die übrigen Angststörungen konnte mangels entsprechender Studien eine höhere Wirksamkeit einer kombinierten Therapie bisher nicht nachgewiesen werden.
(Boyer 1995)	PDA	27	M	Die durchschnittliche Effektgröße aller untersuchten Medikamente war signifikant positiv. SSRIs zeigten gegenüber Alprazolam und Imipramin eine bessere Wirksamkeit.
(Fedoroff und Taylor 2001)	SAD	108	M, CBT	Die durchweg wirkungsvollste Behandlung der sozialen Phobie war die Pharmakotherapie. BZs und SSRIs zeigten die gleiche Wirksamkeit und waren der Kontrollgruppe überlegen. Die wenn auch mäßigen Behandlungserfolge der Verhaltenstherapie hielten auch im Nachbeobachtungsintervall an. BZs und SSRI scheinen auf jeden Fall in der kurzfristigen Behandlung der sozialen Phobie effektive Therapieverfahren zu sein.

Studie	Untersuchte Angsterkrankung	N = Anzahl der eingeschlossenen Studien	Therapieverfahren	Ergebnis
(Furukawa et al. 2006)	PDA	23	M, CBT	In der Akutbehandlung war die kombinierte Therapie einer alleinigen Therapie mit Medikamenten oder Psychotherapie überlegen. Nach Beendigung der Akutbehandlung war die kombinierte Therapie ebenfalls wirksamer als eine alleinige Pharmakotherapie, jedoch genauso wirksam wie eine alleinige Psychotherapie.
(Furukawa et al. 2009)	PDA	23	M, CBT	In der Akutbehandlung war die kombinierte Therapie einer alleinigen verhaltenstherapeutischen oder medikamentösen Therapie überlegen. Aufgrund von Nebenwirkungen führte die kombinierte Therapie zu häufigeren Therapieabbrüchen als eine alleinige Psychotherapie (number needed to harm (NNH) ca. 26). Im Follow-up war die kombinierte Behandlung einer alleinigen medikamentösen Therapie zwar überlegen, jedoch genauso effektiv wie eine alleinige Psychotherapie.
(Gould et al. 1995)	PDA	43	M, CBT	Die durchschnittlichen Effektgrößen waren signifikant positiv. Die CBT erzielte bessere Ergebnisse als die Pharmakotherapie. Allerdings waren die Kontrollgruppen unterschiedlich.
(Hidalgo et al. 2007)	GAD	21	M	Im Placebovergleich lag die gemittelte Effektstärke aller Medikamente bei 0,39. Die für die verschiedenen Medikamentengruppen errechneten Effektstärken im Einzelnen: PGB: 0.50 AH: 0.45 SNRI: 0.42 BZ: 0.38 SSRI: 0.36 AZA: 0.17 CAM: -0.31.
(Mitte 2005b)	GAD	65	M, CBT	CBT erzielte eine höhere Effektgröße als Kontrollbedingungen. Die Ergebnisse eines Vergleichs zwischen CBT und Pharmakotherapie variierten je nach angewandter metaanalytischer Methode. Wurden nur solche Studien, die Pharmako- und Psychotherapie direkt miteinander verglichen, in die Metaanalyse mit eingeschlossen, so zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit.
(Mitte 2005a)	PDA	124	M, CBT	CBT war genauso wirksam wie Pharmakotherapie und je nach Art der Analyse sogar deutlich effektiver.
(Mitte et al. 2005)	GAD	48	M	Pharmakotherapie war der Gabe eines Placebos in allen Symptomkategorien überlegen, wobei keine Medikamentengruppe eine signifikante Überlegenheit in der Symptomreduktion zeigte.
(Roshanaei-Moghaddam et al. 2011)	Angststörungen (einschl. PDA, GAD, SAD, Zwang, PTBS), Depression	Angst (21) Depression (21)	M, CBT	Es gibt – wenn auch keine statistisch signifikanten – Hinweise dafür, dass im Hinblick auf alle untersuchten Angststörungen CBT der Pharmakotherapie überlegen ist.
(van Balkom et al. 1997)	PDA	106	M, CBT	Bei Panikattacken gab es keine Unterschiede der verschiedenen Therapien (Kombination und Monotherapien). Bei Agoraphobie war die Kombination Antidepressiva + Exposition besser wirksam als alle anderen Gruppen.

Erklärung der Abkürzungen:

AH:	Antihistamine
AZA:	Azapiron (Buspiron)
BZ:	Benzodiazepine
CAM:	Komplementär-/Alternativmedizin
CBT:	Kognitive Verhaltenstherapie
GAD:	Generalisierte Angsterkrankung

M:	Medikamentöse Therapie
PDA:	Panikstörung/Agoraphobie
PGB:	Pregabalin
PTBS:	Posttraumatische Belastungsstörung
SAD:	Soziale Phobie
SNRI:	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI:	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TCA:	Trizyklische Antidepressiva

1.8 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll durch Berechnung der Treated-vs.-Control-Effektstärken untersucht werden, ob sich die Wirksamkeit aller verfügbaren Medikamente, die bei Angststörungen verwendet werden, von der eines Placebos unterscheidet. Weiterhin soll untersucht werden, welche Medikamente in der Therapie von Angststörungen die höchsten Prae-Post-Effektstärken erzielen.

2 Material und Methoden

2.1 Literaturrecherche

Mit Hilfe einer datenbankgestützten Literaturrecherche (PubMed und Web of Science Core Collection, ISI) wurde versucht, alle verfügbaren Studien, die die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie bei Angststörungen untersuchten, ausfindig zu machen. Die Suche wurde hierbei beschränkt auf:

- Studien, die ausschließlich die folgenden drei nach DSM (APA 2013) oder ICD (WHO 1991) klassifizierten Angststörungen untersuchen: Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie, generalisierte Angststörung und soziale Phobie.
- Randomisierte, kontrollierte Studien mit geeigneter Kontrollgruppe (Placebo, Referenzvergleich oder Vergleich mit Psychotherapie).
- Ausschließlich seit 1980 – nach Einführung der heutigen Klassifikation der Angststörungen – publizierte Studien (APA 1980). Die ersten Studien, die eingeschlossen wurden, stammen von 1983.

Nicht eingeschlossen wurden Studien nach folgenden Kriterien:

- Studien, deren Probanden mehrere komorbide psychische Störungen aufwiesen, wie zum Beispiel mehrere nebeneinander bestehende Angststörungen oder eine neben der Angststörung bestehende komorbide Depression.
- Studien, die sich auf Subgruppen beschränkten und zum Beispiel ausschließlich Frauen oder ältere Menschen oder Kinder und Jugendliche untersuchten.
- Studien mit spezifischen Phobien wurden nicht eingeschlossen, da sich Patienten mit solchen Phobien selten zu Behandlungen melden und auch nur vereinzelte Studien mit Medikamenten vorlagen.
- Studien, in denen die für die Metaanalyse notwendigen Daten nicht angegeben waren. Dies war zum Beispiel der Fall, wenn eine Darstellung der Ergebnisse lediglich in Form von Graphiken erfolgte, da ein Ausmessen der Grafiken, um die notwendigen Daten zu erhalten, mit Ungenauigkeit behaftet wäre.

Die Recherche nach Studien endete am 01.10.2013.

Die Studien wurden einer Qualitätskontrolle unterzogen, im Rahmen derer folgende auf dem Jadad-Score (Jadad et al. 1996) sowie auf dem SIGN-Statement (SIGN) basierende Kriterien herangezogen wurden:

- Randomisierte Einteilung zu den Bedingungen
- Randomisierungsmethode benannt
- Ausreichende Stichprobengröße, eingeschlossene Patienten > 9 pro Arm
- Die untersuchten Gruppen unterschieden sich in der Behandlung nur in Beziehung auf die Zuweisung zur Kontrollgruppe oder zur Behandlungsgruppe, während alle anderen Bedingungen für die Gruppen gleich waren.
- Geeignete Messinstrumente
- Korrekte statistische Auswertung
- Wenn eine Intention-to-Treat (ITT)-Analyse mit LOCF (Last observation carried forward) durchgeführt wurde, wurden diese Werte verwendet. Wurde lediglich eine Completer-Analyse durchgeführt, so fanden diese Werte Verwendung.

Die Studienrecherche erfolgte gemäß dem im PRISMA-Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) aufgeführten Suchalgorithmus (Tabelle 6). Anzumerken ist, dass der in Tabelle 6 dargestellte Suchalgorithmus sich auf die gesamte Metaanalyse der Arbeitsgruppe bezieht, welche auch Studien, die ausschließlich die Wirksamkeit von Psychotherapie untersuchten, mit einschloss, während die vorliegende Arbeit sich nur auf die Medikamenten-Studien bezieht.

Tabelle 6. Suchalgorithmus nach dem PRISMA-Statement (Liberati et al. 2009)

Timespan	1980–2013 (Database closed: Oct 1 st , 2013)	
Identification	1031 records identified in PUB MED	Search algorithm: (((("panic disorder"[Title]) OR ("agoraphobia"[Title])) OR ("generalized anxiety disorder"[Title]) OR ("social anxiety disorder"[Title]) OR ("social phobics"[Title]) OR ("social phobia"[Title]))) AND ("randomized"[All fields]) AND ("treatment"[All fields]). No language restrictions
	768 records identified in ISI Web of Science	Search algorithm: Title=((panic disorder OR agoraphobia) OR (generalized anxiety disorder) OR (social anxiety disorder) OR (social phobics) OR (social phobia)) AND Topic=(randomized) AND ((therapy) OR (treatment))
	Total: 1799 records	379 duplicates eliminated
Screening	1420 records screened by title and abstract	1122 eliminated
Eligibility	298 full-text articles assessed for eligibility	106 eliminated excluded (double publications, eligibility or quality criteria not fulfilled) 28 additional records identified through hand search
Included	220 studies published in 218 papers were included in qualitative synthesis	

2.2 Untersuchte Medikamente

Folgende Medikamente wurden in der Metaanalyse untersucht: selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin, Serotonin/Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRI) wie Duloxetin und Venlafaxin, Pregabalin als Kalzium-Modulator, Clomipramin und Imipramin als trizyklische Antidepressiva, Moclobemid als reversibler Monoaminoxidase-A-Hemmer (RIMA), der irreversible Monoaminoxidase-Hemmer (MAOH) Phenelzin, Buspiron als 5-HT_{1A}-Agonist, Benzodiazepine wie Alprazolam, Bromazepam, Clobazam, Clonazepam, Delorazepam, Diazepam und Lorazepam, Opipramol als trizyklisches Anxiolytikum, Hydroxyzin als Antihistaminikum sowie das atypische Antipsychotikum Quetiapin (Tabelle 4).

2.3 Messinstrumente

Bei PDA und GAD wurde – wenn verfügbar – die HAMA (Hamilton 1959) verwendet. Bei der SAD wurde – wenn verfügbar – die LSAS (Liebowitz Social Anxiety Scale) (Liebowitz 1987) verwendet.

Wenn die HAMA nicht verfügbar war, wurden für die PDA (1) eine Panik-spezifische Skala wie die Panik- und Agoraphobie-Skala (PAS) (Bandelow 1999) oder die Panic Disorder Severity Scale (PDSS) (Shear et al. 1997) verwendet; wenn diese nicht verfügbar waren (2) die Clinical Global Impression Scale (CGI) (Guy 1976), wenn diese nicht verfügbar war (3) ein Maß für die Panikattacken-Frequenz, wenn dieses nicht verfügbar war (4) andere Skalen.

Für die GAD wurde alternativ (1) das Penn State Worry Questionnaire (PSWQ) (Meyer et al. 1990) verwendet; wenn dieses nicht verfügbar war (2) die CGI-Skala, wenn diese nicht verfügbar war (3) andere Skalen.

Für die SAD wurde alternativ (1) die HAMA verwendet, wenn diese nicht verfügbar war, (2) eine symptom-spezifische Skala wie die Brief Social Phobia Scale (BSPS) (Davidson et al. 1997), die Social Phobia Scale (SPS) (Mattick und Clarke 1998), die Social Interaction Anxiety Scale (SIAS) (Mattick und Clarke 1998) oder andere verwendet, wenn diese nicht verfügbar waren (3) die CGI-Skala, wenn diese nicht verfügbar war (4) andere Skalen.

2.4 Metaanalyse

Hinsichtlich der Durchführung der Metaanalyse wird auf das Kapitel „Technik der Metaanalyse“ (S.20) verwiesen. Zunächst wurden alle drei Angststörungen zusammengefasst betrachtet; die Berechnung der Prae-Post-Effektstärken sah im Weiteren auch eine separate Auswertung für jede einzelne Angststörung vor.

Nicht alle der untersuchten Medikamente sind in Deutschland für die Behandlung von Angststörungen zugelassen. Dennoch wurden diese Medikamente in die Analyse mit aufgenommen, wenn klinische Studien vorhanden waren. Einige Medikamente, wie zum Beispiel die meisten Benzodiazepine, sind für die Behandlung von Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen zugelassen, nicht jedoch explizit für eine der drei untersuchten Angststörungen. Die untersuchten Medikamente sind in Tabelle 4 aufgeführt.

2.4.1 Heterogenität

Mit Hilfe des Programms Comprehensive Meta-Analysis (Version 2.2.064) wurde für jedes Medikament die statistische Heterogenität I^2 der Primärstudien bestimmt. Da für alle Primärstudien eine starke oder sehr starke Heterogenität berechnet werden konnte, wurde das Random-Effects-Modell verwendet.

2.4.2 Publication Bias

Für alle Medikamente wurde eine Funnel Plot erstellt. Mit Hilfe verschiedener Methoden zur Feststellung eines Publication Bias (Egger's Regression Intercept, Begg & Mazumdar-Rangkorrelationstest, Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode, Fail-Safe N-Methode) wurden die Primärstudien analysiert.

2.4.3 Allegiance-Effekte

Unter Allegiance-Effekt (Loyalitäts-Effekt) versteht man, dass Wissenschaftler, die an ihre eigene Therapiemethode glauben, infolge ihrer Überzeugtheit und Modelltreue in einer von ihnen durchgeführten Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Ergebnis zugunsten des eigenen Modells erhalten (Luborsky et al. 1999). Zudem können finanzielle Interessenkonflikte einen Allegiance-Effekt begünstigen. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn der Untersucher einer Studie Honorare für Vorträge und Beratungen erhält, aber auch wenn er von der Publikation einer positiven Studie in einem hochrangigen Journal im akademischen Sinne profitiert. Mögliche Allegiance-Effekte wurden in der vorliegenden Arbeit für alle Studienarme analysiert und angenommen, wenn eine Medikamenten-Studie durch den Hersteller des Medikaments gesponsert wurde, wenn der Autor finanzielle Unterstützung vom Hersteller bekannt gegeben hatte oder einer der Autoren ein Mitarbeiter des Herstellers war. In Studien mit mehr als zwei aktiven Behandlungen wurden Allegiance-Effekte nur für das Medikament, das durch den Hersteller vertrieben wird, angenommen, nicht aber für das Vergleichspräparat.

3 Ergebnisse

3.1 Untersuchte Studien

Die Tabelle 7 enthält die Gesamtzahl der untersuchten Primärstudien.

Tabelle 7. Anzahl der Primärstudien und eingeschlossenen Patienten

Angststörung	Anzahl der Studien
Panikstörung/Agoraphobie	38
Generalisierte Angststörung	43
Soziale Phobie	28
Gesamtzahl der Studien	109
Gesamtzahl der Patienten	28785

3.2 Treated-vs.-Control-Vergleich

Die Tabelle 8 enthält für alle Medikamente die Treated-vs.-Control-Effektstärken sowie die Publication Bias-Tests Fail-Safe N, Egger p (Wahrscheinlichkeit) sowie den nach Duval & Tweedie angepassten Effekt d (adjustiertes d). Bei einem signifikanten Egger p-Wert ($< 0,05$), besteht der Hinweis für einen Publication Bias. Alle Medikamente bis auf Citalopram, Moclobemid und Opipramol zeigten einen signifikanten Unterschied zu Placebo. Bei Citalopram wäre der Unterschied signifikant gewesen, wenn das Fixed-Effects-Modell verwendet worden wäre. Die höchsten unadjustierten Treated-vs.-Control-Effektstärken konnten für Phenelzin, Lorazepam und Clomipramin berechnet werden.

Tabelle 8. Medikamente vs. Pillenplacebo (Treated-vs.-Control Effektstärken). n = Anzahl der untersuchten Studien; d = Treated-vs.-Control-Effektstärke; CI = Konfidenzintervall; p = p-Wert; NS = nicht signifikant; I² = Heterogenität; adjustiertes d = nach der Duval & Tweedie Trim and Fill-Methode korrigiertes d.

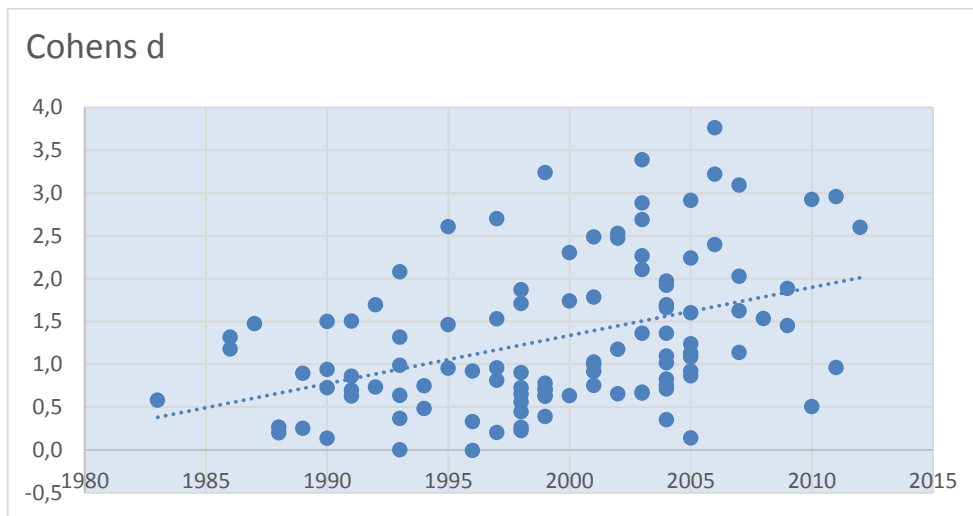
Medikament	n	d	CI	p	I ²	Fail-Safe N	Egger p	Adjustiertes d	CI
Alprazolam	8	0.73	0.41–1.04	<0.0001	65.0	111	0.24	0.535	0.19–0.88
Buspiron	5	0.35	0.05–0.64	0.02	52.7	12	0.29	0.347	0.05–0.64
Citalopram*	2	0.23	-0.13–0.59	0.20 (NS)	75.8	–	–	–	–
Clomipramin	5	0.87	0.43–1.31	<0.0001	77.3	78	0.29	0.529	0.04–1.02
Clonazepam	4	0.63	0.37–0.90	<0.0001	48.2	51	0.20	0.581	0.31–0.85
Diazepam	7	0.76	0.38–1.14	<0.0001	69.3	83	0.31	0.611	0.18–1.04
Duloxetin	3	0.53	0.42–0.65	<0.0001	0.0	60	0.003	0.53	0.42–0.65
Escitalopram	6	0.45	0.26–0.63	<0.0001	77.5	148	0.64	0.45	0.26–0.63
Fluoxetin	4	0.56	0.07–1.05	0.025	80.1	42	0.001	0.56	0.07–1.05
Fluvoxamin	12	0.60	0.43–0.78	<0.0001	58.3	342	0.18	0.56	0.37–0.75
Hydroxyzin	4	0.79	0.41–1.17	<0.0001	77.8	72	0.32	0.49	0.07–0.91
Imipramin	4	0.74	0.46–1.01	<0.0001	0.0	22	0.38	0.74	0.46–1.01
Lorazepam	3	0.87	0.13–1.61	0.022	92.6	49	0.25	0.87	0.13–1.61
Moclobemid	5	0.17	-0.23–0.56	0.4 (NS)	86.5	–	–	–	–
Opipramol	1	0.20	-0.07–0.48	0.14 (NS)	–	–	–	–	–
Paroxetin	27	0.47	0.35–0.60	<0.0001	84.4	2210	0.06	0.35	0.21–0.48
Phenelzin	5	0.98	0.53–1.43	<0.0001	59.0	54	0.90	0.98	0.53–1.43
Pregabalin	8	0.55	0.37–0.74	<0.0001	78.0	314	0.92	0.55	0.37–0.74
Quetiapin	3	0.56	0.47–0.66	<0.0001	0.0	106	0.37	0.56	0.47–0.66
Sertralin	6	0.54	0.38–0.70	<0.0001	60.0	169	0.23	0.54	0.38–0.70
Venlafaxin	19	0.50	0.31–0.69	<0.0001	90.6	1305	0.55	0.33	0.14–0.52

*Der Unterschied vs. Placebo ist signifikant, wenn das Fixed Effekt Modell verwendet wurde (p=0.006)

3.3 Placeboresponseraten

In der Abbildung 2 wurde das Publikationsjahr der untersuchten Pillenplacebo-kontrollierten Studien gegen die Effektstärke der Placebobedingung aufgetragen. Die Placebo-Effektstärken steigen mit den Jahren der Veröffentlichungen an.

Abbildung 2. Prae-Post-Effektstärken für Pillenplacebo-Arme (n = 109) nach Publikationsjahr. Das Publikationsjahr und die Placebo-Effektstärken waren signifikant korreliert ($r = 0.41$; $p < 0.001$). Die Regressionsanalyse ergab folgende Funktion $d=0.056*\text{year}-111.1$.



3.4 Die Medikamente im Einzelnen

3.4.1 Alprazolam

3.4.1.1 Treated-vs.-Control-Effektstärke

Die Tabelle 9 zeigt die Treated-vs.-Control-Effektstärken der Studien mit Alprazolam.

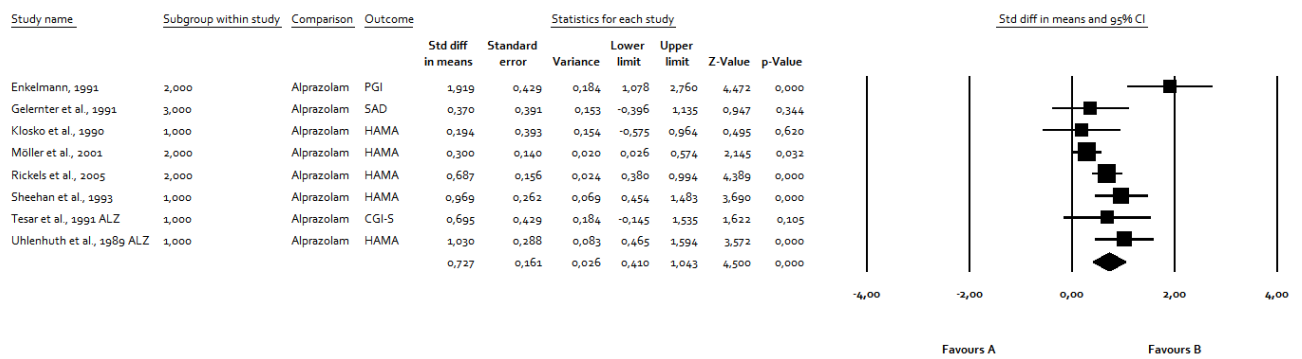
Tabelle 9. Alprazolam: Treated-vs.-Control-Effektstärken. Angststörungen: 1 = Panikstörung/Agoraphobie; 2 = Generalisierte Angststörung; 3 = Soziale Phobie.

Studie	Angststörung	Medikament	Skala	d	CI low	CI high	p
Enkelmann 1991	2	Alprazolam	PGI	1,919	1,078	2,760	0,000
Gelernter et al. 1991	3	Alprazolam	SAD-S	0,370	-0,396	1,135	0,344
Klosko et al. 1990	1	Alprazolam	HAMA	0,194	-0,575	0,964	0,620
Möller et al. 2001	2	Alprazolam	HAMA	0,300	0,026	0,574	0,032
Rickels et al. 2005	2	Alprazolam	HAMA	0,687	0,380	0,994	0,000
Sheehan et al. 1993	1	Alprazolam	HAMA	0,969	0,454	1,483	0,000
Tesar et al. 1991 ALZ	1	Alprazolam	CGI-S	0,695	-0,145	1,535	0,105
Uhlenhuth et al. 1989 ALZ	1	Alprazolam	HAMA	1,030	0,465	1,594	0,000
Durchschnitt				0,727	0,410	1,043	0,000

3.4.1.1.1 Forest Plot

Die Abbildung 3 zeigt den Forest Plot für Alprazolam. Alle bis auf drei Studien zeigen eine Überlegenheit gegenüber Placebo.

Abbildung 3. Alprazolam vs. Placebo: Forest Plot



3.4.1.2 Heterogenität

Die Studien zeigten eine Heterogenität von 65% (Tabelle 10). Somit wurde eine starke Heterogenität angenommen.

Tabelle 10. Alprazolam: Heterogenität. d = Cohens d, CI = Konfidenzintervall, p = Wahrscheinlichkeit, Q = Statistik des Q-Tests (Chi²-Test), df = Freiheitsgrade, I² = Heterogenität, Tau = Rangkorrelation (Kendalls Tau), SE = Standard Error

Studienzahl	d	CI low	CI high	p	Q	df (Q)	P	I ²	Tau ²	SE	Varianz	Tau
8	0,727	0,410	1,043	0,000	19,984	7	0,006	64,972	0,119	0,113	0,013	0,345

3.4.1.3 Publication Bias

3.4.1.3.1 Classical Fail-Safe N

Die Berechnung ergab ein Fail-Safe N von 111 (Anzahl der zusätzlich notwendigen negativen Studien, welche erforderlich wäre, um die Alternativhypothese „Alprazolam wirkt besser als Placebo“ zu widerlegen; Tabelle 11), was nahelegt, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Publication Bias vorliegt.

Tabelle 11. Alprazolam: Classical Fail-Safe N, Orwins Fail-Safe N

Classic fail-safe N	
Z-value for observed studies	7,54213
P-value for observed studies	0,00000
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	8,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	111,00000

Orwin's fail-safe N	
Std diff in means in observed studies	0,61582
Criterion for a 'trivial' std diff in means	0,00000
Mean std diff in means in missing studies	0,00000
Criterion must fall between other values	

3.4.1.3.2 Begg & Mazumdar-Rangkorrelationstest

Begg & Mazumdars Rangkorrelationstest ergab keine signifikante Korrelation zwischen der Effektstärke d und dem SE und somit keinen Hinweis auf einen Publication Bias (Tabelle 12).

Tabelle 12. Alprazolam Begg & Mazumdar Rangkorrelation

Begg and Mazumdar rank correlation	
Kendall's S statistic (P-Q)	8,00000
Kendall's tau without continuity correction	
Tau	0,28571
z-value for tau	0,98974
P-value (1-tailed)	0,16115
P-value (2-tailed)	0,32230
Kendall's tau with continuity correction	
Tau	0,25000
z-value for tau	0,86603
P-value (1-tailed)	0,19324
P-value (2-tailed)	0,38648

3.4.1.3.3 Egger's Regression Intercept

Der Egger-Test war nicht signifikant, also ergab sich kein Hinweis auf Publication Bias (Tabelle 13).

Tabelle 13. Alprazolam: Egger's Regression Intercept

Egger's regression intercept

Intercept	1,74243
Standard error	1,35010
95% lower limit (2-tailed)	-1,56114
95% upper limit (2-tailed)	5,04600
t-value	1,29059
df	6,00000
P-value (1-tailed)	0,12217
P-value (2-tailed)	0,24434

3.4.1.3.4 Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

Es wurde ein Publication Bias festgestellt (s. Funnel Plot). Der Wert für Cohens d wurde von 0,727 auf 0,535 verringert (Tabelle 14).

Tabelle 14. Alprazolam: Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

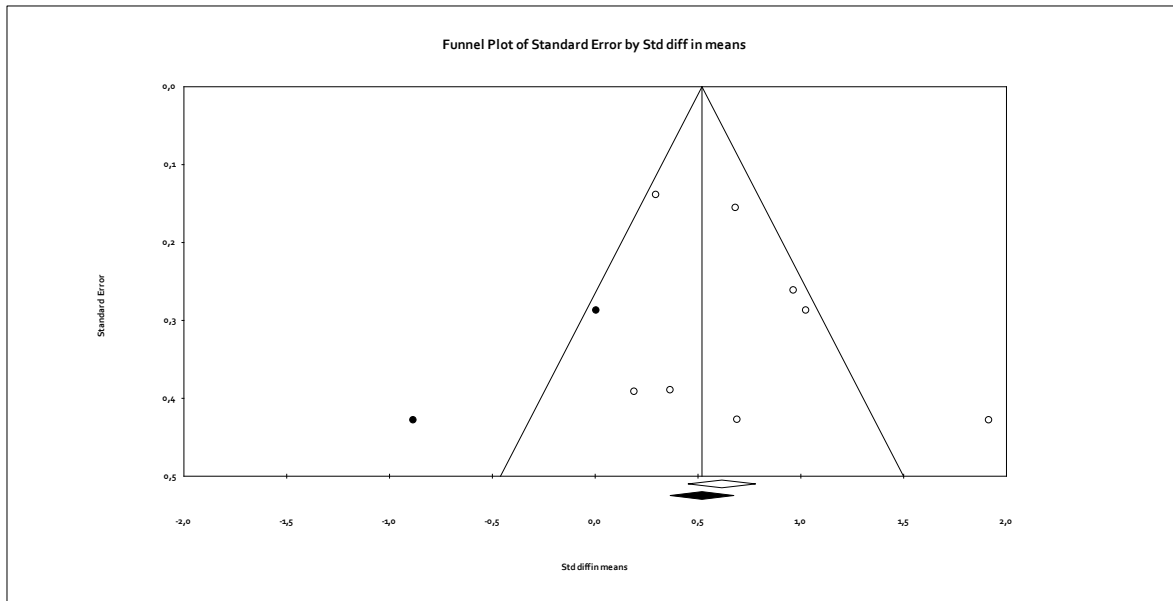
Duval and Tweedie's trim and fill

	Fixed Effects			Random Effects			Q Value	
	Studies Trimmed	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	Point Estimate	Lower Limit		Upper Limit
Observed values		0,61582	0,45161	0,78003	0,72657	0,41010	1,04305	19,98395
Adjusted values	2	0,51937	0,36439	0,67435	0,53536	0,19419	0,87652	35,07985

3.4.1.3.5 Funnel Plot

Die Abbildung 4 zeigt den Funnel Plot für Alprazolam. Das Bild zeigt entsprechend der Duval & Tweedie Trim and Fill-Methode eine Asymmetrie. Die schwarzen Punkte sind fiktive Studien, die hinzugefügt wurden, um die Asymmetrie auszugleichen. Der schwarze Diamond entspricht dem adjustierten Wert aus der Duval & Tweedie-Methode.

Abbildung 4. Alprazolam: Funnel Plot



3.4.2 Bupiron

3.4.2.1 Treated-vs.-Control-Effektstärke

Die Tabelle 15 zeigt die Treated-vs.-Control-Effektstärken der Studien mit Bupiron.

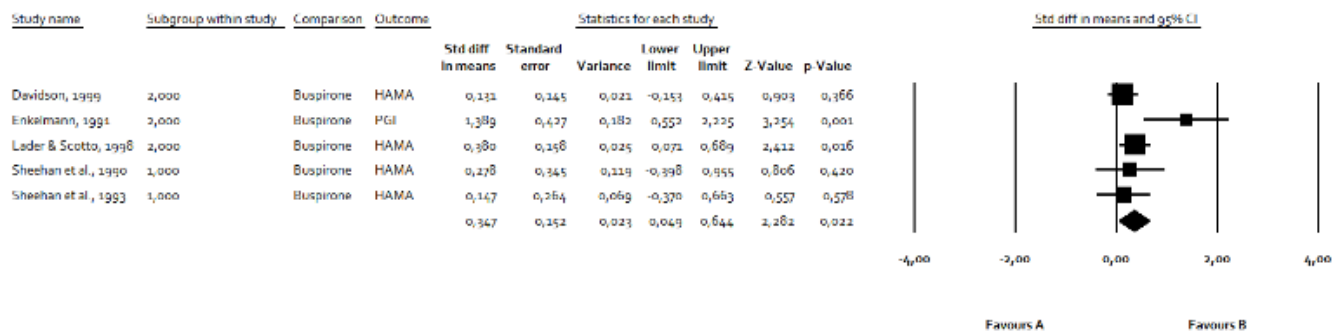
Tabelle 15. Bupiron: Treated-vs.-Control-Effektstärken

Studie	Angststörung	Medikament	Skala	d	CI low	CI high	p
Davidson 1999	2	Bupiron	HAMA	0,131	-0,153	0,415	0,366
Enkelmann 1991	2	Bupiron	PGI	1,389	0,552	2,225	0,001
Lader & Scotto 1998	2	Bupiron	HAMA	0,380	0,071	0,689	0,016
Sheehan et al. 1990	1	Bupiron	HAMA	0,278	-0,398	0,955	0,420
Sheehan et al. 1993	1	Bupiron	HAMA	0,147	-0,370	0,663	0,578
Durchschnitt				0,347	0,049	0,644	0,022

3.4.2.1.1 Forest Plot

Die Abbildung 5 zeigt den Forest Plot für Bupiron. Nur zwei von fünf Studien zeigten eine Überlegenheit gegenüber Placebo.

Abbildung 5. Buspiron vs. Placebo: Forest Plot



3.4.2.2 Heterogenität

Die Studien zeigten eine Heterogenität von 53% (Tabelle 16). Somit wurde eine starke Heterogenität der Primärstudien angenommen.

Tabelle 16. Buspiron: Heterogenität

Studienzahl	d	CI low	CI high	p	Q	df (Q)	P	I ²	Tau ²	SE	Varianz	Tau
5	0,347	0,049	0,644	0,022	8,457	4	0,076	52,699	0,056	0,080	0,006	0,236

3.4.2.3 Publication Bias

3.4.2.3.1 Classical Fail-Safe N

Die Berechnung ergab ein Fail-Safe N von 12 (Anzahl der zusätzlich notwendigen negativen Studien, welche erforderlich wäre, um die Alternativhypothese „Buspiron wirkt besser als Placebo“ zu widerlegen; Tabelle 17), was nahelegt, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Publication Bias vorliegt.

Tabelle 17. Buspiron: Classical Fail-Safe N, Orwins Fail-Safe N

Classic fail-safe N	
Z-value for observed studies	3,54735
P-value for observed studies	0,00039
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	5,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	12,00000
Orwin's fail-safe N	
Std diff in means in observed studies	0,28936
Criterion for a 'trivial' std diff in means	0,00000
Mean std diff in means in missing studies	0,00000
Criterion must fall between other values	

3.4.2.3.2 Begg & Mazumdar-Rangkorrelationstest

Begg & Mazumdars Rangkorrelationstest ergab keine signifikante Korrelation zwischen der Effektstärke d und dem SE und somit keinen Hinweis auf Publication Bias (Tabelle 18).

Tabelle 18. Buspiron: Begg & Mazumdar-Rangkorrelation

Begg and Mazumdar rank correlation	
Kendall's S statistic (P-Q)	6.00000
Kendall's tau without continuity correction	
Tau	0.60000
z-value for tau	1.46969
P-value (1-tailed)	0.07082
P-value (2-tailed)	0.14164
Kendall's tau with continuity correction	
Tau	0.50000
z-value for tau	1.22474
P-value (1-tailed)	0.11034
P-value (2-tailed)	0.22067

3.4.2.3.3 Egger's Regression Intercept

Der Egger-Test war nicht signifikant, also ergab sich kein Hinweis auf einen Publication Bias (Tabelle 19).

Tabelle 19. Buspiron: Egger's Regression Intercept

Egger's regression intercept	
Intercept	2,04383
Standard error	1,57691
95% lower limit (2-tailed)	-2,97462
95% upper limit (2-tailed)	7,06227
t-value	1,29609
df	3,00000
P-value (1-tailed)	0,14282
P-value (2-tailed)	0,28565

3.4.2.3.4 Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

Würde ein Publication Bias existieren, ergäbe sich ein korrigierter Wert für Cohens d (Vergleich Buspiron-Placebo). Wie die Tabelle 20 zeigt, wurde der Wert nicht adjustiert, weil kein Publication Bias festgestellt wurde.

Tabelle 20. Buspiron: Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

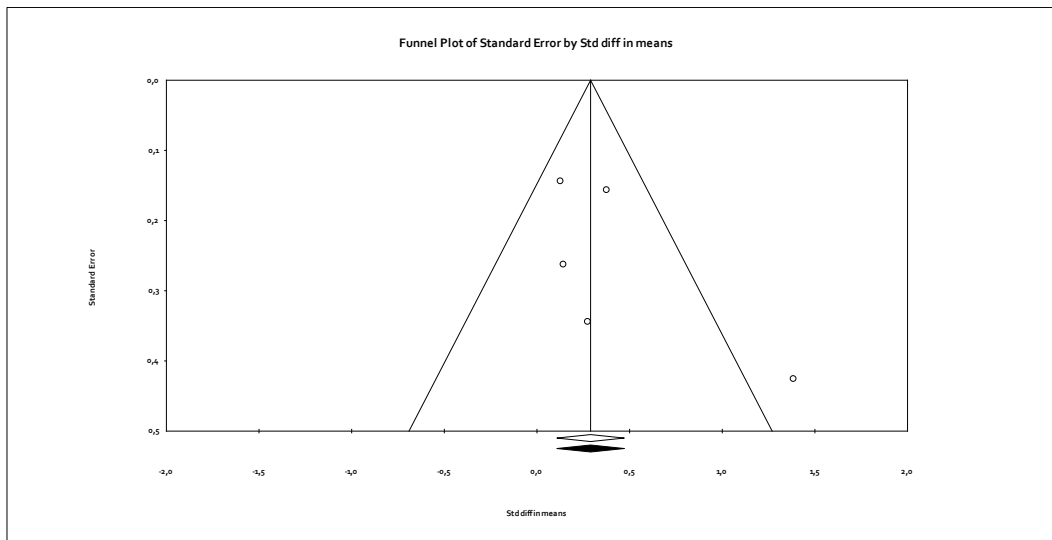
Duval and Tweedie's trim and fill

	Fixed Effects			Random Effects			Q Value	
	Studies Trimmed	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	Point Estimate	Lower Limit		Upper Limit
Observed values		0,28936	0,10750	0,47122	0,34655	0,04894	0,64416	8,45651
Adjusted values	0	0,28936	0,10750	0,47122	0,34655	0,04894	0,64416	8,45651

3.4.2.3.5 Funnel Plot

Die Abbildung 6 zeigt den Funnel Plot für Buspiron. Das Bild zeigt entsprechend der Duval & Tweedie Trim and Fill-Methode keine Asymmetrie.

Abbildung 6. Buspiron: Funnel Plot



3.4.3 Citalopram

3.4.3.1 Treated-vs.-Control-Effektstärke

Die Tabelle 21 zeigt die Treated-vs.-Control-Effektstärken der Studien mit Citalopram. Nur eine der beiden verfügbaren Studien zeigte eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo.

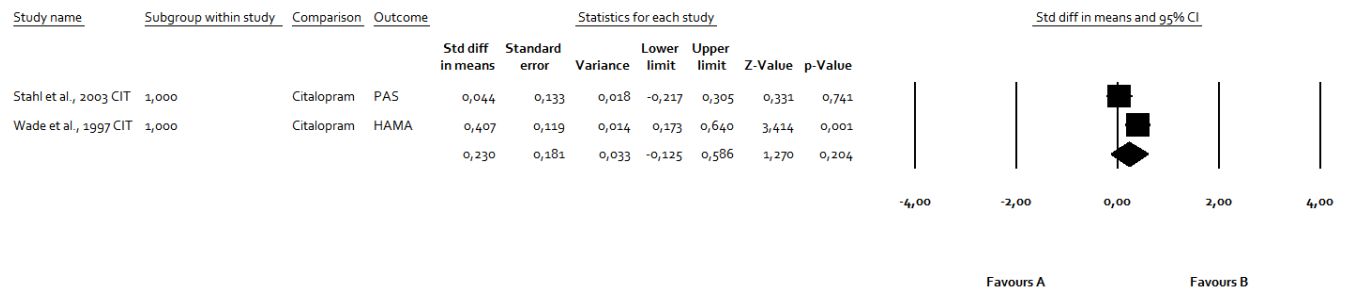
Tabelle 21. Citalopram: Treated-vs.-Control-Effektstärken

Studie	Angststörung	Medikament	Skala	d	CI low	CI high	p
Stahl et al. 2003 CIT	1	Citalopram	PAS	0,044	-0,217	0,305	0,741
Wade et al. 1997 CIT	1	Citalopram	HAMA	0,407	0,173	0,640	0,001
Durchschnitt				0,230	-0,125	0,586	0,204

3.4.3.1.1 Forest Plot

Die Abbildung 7 zeigt den Forest Plot für Citalopram. Die Metanalyse der beiden verfügbaren Studien zeigte keine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo.

Abbildung 7. Citalopram vs. Placebo: Forest Plot



3.4.3.2 Heterogenität

Die Studien zeigten eine Heterogenität von 76% (Tabelle 22). Somit wurde eine sehr starke Heterogenität angenommen.

Tabelle 22. Citalopram: Heterogenität

Studienzahl	d	CI low	CI high	p	Q	df (Q)	P	I ²	Tau ²	SE	Varianz	Tau
2	0,230	-0,125	0,586	0,204	4,125	1	0,042	75,759	0,050	0,093	0,009	0,223

3.4.3.3 Publication Bias

Da Citalopram keinen Unterschied zur Placebo zeigte, erübrigte sich eine Analyse auf einen Publication Bias.

3.4.4 Clomipramin

3.4.4.1 Treated-vs.-Control-Effektstärke

Die Tabelle 23 zeigt die Treated-vs.-Control-Effektstärken der Studien mit Clomipramin.

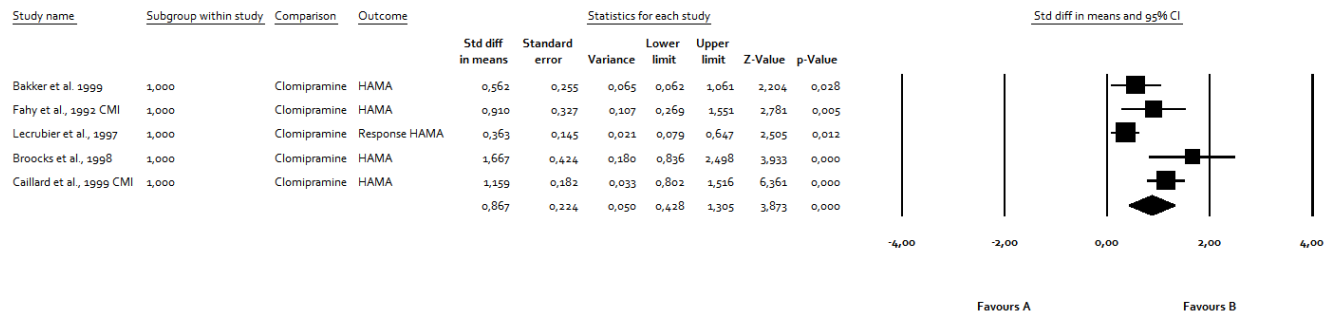
Tabelle 23. Clomipramin: Treated-vs.-Control-Effektstärken

Studie	Angststörung	Medikament	Skala	d	CI low	CI high	p
Bakker et al. 1999	1	Clomipramin	HAMA	0,562	0,062	1,061	0,028
Fahy et al. 1992 CMI	1	Clomipramin	HAMA	0,910	0,269	1,551	0,005
Lecrubier et al. 1997	1	Clomipramin	Response HAMA	0,363	0,079	0,647	0,012
Broocks et al. 1998	1	Clomipramin	HAMA	1,667	0,836	2,498	0,000
Caillard et al. 1999 CMI	1	Clomipramin	HAMA	1,159	0,802	1,516	0,000
Durchschnitt				0,867	0,428	1,305	0,000

3.4.4.1.1 Forest Plot

Die Abbildung 8 zeigt den Forest Plot für Clomipramin. Alle Studien zeigten eine Überlegenheit gegenüber Placebo.

Abbildung 8. Clomipramin vs. Placebo: Forest Plot



3.4.4.1.2 Heterogenität

Die Studien zeigten eine sehr starke Heterogenität von 77 % (Tabelle 24).

Tabelle 24. Clomipramin: Heterogenität

Zahl Studien	d	CI low	CI high	p	Q	df (Q)	P	I ²	Tau ²	SE	Varianz	Tau
5	0,867	0,428	1,305	0,000	17,602	4	0,001	77,276	0,180	0,184	0,034	0,425

3.4.4.2 Publication Bias

3.4.4.2.1 Classical Fail-Safe N

Die Berechnung ergab ein Fail-Safe N von 78 (Anzahl der zusätzlich notwendigen negativen Studien, welche erforderlich wäre, um die Alternativhypothese „Clomipramin wirkt besser als Placebo“ zu widerlegen; Tabelle 25), was nahelegt, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Publication Bias vorliegt.

Tabelle 25. Clomipramin: Classical Fail-Safe N, Orwins Fail-Safe N

Classic fail-safe N	
Z-value for observed studies	7.95270
P-value for observed studies	0.00000
Alpha	0.05000
Tails	2.00000
Z for alpha	1.95996
Number of observed studies	5.00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	78.00000
Orwin's fail-safe N	
Std diff in means in observed studies	0.72733
Criterion for a 'trivial' std diff in means	0.00000
Mean std diff in means in missing studies	0.00000
Criterion must fall between other values	

3.4.4.2.2 Begg & Mazumdar-Rangkorrelationstest

Begg & Mazumdars Rangkorrelationstest ergab keine signifikante Korrelation zwischen der Effektstärke d und dem SE und somit keinen Hinweis auf Publication Bias.

Tabelle 26. Clomipramin: Begg & Mazumdar-Rangkorrelation

Begg and Mazumdar rank correlation	
Kendall's S statistic (P-Q)	4.00000
Kendall's tau without continuity correction	
Tau	0.40000
z-value for tau	0.97980
P-value (1-tailed)	0.16359
P-value (2-tailed)	0.32719
Kendall's tau with continuity correction	
Tau	0.30000
z-value for tau	0.73485
P-value (1-tailed)	0.23122
P-value (2-tailed)	0.46243

3.4.4.2.3 Egger's Regression Intercept

Der Egger-Test war nicht signifikant, also ergab sich kein Hinweis auf einen Publication Bias (Tabelle 27).

Tabelle 27. Clomipramin: Egger's Regression Intercept

Egger's regression intercept

Intercept	3,13183
Standard error	2,45516
95% lower limit (2-tailed)	-4,68158
95% upper limit (2-tailed)	10,94525
t-value	1,27561
df	3,00000
P-value (1-tailed)	0,14595
P-value (2-tailed)	0,29190

3.4.4.2.4 Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

Es wurde ein Publication Bias festgestellt (s. Funnel Plot). Der Wert für Cohens d wurde von 0,87 auf 0,53 verringert (Tabelle 28).

Tabelle 28. Clomipramin: Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

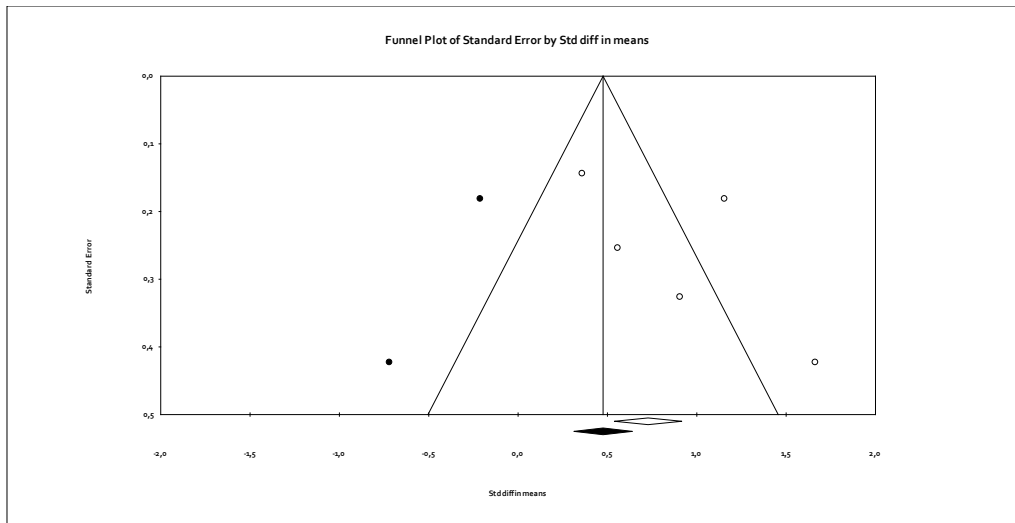
Duval and Tweedie's trim and fill

	Fixed Effects			Random Effects			Q Value	
	Studies Trimmed	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	Point Estimate	Lower Limit		Upper Limit
Observed values		0,72733	0,53882	0,91585	0,86651	0,42798	1,30504	17,60241
Adjusted values	2	0,47557	0,31211	0,63902	0,52811	0,03743	1,01880	46,42501

3.4.4.2.5 Funnel Plot

Die Abbildung 9 zeigt den Funnel Plot für Clomipramin. Das Bild zeigt entsprechend der Duval & Tweedie-Methode eine Asymmetrie. Die schwarzen Punkte sind fiktive Studien, die hinzugefügt wurden, um die Asymmetrie auszugleichen. Der schwarze Diamond entspricht dem adjustierten Wert aus Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode.

Abbildung 9. Clomipramin: Funnel Plot



3.4.5 Clonazepam

Die Tabelle 29 zeigt die Treated-vs.-Control-Effektstärken der Studien mit Clonazepam.

3.4.5.1 Treated-vs.-Control-Effektstärke

Tabelle 29. Clonazepam: Treated-vs.-Control-Effektstärken

Studie	Angststörung	Medikament	Skala	d	CI low	CI high	p
Davidson et al. 1993	3	Clonazepam	LSAS	0,984	0,504	1,464	0,000
Moroz & Rosenbaum 1999	1	Clonazepam	HAMA	0,506	0,316	0,696	0,000
Rosenbaum et al. 1997 CLZ	1	Clonazepam	Fear severity	0,431	0,098	0,764	0,011
Tesar et al. 1991 CLZ	1	Clonazepam	CGI-S	1,158	0,309	2,007	0,007
Durchschnitt				0,631	0,367	0,896	0,000

3.4.5.1.1 Forest Plot

Die Abbildung 10 zeigt den Forest Plot für Clonazepam. Alle Studien zeigten eine Überlegenheit gegenüber Placebo.

Abbildung 10. Clonazepam vs. Placebo: Forest Plot



3.4.5.2 Heterogenität

Die Studien zeigten eine mittlere Heterogenität von 48 % (Tabelle 30).

Tabelle 30. Clonazepam: Heterogenität

Studienzahl	d	CI low	CI high	p	Q	df (Q)	P	I ²	Tau ²	SE	Varianz	Tau
4	0,631	0,367	0,896	0,000	5,794	3	0,122	48,218	0,033	0,060	0,004	0,182

3.4.5.3 Publication Bias

3.4.5.3.1 Classical Fail-Safe N

Die Berechnung ergab ein Fail-Safe N von 51 (Anzahl der zusätzlich notwendigen negativen Studien, welche erforderlich wäre, um die Alternativhypothese „Clonazepam wirkt besser als Placebo“ zu widerlegen; Tabelle 31) was nahelegt, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Publication Bias vorliegt.

Tabelle 31. Clonazepam: Classical Fail-Safe N, Orwins Fail-Safe N

Classic fail-safe N

Z-value for observed studies	7,22207
P-value for observed studies	0,00000
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	4,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	51,00000

Orwin's fail-safe N

Std diff in means in observed studies	0,56043
Criterion for a 'trivial' std diff in means	0,00000
Mean std diff in means in missing studies	0,00000
Criterion must fall between other values	

3.4.5.3.2 Begg & Mazumdar-Rangkorrelationstest

Begg & Mazumdar's Rangkorrelationstest ergab keine signifikante Korrelation zwischen der Effektstärke d und dem SE und somit keinen Hinweis auf Publication Bias (Tabelle 32).

Tabelle 32. Clonazepam: Begg & Mazumdar-Rangkorrelation

Begg and Mazumdar rank correlation	
Kendall's S statistic (P-Q)	4,00000
Kendall's tau without continuity correction	
Tau	0,66667
z-value for tau	1,35873
P-value (1-tailed)	0,08712
P-value (2-tailed)	0,17423
Kendall's tau with continuity correction	
Tau	0,50000
z-value for tau	1,01905
P-value (1-tailed)	0,15409
P-value (2-tailed)	0,30818

3.4.5.3.3 Egger's Regression Intercept

Der Egger-Test war nicht signifikant, also ergab sich kein Hinweis auf einen Publication Bias (Tabelle 33).

Tabelle 33. Clonazepam: Egger's Regression Intercept

Egger's regression intercept	
Intercept	2,06351
Standard error	1,10060
95% lower limit (2-tailed)	-2,67198
95% upper limit (2-tailed)	6,79899
t-value	1,87490
df	2,00000
P-value (1-tailed)	0,10082
P-value (2-tailed)	0,20165

3.4.5.3.4 Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

Es wurde ein Publication Bias festgestellt (s. Funnel Plot). Der Wert für Cohens d wurde von 0,63 auf 0,58 verringert (Tabelle 34).

Tabelle 34. Clonazepam: Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

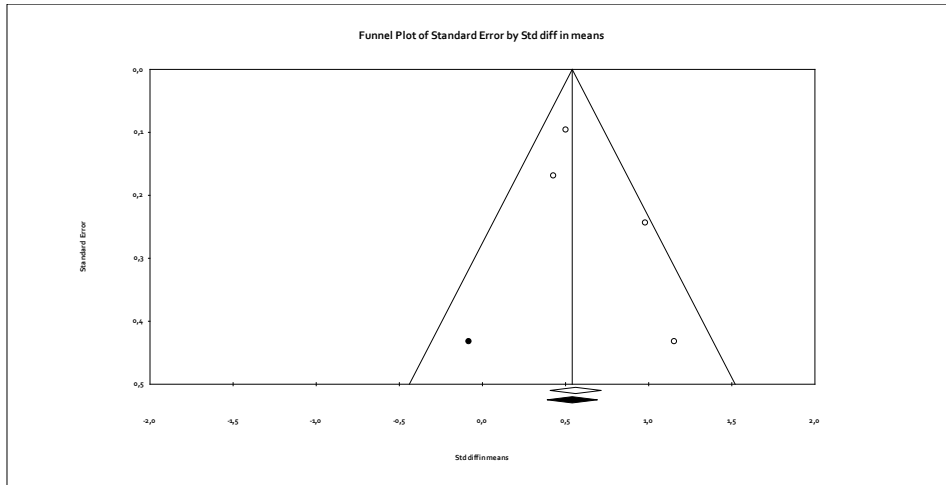
Duval and Tweedie's trim and fill								
		Fixed Effects			Random Effects			Q Value
	Studies Trimmed	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	
Observed values		0,56043	0,40679	0,71407	0,63142	0,36693	0,89591	5,79356
Adjusted values	1	0,54019	0,38901	0,69137	0,58168	0,30942	0,85394	7,89649

3.4.5.3.5 Funnel Plot

Die Abbildung 11 zeigt den Funnel Plot für Clonazepam. Das Bild zeigt entsprechend der Duval & Tweedie-Methode eine Asymmetrie. Die schwarzen Punkte sind fiktive Studien, die hinzugefügt wur-

den, um die Asymmetrie auszugleichen. Der schwarze Diamond entspricht dem adjustierten Wert aus Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode.

Abbildung 11. Clonazepam: Funnel Plot



3.4.6 Diazepam

3.4.6.1 Treated-vs.-Control-Effektstärke

Die Tabelle 35 zeigt die Treated-vs.-Control-Effektstärken der Studien mit Diazepam.

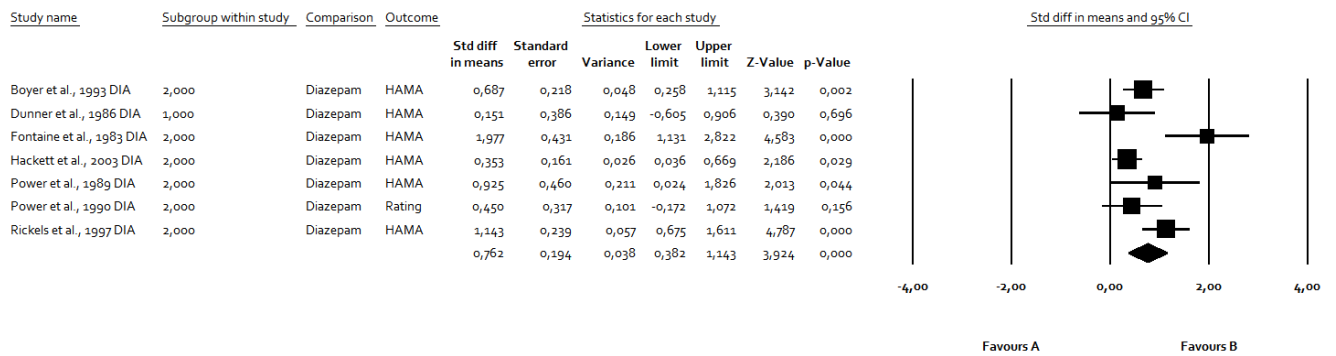
Tabelle 35. Diazepam: Treated-vs.-Control-Effektstärken

Studie	Angststörung	Medikament	Skala	d	CI low	CI high	p
Boyer et al. 1993 DIA	2	Diazepam	HAMA	0,687	0,258	1,115	0,002
Dunner et al. 1986 DIA	1	Diazepam	HAMA	0,151	-0,605	0,906	0,696
Fontaine et al. 1983 DIA	2	Diazepam	HAMA	1,977	1,131	2,822	0,000
Hackett et al. 2003 DIA	2	Diazepam	HAMA	0,353	0,036	0,669	0,029
Power et al. 1989 DIA	2	Diazepam	HAMA	0,925	0,024	1,826	0,044
Power et al. 1990 DIA	2	Diazepam	Rating	0,450	-0,172	1,072	0,156
Rickels et al. 1997 DIA	2	Diazepam	HAMA	1,143	0,675	1,611	0,000
Durchschnitt				0,762	0,382	1,143	0,000

3.4.6.1.1 Forest Plot

Die Abbildung 12 zeigt den Forest Plot für Diazepam. Alle Studien bis auf zwei zeigten eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo.

Abbildung 12. Diazepam vs. Placebo: Forest Plot



3.4.6.2 Heterogenität

Die Studien zeigten eine Heterogenität von 69% (Tabelle 36). Somit wird eine starke Heterogenität angenommen.

Tabelle 36. Diazepam: Heterogenität

Studienzahl	d	CI low	CI high	p	Q	df (Q)	P	I ²	Tau ²	SE	Varianz	Tau
7	0,762	0,382	1,143	0,000	19,555	6	0,003	69,317	0,169	0,155	0,024	0,411

3.4.6.3 Publication Bias

3.4.6.3.1 Classical Fail-Safe N

Die Berechnung ergab ein Fail-Safe N von 83 (Anzahl der zusätzlich notwendigen negativen Studien, welche erforderlich wäre, um die Alternativhypothese „Diazepam wirkt besser als Placebo“ zu widerlegen; Tabelle 37), was nahelegt, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Publication Bias vorliegt.

Tabelle 37. Diazepam: Classical Fail-Safe N, Orwins Fail-Safe N

Classic fail-safe N	
Z-value for observed studies	6.99979
P-value for observed studies	0.00000
Alpha	0.05000
Tails	2.00000
Z for alpha	1.95996
Number of observed studies	7.00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	83.00000

Orwin's fail-safe N	
Std diff in means in observed studies	0.66070
Criterion for a 'trivial' std diff in means	0.00000
Mean std diff in means in missing studies	0.00000
Criterion must fall between other values	

3.4.6.3.2 Begg & Mazumdar-Rangkorrelationstest

Begg & Mazumdar's Rangkorrelationstest ergab keine signifikante Korrelation zwischen der Effektstärke d und dem SE und somit keinen Hinweis auf Publication Bias (Tabelle 38).

Tabelle 38. Diazepam: Begg & Mazumdar-Rangkorrelation

Begg and Mazumdar rank correlation	
Kendall's S statistic (P-Q)	7.00000
Kendall's tau without continuity correction	
Tau	0.33333
z-value for tau	1.05131
P-value (1-tailed)	0.14656
P-value (2-tailed)	0.29311
Kendall's tau with continuity correction	
Tau	0.28571
z-value for tau	0.90113
P-value (1-tailed)	0.18376
P-value (2-tailed)	0.36752

Egger's Regression Intercept

Der Egger-Test war nicht signifikant, also ergab sich kein Hinweis auf einen Publication Bias (Tabelle 39).

Tabelle 39. Diazepam: Egger's Regression Intercept

Egger's regression intercept	
Intercept	2.14630
Standard error	1.88775
95% lower limit (2-tailed)	-2.70630
95% upper limit (2-tailed)	6.99890
t-value	1.13696
df	5.00000
P-value (1-tailed)	0.15354
P-value (2-tailed)	0.30709

3.4.6.3.3 Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

Es wurde ein Publication Bias festgestellt (s. Funnel Plot). Der Wert für Cohens d wurde von 0,76 auf 0,61 verringert (Tabelle 40).

Tabelle 40. Diazepam: Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

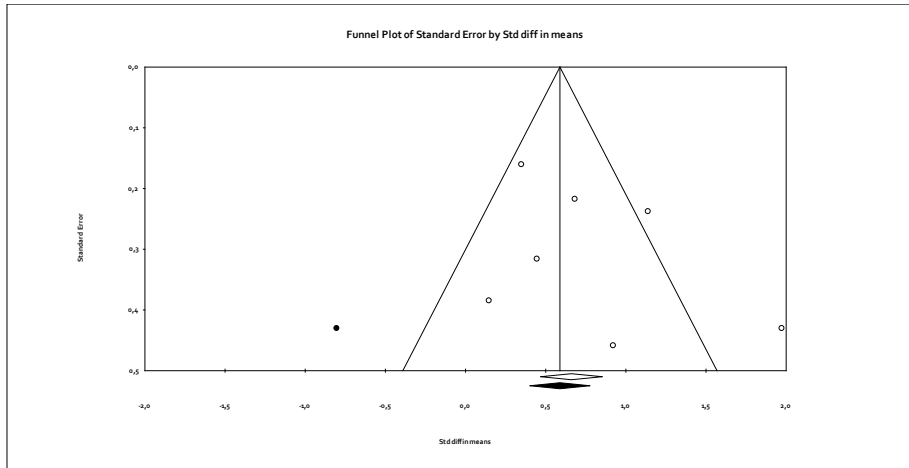
Duval and Tweedie's trim and fill								
		Fixed Effects			Random Effects			Q Value
	Studies Trimmed	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	
Observed values		0,66070	0,46814	0,85325	0,76230	0,38152	1,14308	19,55470
Adjusted values	1	0,58869	0,40095	0,77644	0,61165	0,18482	1,03848	30,44736

3.4.6.3.4 Funnel Plot

Die Abbildung 13 zeigt den Funnel Plot für Diazepam. Das Bild zeigt entsprechend der Duval & Tweedie-Methode eine Asymmetrie. Die schwarzen Punkte sind fiktive Studien, die hinzugefügt wur-

den, um die Asymmetrie auszugleichen. Der schwarze Diamond entspricht dem adjustierten Wert aus Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode.

Abbildung 13. Diazepam: Funnel Plot



3.4.7 Duloxetine

3.4.7.1 Treated-vs.-Control-Effektstärke

Die Tabelle 41 zeigt die Treated-vs.-Control-Effektstärken der Studien mit Duloxetine.

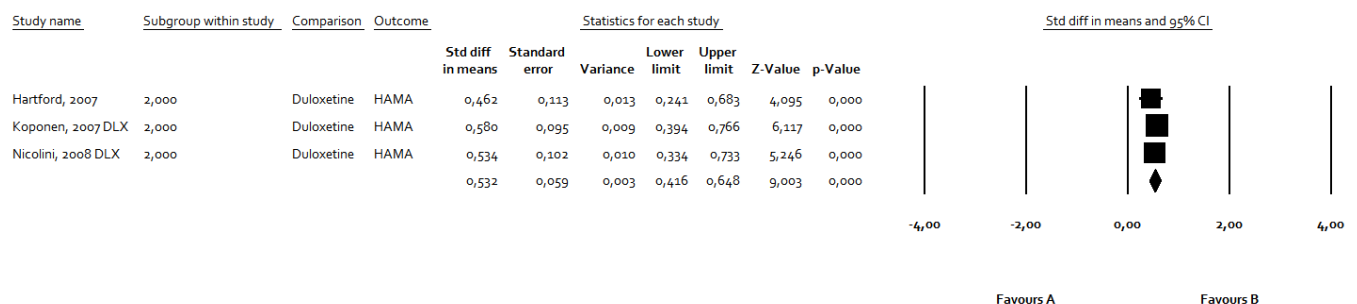
Tabelle 41. Duloxetine: Treated-vs.-Control-Effektstärken

Studie	Angststörung	Medikament	Skala	d	CI low	CI high	p
Hartford 2007	2	Duloxetine	HAMA	0,462	0,241	0,683	0,000
Koponen 2007 DLX	2	Duloxetine	HAMA	0,580	0,394	0,766	0,000
Nicolini 2008 DLX	2	Duloxetine	HAMA	0,534	0,334	0,733	0,000
Durchschnitt				0,532	0,416	0,648	0,000

3.4.7.1.1 Forest Plot

Die Abbildung 14 zeigt den Forest Plot für Duloxetine. Alle Studien zeigten eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo.

Abbildung 14. Duloxetine vs. Placebo: Forest Plot



3.4.7.2 Heterogenität

Die Studien zeigen keine Heterogenität (Tabelle 42).

Tabelle 42. Duloxetin: Heterogenität

Studienzahl	d	CI low	CI high	p	Q	df (Q)	P	I ²	Tau ²	SE	Varianz	Tau
3	0,532	0,416	0,648	0,000	0,648	2	0,723	0,000	0,000	0,011	0,000	0,000

3.4.7.3 Publication Bias

3.4.7.3.1 Classical Fail-Safe N

Die Berechnung ergab ein Fail-Safe N von 60 (Anzahl der zusätzlich notwendigen negativen Studien, welche erforderlich wäre, um die Alternativhypothese „Duloxetin wirkt besser als Placebo“ zu widerlegen; Tabelle 43), was nahelegt, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Publication Bias vorliegt.

Tabelle 43. Duloxetin: Classical Fail-Safe N, Orwins Fail-Safe N

Classic fail-safe N	
Z-value for observed studies	8,92427
P-value for observed studies	0,00000
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	3,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	60,00000
Orwin's fail-safe N	
Std diff in means in observed studies	0,53210
Criterion for a 'trivial' std diff in means	0,00000
Mean std diff in means in missing studies	0,00000
Criterion must fall between other values	

3.4.7.3.2 Begg & Mazumdar-Rangkorrelationstest

Begg & Mazumdars Rangkorrelationstest ergab keine signifikante Korrelation zwischen der Effektstärke d und dem SE und somit keinen Hinweis auf Publication Bias (Tabelle 44).

Tabelle 44. Duloxetine: Begg & Mazumdar-Rangkorrelation

Begg and Mazumdar rank correlation	
Kendall's S statistic (P-Q)	-3,00000
Kendall's tau without continuity correction	
Tau	-1,00000
z-value for tau	1,56670
P-value (1-tailed)	0,05859
P-value (2-tailed)	0,11719
Kendall's tau with continuity correction	
Tau	-0,66667
z-value for tau	1,04447
P-value (1-tailed)	0,14813
P-value (2-tailed)	0,29627

3.4.7.3.3 Egger's Regression Intercept

Der Egger-Test war signifikant, also ergab sich nach dieser Methode ein Hinweis auf einen Publication Bias (Tabelle 45).

Tabelle 45. Duloxetine: Egger's Regression Intercept

Egger's regression intercept	
Intercept	-6,63225
Standard error	0,03316
95% lower limit (2-tailed)	-7,05364
95% upper limit (2-tailed)	-6,21086
t-value	199,98273
df	1,00000
P-value (1-tailed)	0,00159
P-value (2-tailed)	0,00318

3.4.7.3.4 Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

Würde ein Publication Bias existieren, ergäbe sich ein korrigierter Wert für Cohens d (Vergleich Duloxetine-Placebo). Wie die Tabelle 46 zeigt, wurde der Wert nicht adjustiert, weil kein Publication Bias festgestellt wurde.

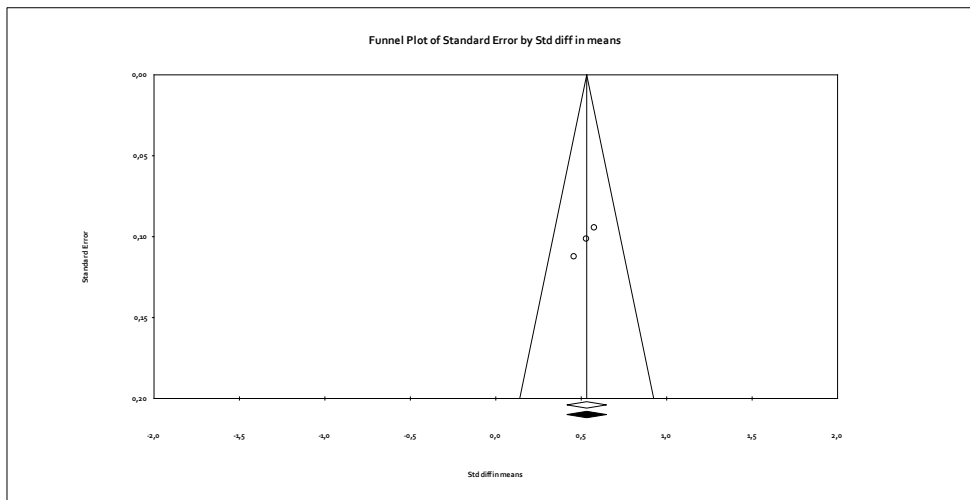
Tabelle 46. Duloxetine: Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

Duval and Tweedie's trim and fill								
		Fixed Effects			Random Effects			Q Value
	Studies Trimmed	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	
Observed values		0,53210	0,41626	0,64794	0,53210	0,41626	0,64794	0,64846
Adjusted values	0	0,53210	0,41626	0,64794	0,53210	0,41626	0,64794	0,64846

3.4.7.3.5 Funnel Plot

Die Abbildung 15 zeigt den Funnel Plot für Duloxetin. Das Bild zeigt entsprechend der Duval & Tweedie-Methode keine Asymmetrie.

Abbildung 15. Duloxetin: Funnel Plot



Zusammenfassend ergab sich lediglich bei einem der verschiedenen angewandten Tests ein signifikanter Hinweis auf Publication Bias.

3.4.8 Escitalopram

3.4.8.1 Treated-vs.-Control-Effektstärke

Die Tabelle 47 zeigt die Treated-vs.-Control-Effektstärken der Studien mit Escitalopram.

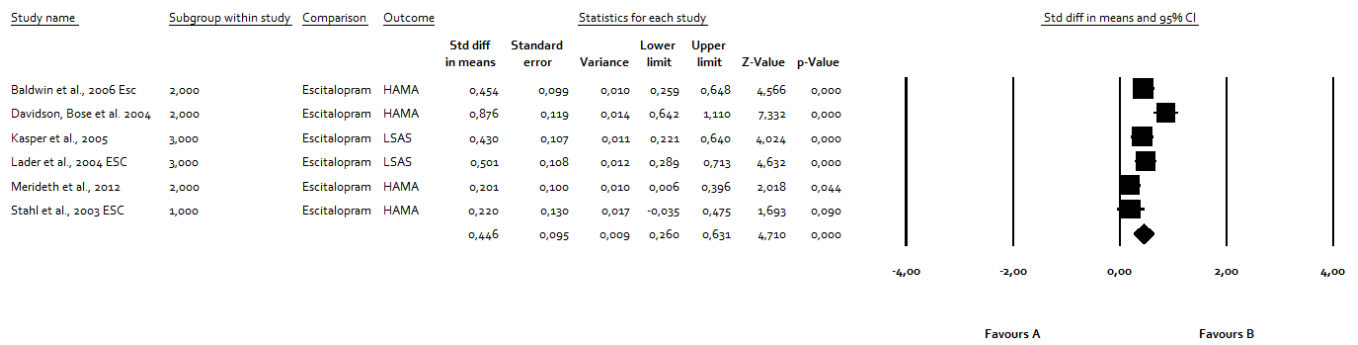
Tabelle 47. Escitalopram: Treated-vs.-Control-Effektstärken

Studie	Angststörung	Medikament	Skala	d	CI low	CI high	p
Baldwin et al. 2006 Esc	2	Escitalopram	HAMA	0,454	0,259	0,648	0,000
Davidson et al. 2004	2	Escitalopram	HAMA	0,876	0,642	1,110	0,000
Kasper et al. 2005	3	Escitalopram	LSAS	0,430	0,221	0,640	0,000
Lader et al. 2004 ESC	3	Escitalopram	LSAS	0,501	0,289	0,713	0,000
Merideth et al. 2012	2	Escitalopram	HAMA	0,201	0,006	0,396	0,044
Stahl et al. 2003 ESC	1	Escitalopram	HAMA	0,220	-0,035	0,475	0,090
Durchschnitt				0,446	0,260	0,631	0,000

3.4.8.1.1 Forest Plot

Die Abbildung 16 zeigt den Forest Plot für Escitalopram. Alle Studien bis auf eine zeigten eine Überlegenheit gegenüber Placebo.

Abbildung 16. Escitalopram vs. Placebo: Forest Plot



3.4.8.2 Heterogenität

Die Studien zeigten eine sehr starke Heterogenität von 78 % (Tabelle 48).

Tabelle 48. Escitalopram: Heterogenität

Studienzahl	d	CI low	CI high	p	Q	df (Q)	P	I ²	Tau ²	SE	Varianz	Tau
6	0,446	0,260	0,631	0,000	22,320	5	0,000	77,599	0,041	0,034	0,001	0,204

3.4.8.3 Publication Bias

3.4.8.3.1 Classical Fail-Safe N

Die Berechnung ergab ein Fail-Safe N von 148 (Anzahl der zusätzlich notwendigen negativen Studien, welche erforderlich wäre, um die Alternativhypothese „Escitalopram wirkt besser als Placebo“ zu widerlegen; Tabelle 49), was nahelegt, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Publication Bias vorliegt.

Tabelle 49. Escitalopram: Classical Fail-Safe N, Orwins Fail-Safe N

Classic fail-safe N	
Z-value for observed studies	9,90596
P-value for observed studies	0,00000
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	6,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	148,00000

Orwin's fail-safe N	
Std diff in means in observed studies	0,43820
Criterion for a 'trivial' std diff in means	0,00000
Mean std diff in means in missing studies	0,00000
Criterion must fall between other values	

3.4.8.3.2 Begg & Mazumdar-Rangkorrelationstest

Begg & Mazumdar's Rangkorrelationstest ergab keine signifikante Korrelation zwischen der Effektstärke d und dem SE und somit keinen Hinweis auf Publication Bias (Tabelle 50).

Tabelle 50. Escitalopram: Begg & Mazumdar-Rangkorrelation

Begg and Mazumdar rank correlation	
Kendall's S statistic (P-Q)	3,00000
Kendall's tau without continuity correction	
Tau	0,20000
z-value for tau	0,56360
P-value (1-tailed)	0,28651
P-value (2-tailed)	0,57303
Kendall's tau with continuity correction	
Tau	0,13333
z-value for tau	0,37573
P-value (1-tailed)	0,35356
P-value (2-tailed)	0,70711

3.4.8.3.3 Egger's Regression Intercept

Der Egger-Test war nicht signifikant, also ergab sich kein Hinweis auf einen Publication Bias (Tabelle 51).

Tabelle 51. Escitalopram: Egger's Regression Intercept

Egger's regression intercept

Intercept	4,97999
Standard error	10,00196
95% lower limit (2-tailed)	-22,78991
95% upper limit (2-tailed)	32,74990
t-value	0,49790
df	4,00000
P-value (1-tailed)	0,32234
P-value (2-tailed)	0,64468

3.4.8.3.4 Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

Würde ein Publication Bias existieren, ergäbe sich ein korrigierter Wert für Cohens d (Vergleich Escitalopram-Placebo). Wie die Tabelle 52 zeigt, wurde der Wert nicht adjustiert, weil kein Publication Bias festgestellt wurde.

Tabelle 52. Escitalopram: Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

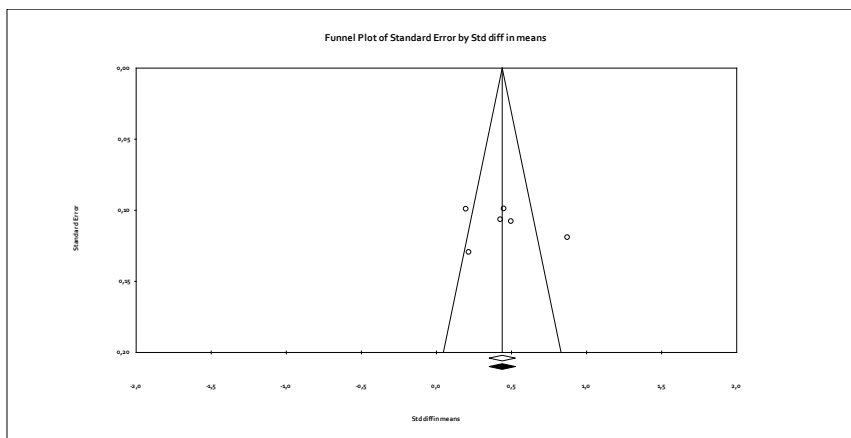
Duval and Tweedie's trim and fill

	Fixed Effects			Random Effects			Q Value
	Studies Trimmed	Point Estimate	Lower Limit Upper Limit	Point Estimate	Lower Limit Upper Limit		
Observed values		0,43820	0,35094 0,52546	0,44561	0,26017 0,63104	22,32011	
Adjusted values	0	0,43820	0,35094 0,52546	0,44561	0,26017 0,63104	22,32011	

3.4.8.3.5 Funnel Plot

Die Abbildung 17 zeigt den Funnel Plot für Escitalopram. Das Bild zeigt entsprechend der Duval & Tweedie-Methode keine Asymmetrie.

Abbildung 17. Escitalopram: Funnel Plot



3.4.9 Fluoxetin

3.4.9.1 Treated-vs.-Control-Effektstärke

Die Tabelle 53 zeigt die Treated-vs.-Control-Effektstärken der Studien mit Fluoxetin.

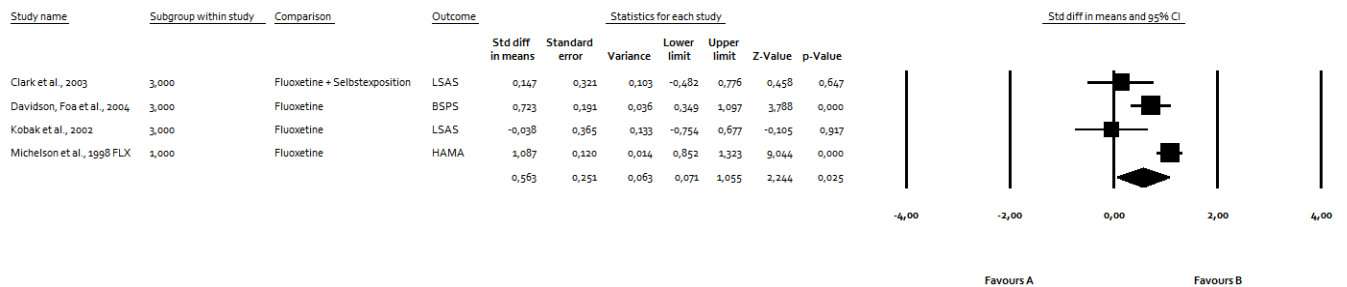
Tabelle 53. Fluoxetin: Treated-vs.-Control-Effektstärken

Studie	Angststörung	Medikament	Skala	d	CI low	CI high	p
Clark et al. 2003	3	Fluoxetin + Selbstexposition	LSAS	0,147	-0,482	0,776	0,647
Davidson et al. 2004	3	Fluoxetin	BSPS	0,723	0,349	1,097	0,000
Kobak et al. 2002	3	Fluoxetin	LSAS	-0,038	-0,754	0,677	0,917
Michelson et al. 1998 FLX	1	Fluoxetin	HAMA	1,087	0,852	1,323	0,000
Durchschnitt				0,563	0,071	1,055	0,025

3.4.9.1.1 Forest Plot

Die Abbildung 18 zeigt den Forest Plot für Fluoxetin. Alle Studien bis auf zwei zeigten eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo.

Abbildung 18. Fluoxetin vs. Placebo: Forest Plot



3.4.9.2 Heterogenität

Die Studien zeigten eine sehr starke Heterogenität von 80 % (Tabelle 54).

Tabelle 54. Fluoxetin: Heterogenität

Studienzahl	d	CI low	CI high	p	Q	df (Q)	P	I ²	Tau ²	SE	Varianz	Tau
4	0,563	0,071	1,055	0,025	15,059	3	0,002	80,078	0,189	0,219	0,048	0,435

3.4.9.3 Publication Bias

3.4.9.3.1 Classical Fail-Safe N

Die Berechnung ergab ein Fail-Safe N von 42 (Anzahl der zusätzlich notwendigen negativen Studien, welche erforderlich wäre, um die Alternativhypothese „Fluoxetin wirkt besser als Placebo“ zu widerlegen; Tabelle 55), was nahelegt, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Publication Bias vorliegt.

Tabelle 55. Fluoxetin: Classical Fail-Safe N, Orwins Fail-Safe N

Classic fail-safe N	
Z-value for observed studies	6.59253
P-value for observed studies	0.00000
Alpha	0.05000
Tails	2.00000
Z for alpha	1.95996
Number of observed studies	4.00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	42.00000

Orwin's fail-safe N	
Std diff in means in observed studies	0.84515
Criterion for a 'trivial' std diff in means	0.00000
Mean std diff in means in missing studies	0.00000
Criterion must fall between other values	

3.4.9.3.2 Begg & Mazumdar-Rangkorrelationstest

Begg & Mazumdars Rangkorrelationstest ergab ohne Kontinuitätskorrektur eine signifikante Korrelation im zweiseitigen Test ($p=0.04$) zwischen der Effektstärke d und dem SE und somit einen Hinweis auf einen Publication Bias (Tabelle 56).

Tabelle 56. Fluoxetin: Begg & Mazumdar-Rangkorrelation

Begg and Mazumdar rank correlation	
Kendall's S statistic (P-Q)	-6,00000
Kendall's tau without continuity correction	
Tau	-1,00000
z-value for tau	2,03810
P-value (1-tailed)	0,02077
P-value (2-tailed)	0,04154
Kendall's tau with continuity correction	
Tau	-0,83333
z-value for tau	1,69842
P-value (1-tailed)	0,04471
P-value (2-tailed)	0,08943

3.4.9.3.3 Egger's Regression Intercept

Der Egger-Test war signifikant, also ergab sich nach dieser Methode ein Hinweis auf einen Publication Bias (Tabelle 57).

Tabelle 57. Fluoxetin: Egger's Regression Intercept

Egger's regression intercept	
Intercept	-4,66749
Standard error	0,14386
95% lower limit (2-tailed)	-5,28646
95% upper limit (2-tailed)	-4,04853
t-value	32,44532
df	2,00000
P-value (1-tailed)	0,00047
P-value (2-tailed)	0,00095

3.4.9.3.4 Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

Würde ein Publication Bias existieren, ergäbe sich ein korrigierter Wert für Cohens d (Vergleich Fluoxetin-Placebo). Wie die Tabelle 58 zeigt, wurde der Wert nicht adjustiert, weil kein Publication Bias festgestellt wurde.

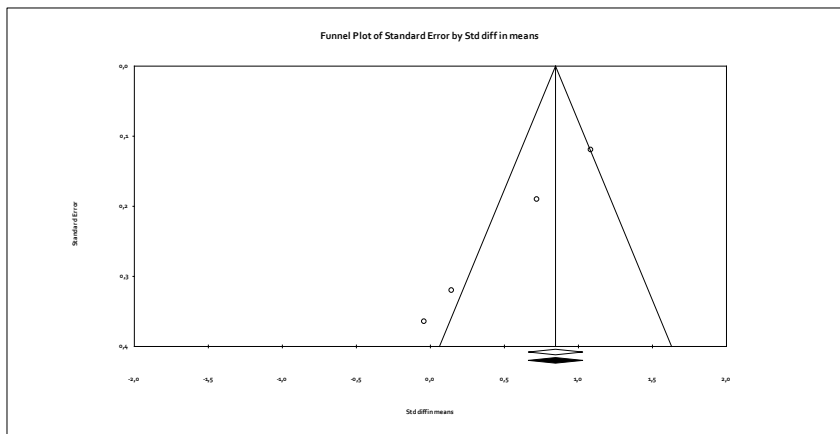
Tabelle 58. Fluoxetin: Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

	Fixed Effects			Random Effects			Q Value	
	Studies Trimmed	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	Point Estimate	Lower Limit		Upper Limit
Observed values		0,84515	0,66144	1,02886	0,56285	0,07113	1,05457	15,05898
Adjusted values	0	0,84515	0,66144	1,02886	0,56285	0,07113	1,05457	15,05898

3.4.9.3.5 Funnel Plot

Die Abbildung 19 zeigt den Funnel Plot für Fluoxetin. Das Bild zeigt entsprechend der Duval & Tweedie-Methode keine Asymmetrie.

Abbildung 19. Fluoxetin: Funnel Plot



Zusammenfassend konnten Begg & Mazumdar's Rangkorrelationstest sowie der Egger-Test einen signifikanten Hinweis auf Publication Bias erbringen, während der Duval & Tweedie-Test sowie die Fail-Safe N-Methode das Vorliegen eines Publication Bias nicht nahelegten.

3.4.10 Fluvoxamin

3.4.10.1 Treated-vs.-Control-Effektstärke

Die Tabelle 59 zeigt die Treated-vs.-Control-Effektstärken der Studien mit Fluvoxamin.

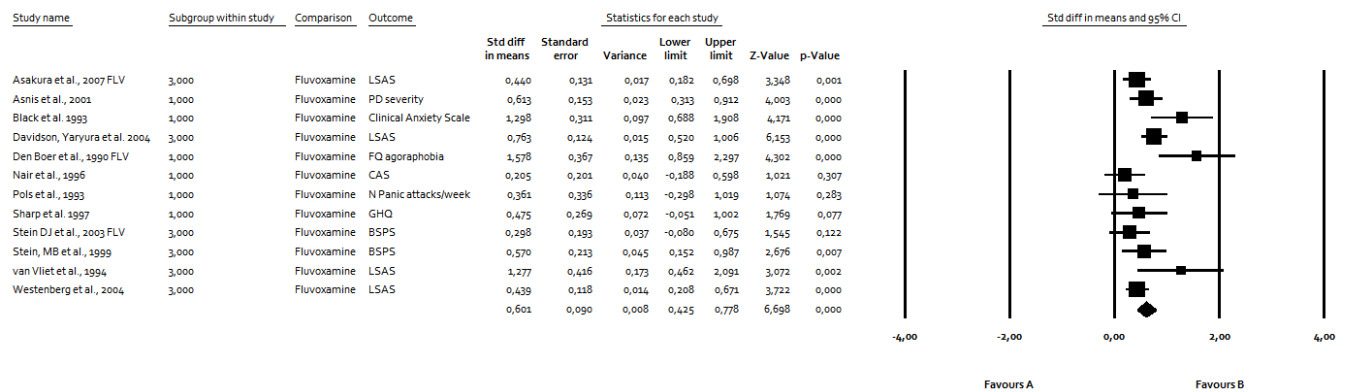
Tabelle 59. Fluvoxamin: Treated-vs.-Control-Effektstärken

Studie	Angststörung	Medikament	Skala	d	CI low	CI high	p
Asakura et al. 2007 FLV	3	Fluvoxamin	LSAS	0,440	0,182	0,698	0,001
Asnis et al. 2001	1	Fluvoxamin	PDA severity	0,613	0,313	0,912	0,000
Black et al. 1993	1	Fluvoxamin	Clinical Anxiety Scale	1,298	0,688	1,908	0,000
Davidson et al. 2004	3	Fluvoxamin	LSAS	0,763	0,520	1,006	0,000
Den Boer et al. 1990 FLV	1	Fluvoxamin	FQ agoraphobia	1,578	0,859	2,297	0,000
Nair et al. 1996	1	Fluvoxamin	CAS	0,205	0,188	0,598	0,307
Pols et al. 1993	1	Fluvoxamin	N Panic attacks/week	0,361	0,298	1,019	0,283
Sharp et al. 1997	1	Fluvoxamin	GHQ	0,475	0,051	1,002	0,077
Stein DJ et al. 2003 FLV	3	Fluvoxamin	BSPS	0,298	0,080	0,675	0,122
Stein MB et al. 1999	3	Fluvoxamin	BSPS	0,570	0,152	0,987	0,007
van Vliet et al. 1994	3	Fluvoxamin	LSAS	1,277	0,462	2,091	0,002
Westenberg et al. 2004	3	Fluvoxamin	LSAS	0,439	0,208	0,671	0,000
Durchschnitt				0,601	0,425	0,778	0,000

3.4.10.1.1 Forest Plot

Die Abbildung 20 zeigt den Forest Plot für Fluvoxamin. Alle Studien bis auf vier zeigten eine Überlegenheit gegenüber Placebo.

Abbildung 20. Fluvoxamin vs. Placebo: Forest Plot



3.4.10.2 Heterogenität

Die Studien zeigten eine Heterogenität von 58% (Tabelle 60). Somit wurde eine starke Heterogenität angenommen.

Tabelle 60. Fluvoxamin: Heterogenität

Studienzahl	d	CI low	CI high	p	Q	df (Q)	P	I ²	Tau ²	SE	Varianz	Tau
12	0,601	0,425	0,778	0,000	26,418	11	0,006	58,361	0,050	0,040	0,002	0,223

3.4.10.3 Publication Bias

3.4.10.3.1 Classical Fail-Safe N

Die Berechnung ergab ein Fail-Safe N von 342 (Anzahl der zusätzlich notwendigen negativen Studien, welche erforderlich wäre, um die Alternativhypothese „ Fluvoxamin wirkt besser als Placebo“ zu widerlegen; Tabelle 61), was nahelegt, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Publication Bias vorliegt.

Tabelle 61. Fluvoxamin: Classical Fail-Safe N, Orwins Fail-Safe N

Classic fail-safe N	
Z-value for observed studies	10,63906
P-value for observed studies	0,00000
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	12,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	342,00000

Orwin's fail-safe N	
Std diff in means in observed studies	0,56157
Criterion for a 'trivial' std diff in means	0,00000
Mean std diff in means in missing studies	0,00000
Criterion must fall between other values	

3.4.10.3.2 Begg & Mazumdar-Rangkorrelationstest

Begg & Mazumdars Rangkorrelationstest ergab keine signifikante Korrelation zwischen der Effektstärke d und dem SE und somit keinen Hinweis auf Publication Bias (Tabelle 62).

Tabelle 62. Fluvoxamin: Begg & Mazumdar-Rangkorrelation

Begg and Mazumdar rank correlation	
Kendall's S statistic (P-Q)	18,00000
Kendall's tau without continuity correction	
Tau	0,27273
z-value for tau	1,23431
P-value (1-tailed)	0,10854
P-value (2-tailed)	0,21709
Kendall's tau with continuity correction	
Tau	0,25758
z-value for tau	1,16573
P-value (1-tailed)	0,12186
P-value (2-tailed)	0,24372

3.4.10.3.3 Egger's Regression Intercept

Der Egger-Test war nicht signifikant, also ergab sich kein Hinweis auf einen Publication Bias (Tabelle 63).

Tabelle 63. Fluvoxamin: Egger's Regression Intercept

Egger's regression intercept

Intercept	1,63489
Standard error	1,12281
95% lower limit (2-tailed)	-0,86688
95% upper limit (2-tailed)	4,13667
t-value	1,45607
df	10,00000
P-value (1-tailed)	0,08802
P-value (2-tailed)	0,17604

3.4.10.3.4 Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

Es wurde ein Publication Bias festgestellt (s. Funnel Plot). Der Wert für Cohens d wurde von 0,60 auf 0,56 verringert (Tabelle 64).

Tabelle 64. Fluvoxamin: Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

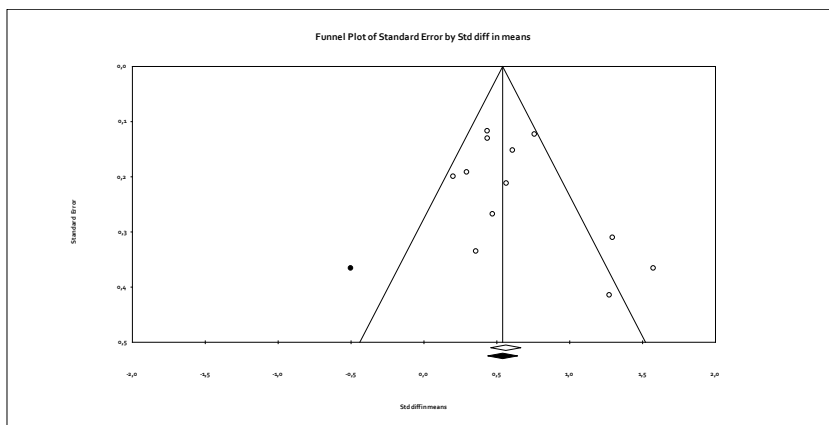
Duval and Tweedie's trim and fill

	Fixed Effects			Random Effects			Q Value
	Studies Trimmed	Point Estimate	Lower Limit Upper Limit	Point Estimate	Lower Limit Upper Limit		
Observed values		0,56157	0,45791 0,66524	0,60150	0,42547 0,77752	26,41785	
Adjusted values	1	0,53999	0,43739 0,64260	0,56055	0,36872 0,75237	34,59252	

3.4.10.3.5 Funnel Plot

Die Abbildung 21 zeigt den Funnel Plot für Fluvoxamin. Das Bild zeigt entsprechend der Duval & Tweedie-Methode eine Asymmetrie. Die schwarzen Punkte sind fiktive Studien, die hinzugefügt wurden, um die Asymmetrie auszugleichen. Der schwarze Diamond entspricht dem adjustierten Wert aus Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode.

Abbildung 21. Fluvoxamin: Funnel Plot



3.4.11 Hydroxyzin

3.4.11.1 Treated-vs.-Control-Effektstärke

Die Tabelle 65 zeigt die Treated-vs.-Control-Effektstärken der Studien mit Hydroxyzin.

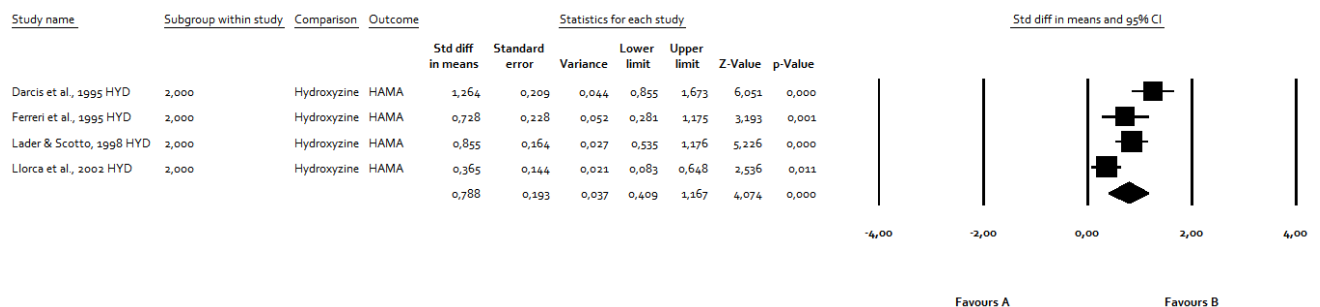
Tabelle 65. Hydroxyzin: Treated-vs.-Control-Effektstärken

Studie	Angststörung	Medikament	Skala	d	CI low	CI high	p
Darcis et al. 1995 HYD	2	Hydroxyzin	HAMA	1,264	0,855	1,673	0,000
Ferreri et al. 1995 HYD	2	Hydroxyzin	HAMA	0,728	0,281	1,175	0,001
Lader & Scotto 1998 HYD	2	Hydroxyzin	HAMA	0,855	0,535	1,176	0,000
Llorca et al. 2002 HYD	2	Hydroxyzin	HAMA	0,365	0,083	0,648	0,011
Durchschnitt				0,788	0,409	1,167	0,000

3.4.11.1.1 Forest Plot

Die Abbildung 22 zeigt den Forest Plot für Hydroxyzin. Alle Studien zeigten eine Überlegenheit gegenüber Placebo.

Abbildung 22. Hydroxyzin vs. Placebo Forest Plot



3.4.11.2 Heterogenität

Die Studien zeigten eine sehr starke Heterogenität von 78 % (Tabelle 66).

Tabelle 66. Hydroxyzin: Heterogenität

Studienzahl	d	CI low	CI high	p	Q	df (Q)	P	I ²	Tau ²	SE	Varianz	Tau
4	0,788	0,409	1,167	0,000	13,520	3	0,004	77,810	0,115	0,124	0,015	0,339

3.4.11.3 Publication Bias

3.4.11.3.1 Classical Fail-Safe N

Die Berechnung ergab ein Fail-Safe N von 72 (Anzahl der zusätzlich notwendigen negativen Studien, welche erforderlich wäre, um die Alternativhypothese „Hydroxyzin wirkt besser als Placebo“ zu widerlegen; Tabelle 67), was nahelegt, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Publication Bias vorliegt.

Tabelle 67. Hydroxyzin: Classical Fail-Safe N, Orwins Fail-Safe N

Classic fail-safe N	
Z-value for observed studies	8,50274
P-value for observed studies	0,00000
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	4,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	72,00000

Orwin's fail-safe N	
Std diff in means in observed studies	0,72462
Criterion for a 'trivial' std diff in means	0,00000
Mean std diff in means in missing studies	0,00000
Criterion must fall between other values	

3.4.11.3.2 Begg & Mazumdar-Rangkorrelationstest

Begg & Mazumdars Rangkorrelationstest ergab keine signifikante Korrelation zwischen der Effektstärke d und dem SE und somit keinen Hinweis auf Publication Bias (Tabelle 68).

Tabelle 68. Hydroxyzin: Begg & Mazumdar-Rangkorrelation

Begg and Mazumdar rank correlation	
Kendall's S statistic (P-Q)	2,00000
Kendall's tau without continuity correction	
Tau	0,33333
z-value for tau	0,67937
P-value (1-tailed)	0,24845
P-value (2-tailed)	0,49691
Kendall's tau with continuity correction	
Tau	0,16667
z-value for tau	0,33968
P-value (1-tailed)	0,36705
P-value (2-tailed)	0,73410

3.4.11.3.3 Egger's Regression Intercept

Der Egger-Test war nicht signifikant, also ergab sich kein Hinweis auf einen Publication Bias (Tabelle 69).

Tabelle 69. Hydroxyzin: Egger's Regression Intercept

Egger's regression intercept

Intercept	6,87563
Standard error	5,27945
95% lower limit (2-tailed)	-15,83999
95% upper limit (2-tailed)	29,59126
t-value	1,30234
df	2,00000
P-value (1-tailed)	0,16129
P-value (2-tailed)	0,32259

3.4.11.3.4 Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

Es wurde ein Publication Bias festgestellt (s. Funnel Plot). Der Wert für Cohens d wurde von 0,79 auf 0,49 verringert (Tabelle 70).

Tabelle 70. Hydroxyzin: Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

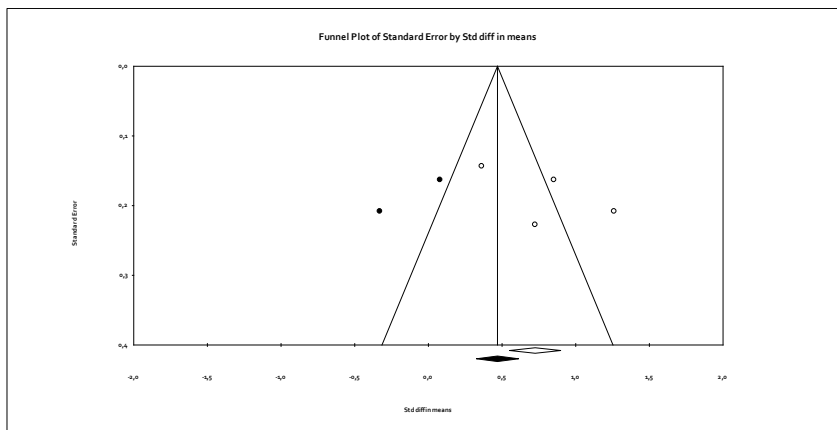
Duval and Tweedie's trim and fill

	Fixed Effects			Random Effects			Q Value	
	Studies Trimmed	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	Point Estimate	Lower Limit		Upper Limit
Observed values		0,72462	0,55114	0,89810	0,78812	0,40898	1,16725	13,51969
Adjusted values	2	0,46886	0,32588	0,61185	0,49139	0,07081	0,91197	41,93163

3.4.11.3.5 Funnel Plot

Die Abbildung 23 zeigt den Funnel Plot für Hydroxyzin. Das Bild zeigt entsprechend der Duval & Tweedie-Methode eine Asymmetrie. Die schwarzen Punkte sind fiktive Studien, die hinzugefügt wurden, um die Asymmetrie auszugleichen. Der schwarze Diamond entspricht dem adjustierten Wert aus Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode.

Abbildung 23. Hydroxyzin: Funnel Plot



Zusammenfassend konnte lediglich Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode einen signifikanten Hinweis auf das Vorliegen eines Publication Bias erbringen.

3.4.12 Imipramin

3.4.12.1 Treated-vs.-Control-Effektstärke

Die Tabelle 71 zeigt die Treated-vs.-Control-Effektstärken der Studien mit Imipramin.

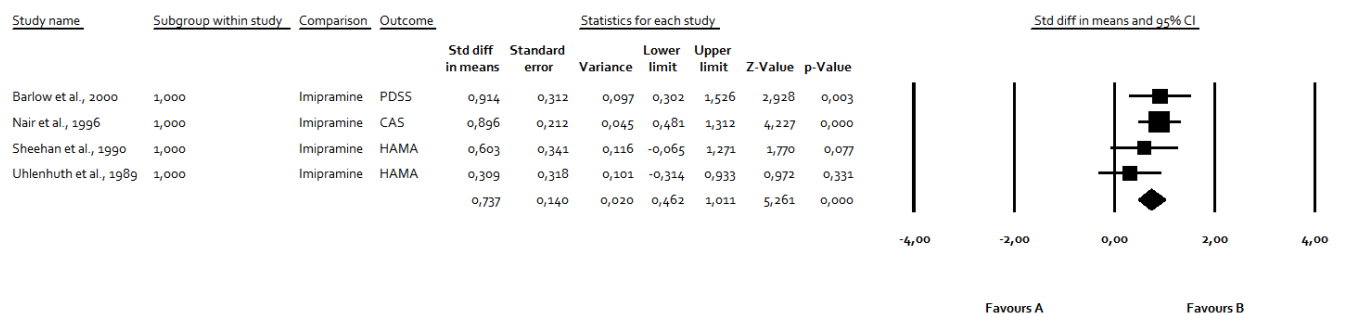
Tabelle 71. Imipramin: Treated-vs.-Control-Effektstärken

Studie	Angststörung	Medikament	Skala	d	CI low	CI high	p
Barlow et al. 2000	1	Imipramin	PDSS	0,914	0,302	1,526	0,003
Nair et al. 1996	1	Imipramin	CAS	0,896	0,481	1,312	0,000
Sheehan et al. 1990	1	Imipramin	HAMA	0,603	-0,065	1,271	0,077
Uhlenhuth et al. 1989	1	Imipramin	HAMA	0,309	-0,314	0,933	0,331
Durchschnitt				0,737	0,462	1,011	0,000

3.4.12.1.1 Forest Plot

Die Abbildung 24 zeigt den Forest Plot für Imipramin. Zwei von vier Studien zeigten eine Überlegenheit gegenüber Placebo.

Abbildung 24. Imipramin vs. Placebo: Forest Plot



3.4.12.2 Heterogenität

Die Studien zeigten keine Heterogenität (Tabelle 72).

Tabelle 72. Imipramin: Heterogenität

Studienzahl	d	CI low	CI high	p	Q	df (Q)	P	I ²	Tau ²	SE	Varianz	Tau
4	0,737	0,462	1,011	0,000	2,848	3	0,416	0,000	0,000	0,068	0,005	0,000

3.4.12.3 Publication Bias

3.4.12.3.1 Classical Fail-Safe N

Die Berechnung ergab ein Fail-Safe N von 22 (Anzahl der zusätzlich notwendigen negativen Studien, welche erforderlich wäre, um die Alternativhypothese „Imipramin wirkt besser als Placebo“ zu widerlegen; Tabelle 73), was nahelegt, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Publication Bias vorliegt.

Tabelle 73. Imipramin: Classical Fail-Safe N, Orwins Fail-Safe N

Classic fail-safe N	
Z-value for observed studies	4.94855
P-value for observed studies	0.00000
Alpha	0.05000
Tails	2.00000
Z for alpha	1.95996
Number of observed studies	4.00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	22.00000
Orwin's fail-safe N	
Std diff in means in observed studies	0.73657
Criterion for a 'trivial' std diff in means	0.00000
Mean std diff in means in missing studies	0.00000
Criterion must fall between other values	

3.4.12.3.2 Begg & Mazumdar-Rangkorrelationstest

Begg & Mazumdars Rangkorrelationstest ergab keine signifikante Korrelation zwischen der Effektstärke d und dem SE und somit keinen Hinweis auf Publication Bias (Tabelle 74).

Tabelle 74. Imipramin: Begg & Mazumdar-Rangkorrelation

Begg and Mazumdar rank correlation	
Kendall's S statistic (P-Q)	-4.00000
Kendall's tau without continuity correction	
Tau	-0.66667
z-value for tau	1.35873
P-value (1-tailed)	0.08712
P-value (2-tailed)	0.17423
Kendall's tau with continuity correction	
Tau	-0.50000
z-value for tau	1.01905
P-value (1-tailed)	0.15409
P-value (2-tailed)	0.30818

3.4.12.3.3 Egger's Regression Intercept

Der Egger-Test war nicht signifikant, also ergab sich kein Hinweis auf einen Publication Bias (Tabelle 75).

Tabelle 75. Imipramin: Egger's Regression Intercept

Egger's regression intercept

Intercept	-2,61350
Standard error	2,36279
95% lower limit (2-tailed)	-12,77977
95% upper limit (2-tailed)	7,55277
t-value	1,10611
df	2,00000
P-value (1-tailed)	0,19196
P-value (2-tailed)	0,38392

3.4.12.3.4 Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

Würde ein Publication Bias existieren, ergäbe sich ein korrigierter Wert für Cohens d (Vergleich Imipramin-Placebo). Wie die Tabelle 76 zeigt, wurde der Wert nicht adjustiert, weil kein Publication Bias festgestellt wurde.

Tabelle 76. Imipramin: Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

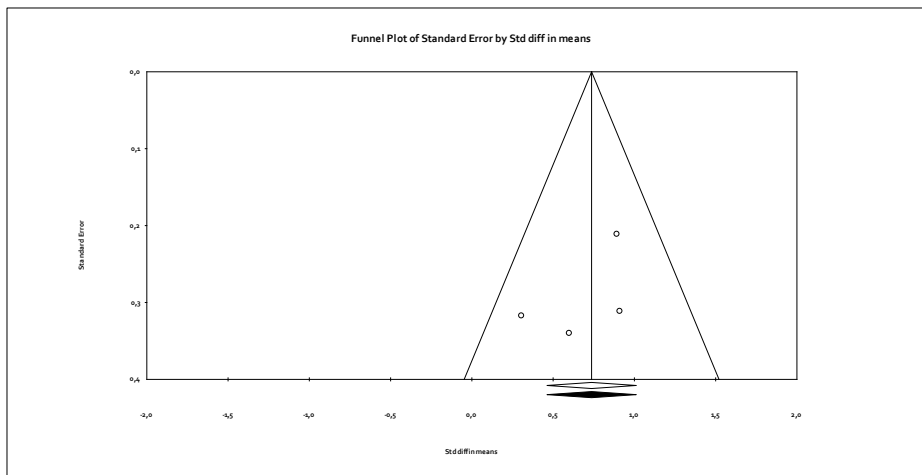
Duval and Tweedie's trim and fill

	Studies Trimmed	Fixed Effects			Random Effects			Q Value
		Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	
Observed values		0,73657	0,46213	1,01100	0,73657	0,46213	1,01100	2,84838
Adjusted values	0	0,73657	0,46213	1,01100	0,73657	0,46213	1,01100	2,84838

3.4.12.3.5 Funnel Plot

Die Abbildung 25 zeigt den Funnel Plot für Imipramin. Das Bild zeigt entsprechend der Duval & Tweedie Trim and Fill-Methode keine Asymmetrie.

Abbildung 25. Imipramin: Funnel Plot



3.4.13 Lorazepam

3.4.13.1 Treated-vs.-Control-Effektstärke

Die Tabelle 77 zeigt die Treated-vs.-Control-Effektstärken der Studien mit Lorazepam.

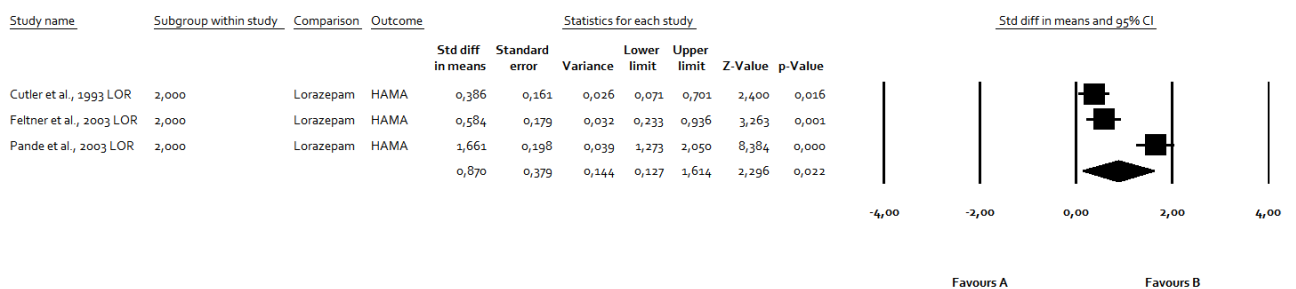
Tabelle 77. Lorazepam: Treated-vs.-Control-Effektstärken

Studie	Angststörung	Medikament	Skala	d	CI low	CI high	p
Cutler et al. 1993 LOR	2	Lorazepam	HAMA	0,386	0,071	0,701	0,016
Feltner et al. 2003 LOR	2	Lorazepam	HAMA	0,584	0,233	0,936	0,001
Pande et al. 2003 LOR	2	Lorazepam	HAMA	1,661	1,273	2,050	0,000
Durchschnitt				0,870	0,127	1,614	0,022

3.4.13.1.1 Forest Plot

Die Abbildung 26 zeigt den Forest Plot für Lorazepam. Alle Studien zeigten eine Überlegenheit gegenüber Placebo.

Abbildung 26. Lorazepam vs. Placebo: Forest Plot



3.4.13.2 Heterogenität

Die Studien zeigten eine sehr starke Heterogenität von 93 % (Tabelle 78).

Tabelle 78. Lorazepam: Heterogenität

Studienzahl	d	CI low	CI high	p	Q	df (Q)	P	I ²	Tau ²	SE	Varianz	Tau
3	0,870	0,127	1,614	0,022	26,983	2	0,000	92,588	0,399	0,433	0,188	0,632

3.4.13.3 Publication Bias

3.4.13.3.1 Classical Fail-Safe N

Die Berechnung ergab ein Fail-Safe N von 49 (Anzahl der zusätzlich notwendigen negativen Studien, welche erforderlich wäre, um die Alternativhypothese „Lorazepam wirkt besser als Placebo“ zu widerlegen; Tabelle 79), was nahelegt, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Publication Bias vorliegt.

Tabelle 79. Lorazepam: Classical Fail-Safe N, Orwins Fail-Safe N

Classic fail-safe N

Z-value for observed studies	8,10952
P-value for observed studies	0,00000
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	3,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	49,00000

Orwin's fail-safe N

Std diff in means in observed studies	0,79132
Criterion for a 'trivial' std diff in means	0,00000
Mean std diff in means in missing studies	0,00000
Criterion must fall between other values	

3.4.13.3.2 Begg & Mazumdar-Rangkorrelationstest

Begg & Mazumdars Rangkorrelationstest ergab keine signifikante Korrelation zwischen der Effektstärke d und dem SE und somit keinen Hinweis auf Publication Bias (Tabelle 80).

Tabelle 80. Lorazepam: Begg & Mazumdar-Rangkorrelation

Begg and Mazumdar rank correlation	
Kendall's S statistic (P-Q)	3,00000
Kendall's tau without continuity correction	
Tau	1,00000
z-value for tau	1,56670
P-value (1-tailed)	0,05859
P-value (2-tailed)	0,11719
Kendall's tau with continuity correction	
Tau	0,66667
z-value for tau	1,04447
P-value (1-tailed)	0,14813
P-value (2-tailed)	0,29627

3.4.13.3.3 Egger's Regression Intercept

Der Egger-Test war nicht signifikant, also ergab sich kein Hinweis auf einen Publication Bias (Tabelle 81).

Tabelle 81. Lorazepam: Egger's Regression Intercept

Egger's regression intercept	
Intercept	32,56980
Standard error	13,21145
95% lower limit (2-tailed)	-135,29756
95% upper limit (2-tailed)	200,43717
t-value	2,46527
df	1,00000
P-value (1-tailed)	0,12266
P-value (2-tailed)	0,24532

3.4.13.3.4 Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

Würde ein Publication Bias existieren, ergäbe sich ein korrigierter Wert für Cohens d (Vergleich Lorazepam-Placebo). Wie die Tabelle 82 zeigt, wurde der Wert nicht adjustiert, weil kein Publication Bias festgestellt wurde.

Tabelle 82. Lorazepam: Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

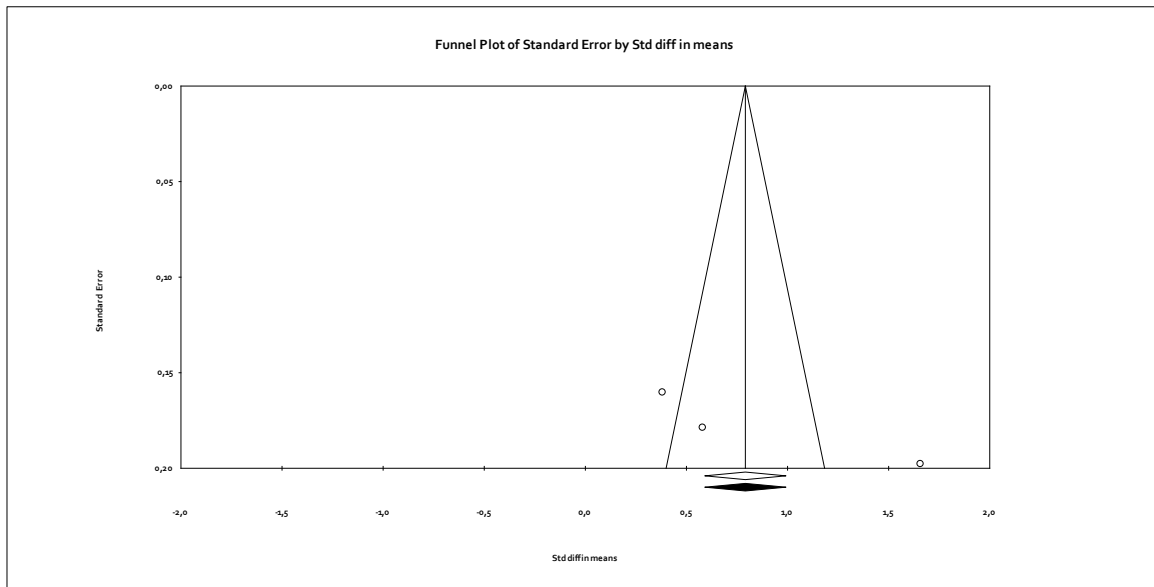
Duval and Tweedie's trim and fill

	Fixed Effects			Random Effects			Q Value	
	Studies Trimmed	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	Point Estimate	Lower Limit		Upper Limit
Observed values		0,79132	0,59059	0,99204	0,87047	0,12741	1,61352	26,98265
Adjusted values	0	0,79132	0,59059	0,99204	0,87047	0,12741	1,61352	26,98265

3.4.13.3.5 Funnel Plot

Die Abbildung 27 zeigt den Funnel Plot für Lorazepam. Das Bild zeigt entsprechend der Duval & Tweedie Trim and Fill-Methode keine Asymmetrie.

Abbildung 27. Lorazepam: Funnel Plot



3.4.14 Moclobemid

3.4.14.1 Treated-vs.-Control-Effektstärke

Die Tabelle 83 zeigt die Treated-vs.-Control-Effektstärken der Studien mit Moclobemid.

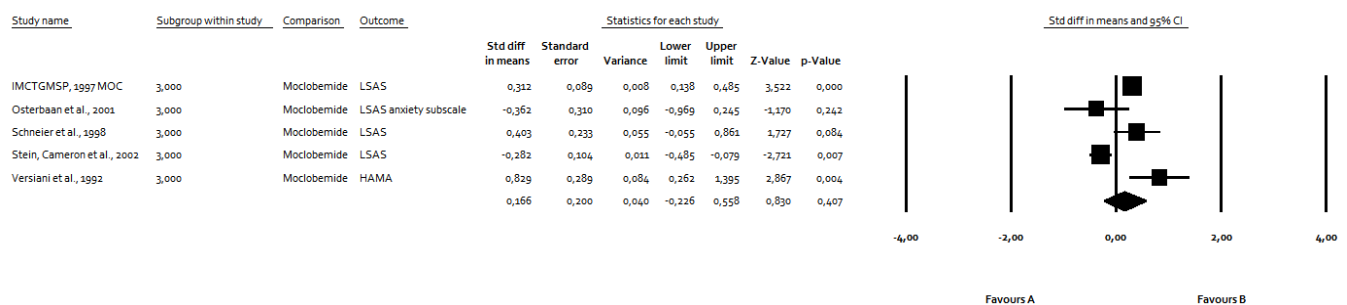
Tabelle 83. Moclobemid: Treated-vs.-Control-Effektstärken

Studie	Angststörung	Medikament	Skala	d	CI low	CI high	p
IMCTGMSP 1997 MOC	3	Moclobemid	LSAS	0,312	0,138	0,485	0,000
Osterbaan et al. 2001	3	Moclobemid	LSAS anxiety subscale	-0,362	-0,969	0,245	0,242
Schneier et al., 1998	3	Moclobemid	LSAS	0,403	-0,055	0,861	0,084
Stein et al. 2002	3	Moclobemid	LSAS	-0,282	-0,485	-0,079	0,007
Versiani et al. 1992	3	Moclobemid	HAMA	0,829	0,262	1,395	0,004
Durchschnitt				0,166	-0,226	0,558	0,407

3.4.14.1.1 Forest Plot

Die Abbildung 28 zeigt den Forest Plot für Moclobemid. Drei von fünf Studien zeigten eine Überlegenheit gegenüber Placebo; insgesamt zeigte die Metanalyse keinen signifikanten Unterschied gegenüber Placebo.

Abbildung 28. Moclobemid vs. Placebo: Forest Plot



3.4.14.2 Heterogenität

Die Studien zeigten eine sehr starke Heterogenität von 86 % (Tabelle 84).

Tabelle 84. Moclobemid: Heterogenität

Studienzahl	d	CI low	CI high	p	Q	df (Q)	P	I ²	Tau ²	SE	Varianz	Tau
5	0,166	-0,226	0,558	0,407	29,589	4	0,000	86,481	0,156	0,166	0,028	0,395

3.4.14.3 Publication Bias

Da Moclobemid nicht signifikant besser wirkte als Placebo, erübrigte sich eine Publication Bias-Analyse.

3.4.15 Opipramol

3.4.15.1 Treated-vs.-Control-Effektstärke

Die Tabelle 85 zeigt die Treated-vs.-Control-Effektstärke der einzigen verfügbaren Studie mit Opipramol.

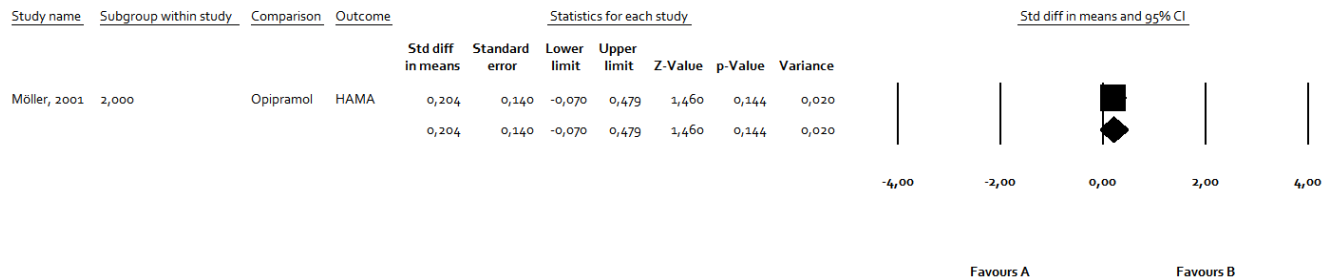
Tabelle 85. Opipramol: Treated-vs.-Control-Effektstärke

Studie	Angststörung	Medikament	Skala	d	CI low	CI high	p
Möller 2001	2	Opipramol	HAMA	0,204	-0,070	0,479	0,144
Durchschnitt				0,204	-0,070	0,479	0,144

3.4.15.1.1 Forest Plot

Die Abbildung 29 zeigt den Forest Plot für Opipramol. Die einzige verfügbare Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied gegenüber Placebo.

Abbildung 29. Opipramol vs. Placebo: Forest Plot



3.4.15.2 Publication Bias

Da nur eine einzige Studie, welche keinen Unterschied gegenüber Placebo zeigte, verfügbar war, erübrigte sich eine Publication Bias-Analyse.

3.4.16 Paroxetin

3.4.16.1 Treated-vs.-Control-Effektstärke

Die Tabelle 86 zeigt die Treated-vs.-Control-Effektstärken der Studien mit Paroxetin.

Tabelle 86. Paroxetin: Treated-vs.-Control-Effektstärken

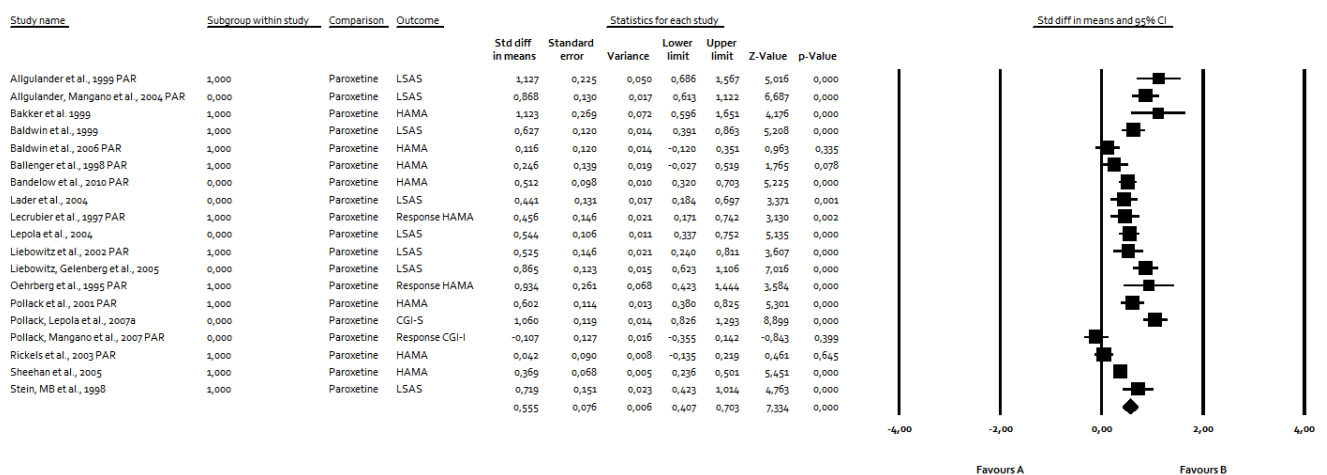
Studie	Angststörung	Medikament	Skala	d	CI low	CI high	p
Allgulander et al. 1999 PAR	3	Paroxetin	LSAS	1,127	0,686	1,567	0,000
Allgulander et al., 2004 PAR	3	Paroxetin	LSAS	0,868	0,613	1,122	0,000
Bakker et al. 1999	1	Paroxetin	HAMA	1,123	0,596	1,651	0,000
Baldwin et al., 1999	3	Paroxetin	LSAS	0,627	0,391	0,863	0,000
Baldwin et al. 2006 PAR	2	Paroxetin	HAMA	0,116	-0,120	0,351	0,335
Ballenger et al. 1998 PAR	1	Paroxetin	HAMA	0,246	-0,027	0,519	0,078
Bandelow et al. 2010 PAR	2	Paroxetin	HAMA	0,512	0,320	0,703	0,000
Lader et al. 2004	3	Paroxetin	LSAS	0,441	0,184	0,697	0,001
Lecrubier et al. 1997 PAR	1	Paroxetin	Re-sponse HAMA	0,456	0,171	0,742	0,002
Lepola et al. 2004	3	Paroxetin	LSAS	0,544	0,337	0,752	0,000

Liebowitz et al. 2002 PAR	3	Paroxetin	LSAS	0,525	0,240	0,811	0,000
Liebowitz et al., 2005	3	Paroxetin	LSAS	0,865	0,623	1,106	0,000
Oehrberg et al., 1995 PAR	1	Paroxetin	Re- sponse HAMA	0,934	0,423	1,444	0,000
Pollack et al., 2001 PAR	2	Paroxetin	HAMA	0,602	0,380	0,825	0,000
Pollack et al., 2007a	1	Paroxetin	CGI-S	1,060	0,826	1,293	0,000
Pollack et al., 2007 PAR	1	Paroxetin	Re- sponse CGI-I	-0,107	-0,355	0,142	0,399
Rickels et al. 2003 PAR	2	Paroxetin	HAMA	0,042	-0,135	0,219	0,645
Sheehan et al. 2005	1	Paroxetin	HAMA	0,369	0,236	0,501	0,000
Stein MB et al. 1998	3	Paroxetin	LSAS	0,719	0,423	1,014	0,000
Durchschnitt				0,555	0,407	0,703	0,000

3.4.16.1.1 Forest Plot

Die Abbildung 30 zeigt den Forest Plot für Paroxetin. 16 von 19 Studien zeigten eine Überlegenheit gegenüber Placebo.

Abbildung 30. Paroxetin vs. Placebo: Forest Plot



3.4.16.2 Heterogenität

Die Studien zeigten eine sehr starke Heterogenität von 86 % (Tabelle 87).

Tabelle 87. Paroxetin: Heterogenität

Studienzahl	d	CI low	CI high	p	Q	df (Q)	P	I ²	Tau ²	SE	Varianz	Tau
19	0,555	0,407	0,703	0,000	124,991	18	0	85,6	0,089	0,039	0,002	0,298

3.4.16.3 Publication Bias

3.4.16.3.1 Classical Fail-Safe N

Die Berechnung ergab ein Fail-Safe N von 1603 (Anzahl der zusätzlich notwendigen negativen Studien, welche erforderlich wäre, um die Alternativhypothese „Paroxetin wirkt besser als Placebo“ zu widerlegen; Tabelle 88), was nahelegt, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Publication Bias vorliegt.

Tabelle 88. Paroxetin: Classical Fail-Safe N, Orwins Fail-Safe N

Classic fail-safe N

Z-value for observed studies	18,10459
P-value for observed studies	0,00000
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	19,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	1603,00000

Orwin's fail-safe N

Std diff in means in observed studies	0,48269
Criterion for a 'trivial' std diff in means	0,00000
Mean std diff in means in missing studies	0,00000
Criterion must fall between other values	

3.4.16.3.2 Begg & Mazumdar-Rangkorrelationstest

Begg & Mazumdars Rangkorrelationstest ergab keine signifikante Korrelation zwischen der Effektstärke d und dem SE und somit keinen Hinweis auf Publication Bias (Tabelle 89).

Tabelle 89. Paroxetin: Begg & Mazumdar-Rangkorrelation

Begg and Mazumdar rank correlation	
Kendall's S statistic (P-Q)	47,00000
Kendall's tau without continuity correction	
Tau	0,27485
z-value for tau	1,64432
P-value (1-tailed)	0,05005
P-value (2-tailed)	0,10011
Kendall's tau with continuity correction	
Tau	0,26901
z-value for tau	1,60934
P-value (1-tailed)	0,05377
P-value (2-tailed)	0,10754

3.4.16.3.3 Egger's Regression Intercept

Der Egger-Test war nicht signifikant, also ergab sich nach dieser Methode kein Hinweis auf einen Publication Bias (Tabelle 90).

Tabelle 90. Paroxetin: Egger's Regression Intercept

Egger's regression intercept	
Intercept	3,75875
Standard error	1,86797
95% lower limit (2-tailed)	-0,18231
95% upper limit (2-tailed)	7,69982
t-value	2,01222
df	17,00000
P-value (1-tailed)	0,03016
P-value (2-tailed)	0,06032

3.4.16.3.4 Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

Es wurde ein Publication Bias festgestellt (s. Funnel Plot). Der Wert für Cohens d wurde von 0,56 auf 0,41 verringert (Tabelle 91).

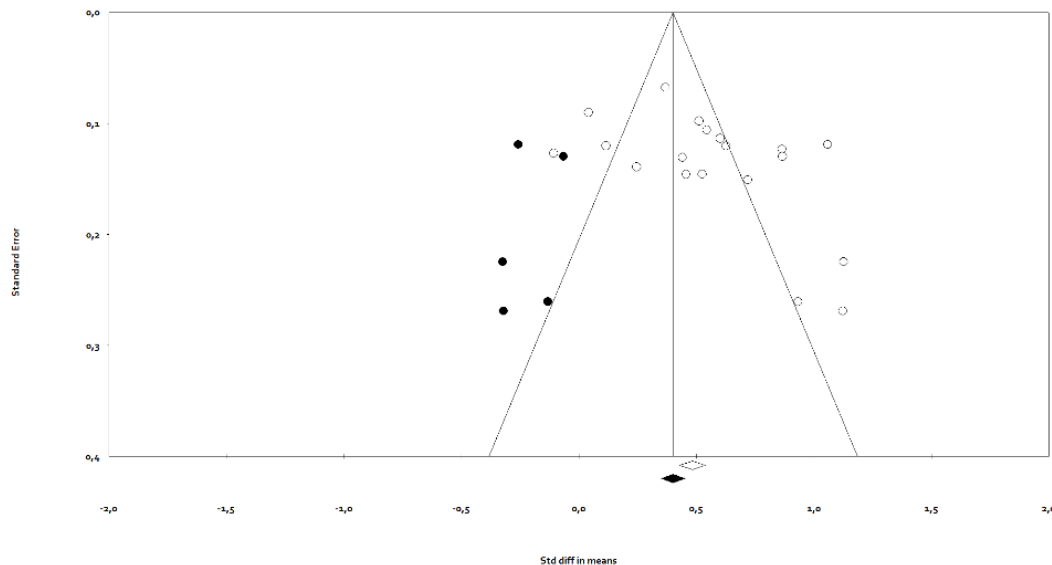
Tabelle 91. Paroxetin: Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

Duval and Tweedie's trim and fill								
		Fixed Effects			Random Effects			Q Value
	Studies Trimmed	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	
Observed values		0,48269	0,42843	0,53694	0,55501	0,40669	0,70333	124,99101
Adjusted values	5	0,40118	0,35029	0,45207	0,41508	0,25963	0,57053	198,98736

3.4.16.3.5 Funnel Plot

Die Abbildung 31 zeigt den Funnel Plot für Paroxetin. Das Bild zeigt entsprechend der Duval & Tweedie Trim and Fill-Methode eine Asymmetrie. Die schwarzen Punkte sind fiktive Studien, die hinzugefügt wurden, um die Asymmetrie auszugleichen. Der schwarze Diamond entspricht dem adjustierten Wert aus Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode.

Abbildung 31. Paroxetin: Funnel Plot



3.4.17 Phenelzin

3.4.17.1 Treated-vs.-Control-Effektstärke

Die Tabelle 92 zeigt die Treated-vs.-Control-Effektstärken der Studien mit Phenelzin.

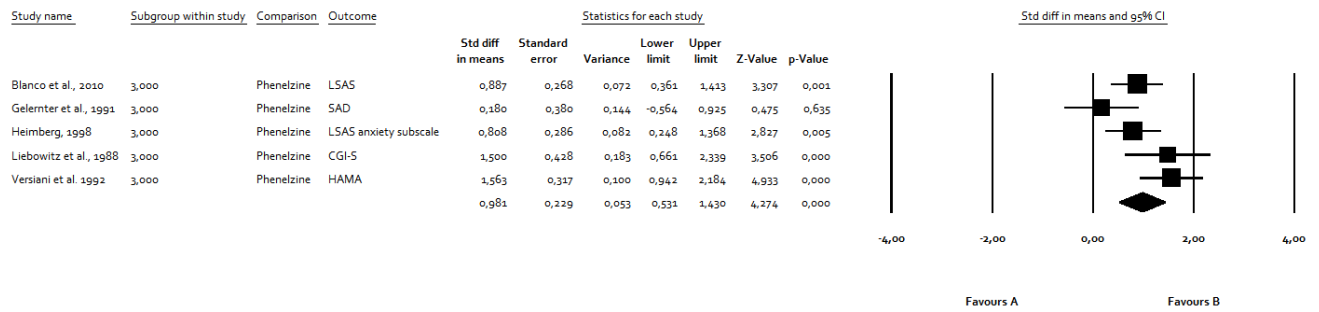
Tabelle 92. Phenelzin: Treated-vs.-Control-Effektstärken

Studie	Angststörung	Medikament	Skala	d	CI low	CI high	p
Blanco et al. 2010	3	Phenelzin	LSAS	0,887	0,361	1,413	0,001
Gelernter et al. 1991	3	Phenelzin	SAD-S	0,180	-0,564	0,925	0,635
Heimberg 1998	3	Phenelzin	LSAS anxiety subscale	0,808	0,248	1,368	0,005
Liebowitz et al. 1988	3	Phenelzin	CGI-S	1,500	0,661	2,339	0,000
Versiani et al. 1992	3	Phenelzin	HAMA	1,563	0,942	2,184	0,000
Durchschnitt				0,981	0,531	1,430	0,000

3.4.17.1.1 Forest Plot

Die Abbildung 32 zeigt den Forest Plot für Phenelzin. Alle bis auf eine Studie zeigten eine Überlegenheit gegenüber Placebo.

Abbildung 32. Phenzin vs. Placebo: Forest Plot



3.4.17.2 Heterogenität

Die Studien zeigten eine starke Heterogenität von 59 % (Tabelle 93).

Tabelle 93. Phenzin: Heterogenität

Studienzahl	d	CI low	CI high	p	Q	df (Q)	P	I ²	Tau ²	SE	Varianz	Tau
5	0,981	0,531	1,430	0,000	9,779	4	0,044	59,098	0,153	0,186	0,035	0,391

3.4.17.3 Publication Bias

3.4.17.3.1 Classical Fail-Safe N

Die Berechnung ergab ein Fail-Safe N von 54 (Anzahl der zusätzlich notwendigen negativen Studien, welche erforderlich wäre, um die Alternativhypothese „Phenzin wirkt besser als Placebo“ zu widerlegen; Tabelle 94), was nahelegt, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Publication Bias vorliegt.

Tabelle 94. Phenzin: Classical Fail-Safe N, Orwins Fail-Safe N

Classic fail-safe N

Z-value for observed studies	6,72962
P-value for observed studies	0,00000
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	5,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	54,00000

Orwin's fail-safe N

Std diff in means in observed studies	0,97385
Criterion for a 'trivial' std diff in means	0,00000
Mean std diff in means in missing studies	0,00000
Criterion must fall between other values	

3.4.17.3.2 Begg & Mazumdar-Rangkorrelationstest

Begg & Mazumdars Rangkorrelationstest ergab keine signifikante Korrelation zwischen der Effektstärke d und dem SE und somit keinen Hinweis auf Publication Bias (Tabelle 95).

Tabelle 95. Phenezin: Begg & Mazumdar-Rangkorrelation

Begg and Mazumdar rank correlation	
Kendall's S statistic (P-Q)	0,00000
Kendall's tau without continuity correction	
Tau	0,00000
z-value for tau	0,00000
P-value (1-tailed)	0,50000
P-value (2-tailed)	1,00000
Kendall's tau with continuity correction	
Tau	0,00000
z-value for tau	0,00000
P-value (1-tailed)	0,50000
P-value (2-tailed)	1,00000

3.4.17.3.3 Egger's Regression Intercept

Der Egger-Test war nicht signifikant, also ergab sich kein Hinweis auf einen Publication Bias (Tabelle 96).

Tabelle 96. Phenezin: Egger's Regression Intercept

Egger's regression intercept	
Intercept	0,68244
Standard error	4,82049
95% lower limit (2-tailed)	-14,65851
95% upper limit (2-tailed)	16,02339
t-value	0,14157
df	3,00000
P-value (1-tailed)	0,44820
P-value (2-tailed)	0,89639

3.4.17.3.4 Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

Würde ein Publication Bias existieren, ergäbe sich ein korrigierter Wert für Cohens d (Vergleich Phenezin-Placebo). Wie die Tabelle 97 zeigt, wurde der Wert nicht adjustiert, weil kein Publication Bias festgestellt wurde.

Tabelle 97. Phenezin: Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

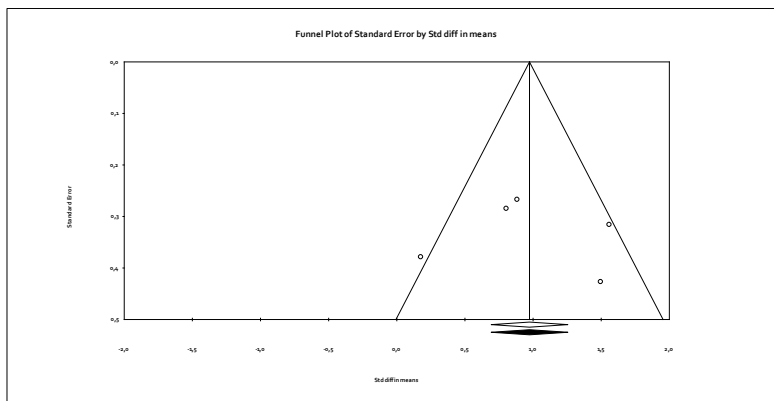
Duval and Tweedie's trim and fill

	Fixed Effects			Random Effects			Q Value	
	Studies Trimmed	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	Point Estimate	Lower Limit		Upper Limit
Observed values		0,97385	0,69242	1,25529	0,98057	0,53085	1,43029	9,77948
Adjusted values	0	0,97385	0,69242	1,25529	0,98057	0,53085	1,43029	9,77948

3.4.17.3.5 Funnel Plot

Die Abbildung 33 zeigt den Funnel Plot für Phenezin. Das Bild zeigt entsprechend der Duval & TweedieTrim and Fill-Methode keine Asymmetrie.

Abbildung 33. Phenezin: Funnel Plot



3.4.18 Pregabalin

3.4.18.1 Treated-vs.-Control-Effektstärke

Die Tabelle 98 zeigt die Treated-vs.-Control-Effektstärken der Studien mit Pregabalin.

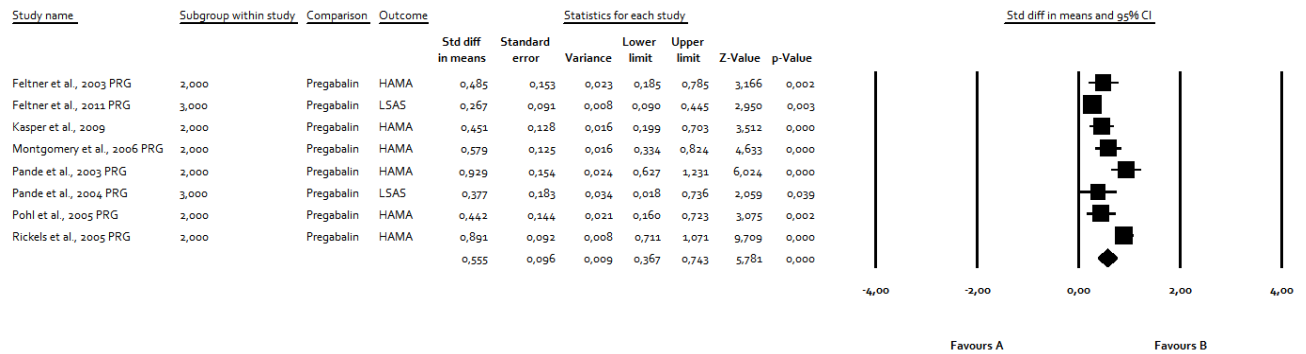
Tabelle 98. Pregabalin: Treated-vs.-Control-Effektstärken

Studie	Angststörung	Medikament	Skala	d	CI low	CI high	p
Feltner et al. 2003 PRG	2	Pregabalin	HAMA	0,485	0,185	0,785	0,002
Feltner et al. 2011 PRG	3	Pregabalin	LSAS	0,267	0,090	0,445	0,003
Kasper et al. 2009	2	Pregabalin	HAMA	0,451	0,199	0,703	0,000
Montgomery et al. 2006 PRG	2	Pregabalin	HAMA	0,579	0,334	0,824	0,000
Pande et al. 2003 PRG	2	Pregabalin	HAMA	0,929	0,627	1,231	0,000
Pande et al. 2004 PRG	3	Pregabalin	LSAS	0,377	0,018	0,736	0,039
Pohl et al. 2005 PRG	2	Pregabalin	HAMA	0,442	0,160	0,723	0,002
Rickels et al. 2005 PRG	2	Pregabalin	HAMA	0,891	0,711	1,071	0,000
Durchschnitt				0,555	0,367	0,743	0,000

3.4.18.1.1 Forest Plot

Die Abbildung 34 zeigt den Forest Plot für Pregabalin. Alle Studien zeigten eine Überlegenheit gegenüber Placebo.

Abbildung 34. Pregabalin vs. Placebo: Forest Plot



3.4.18.2 Heterogenität

Die Studien zeigten eine sehr starke Heterogenität von 78 % (Tabelle 93).

Tabelle 99. Pregabalin: Heterogenität

Studienzahl	d	CI low	CI high	p	Q	df (Q)	P	I ²	Tau ²	SE	Varianz	Tau
8	0,555	0,367	0,743	0,000	31,848	7	0,000	78,021	0,056	0,040	0,002	0,236

3.4.18.3 Publication Bias

3.4.18.3.1 Classical Fail-Safe N

Die Berechnung ergab ein Fail-Safe N von 314 (Anzahl der zusätzlich notwendigen negativen Studien, welche erforderlich wäre, um die Alternativhypothese „Pregabalin wirkt besser als Placebo“ zu widerlegen; Tabelle 100), was nahelegt, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Publication Bias vorliegt.

Tabelle 100. Pregabalin: Classical Fail-Safe N, Orwins Fail-Safe N

Classic fail-safe N

Z-value for observed studies	12.42010
P-value for observed studies	0.00000
Alpha	0.05000
Tails	2.00000
Z for alpha	1.95996
Number of observed studies	8.00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	314.00000

Orwin's fail-safe N

Std diff in means in observed studies	0.55868
Criterion for a 'trivial' std diff in means	0.00000
Mean std diff in means in missing studies	0.00000
Criterion must fall between other values	

3.4.18.3.2 Begg & Mazumdar-Rangkorrelationstest

Begg & Mazumdars Rangkorrelationstest ergab keine signifikante Korrelation zwischen der Effektstärke d und dem SE und somit keinen Hinweis auf Publication Bias (Tabelle 101).

Tabelle 101. Pregabalin: Begg & Mazumdar-Rangkorrelation

Begg and Mazumdar rank correlation	
Kendall's S statistic (P-Q)	0.00000
Kendall's tau without continuity correction	
Tau	0.00000
z-value for tau	0.00000
P-value (1-tailed)	0.50000
P-value (2-tailed)	1.00000
Kendall's tau with continuity correction	
Tau	0.00000
z-value for tau	0.00000
P-value (1-tailed)	0.50000
P-value (2-tailed)	1.00000

3.4.18.3.3 Egger's Regression Intercept

Der Egger-Test war nicht signifikant, also ergab sich kein Hinweis auf einen Publication Bias (Tabelle 102).

Tabelle 102. Pregabalin: Egger's Regression Intercept

Egger's regression intercept

Intercept	-0,36904
Standard error	3,44134
95% lower limit (2-tailed)	-8,78970
95% upper limit (2-tailed)	8,05163
t-value	0,10724
df	6,00000
P-value (1-tailed)	0,45905
P-value (2-tailed)	0,91810

3.4.18.3.4 Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

Würde ein Publication Bias existieren, ergäbe sich ein korrigierter Wert für Cohens d (Vergleich Phenelzin-Placebo). Wie die Tabelle 103 zeigt, wurde der Wert nicht adjustiert, weil kein Publication Bias festgestellt wurde.

Tabelle 103. Pregabalin: Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

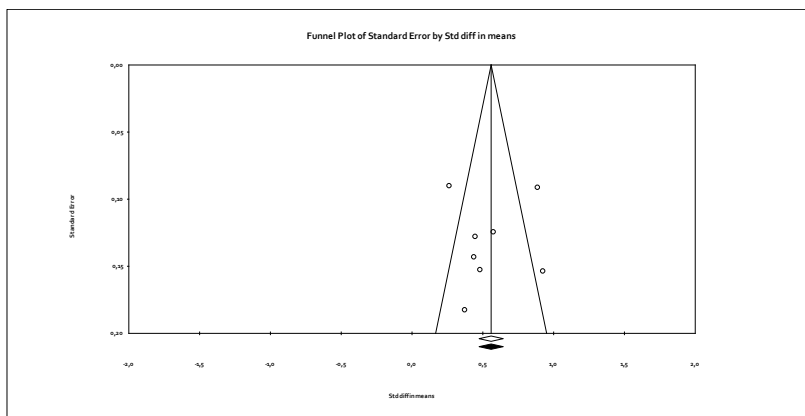
Duval and Tweedie's trim and fill

	Fixed Effects			Random Effects			Q Value	
	Studies Trimmed	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	Point Estimate	Lower Limit		Upper Limit
Observed values		0,55868	0,47342	0,64395	0,55467	0,36661	0,74272	31,84807
Adjusted values	0	0,55868	0,47342	0,64395	0,55467	0,36661	0,74272	31,84807

3.4.18.3.5 Funnel Plot

Die Abbildung 35 zeigt den Funnel Plot für Pregabalin. Das Bild zeigt entsprechend der Duval & Tweedie Trim and Fill-Methode keine Asymmetrie.

Abbildung 35. Pregabalin: Funnel Plot



3.4.19 Quetiapin

3.4.19.1 Treated-vs.-Control-Effektstärke

Die Tabelle 104 zeigt die Treated-vs.-Control-Effektstärken der Studien mit Quetiapin.

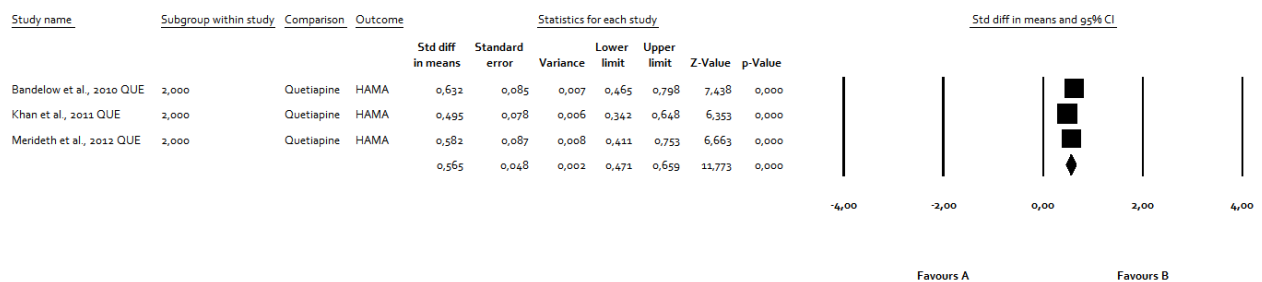
Tabelle 104. Quetiapin: Treated-vs.-Control-Effektstärken

Studie	Angststörung	Medikament	Skala	d	CI low	CI high	p
Bandelow et al. 2010 QUE	2	Quetiapin	HAMA	0,632	0,465	0,798	0,000
Khan et al. 2011 QUE	2	Quetiapin	HAMA	0,495	0,342	0,648	0,000
Merideth et al. 2012 QUE	2	Quetiapin	HAMA	0,582	0,411	0,753	0,000
Durchschnitt				0,565	0,471	0,659	0,000

3.4.19.1.1 Forest Plot

Die Abbildung 36 zeigt den Forest Plot für Quetiapin. Alle Studien zeigten eine Überlegenheit gegenüber Placebo.

Abbildung 36. Quetiapin vs. Placebo: Forest Plot



3.4.19.2 Heterogenität

Die Studien zeigten keine Heterogenität (Tabelle 105).

Tabelle 105. Quetiapin: Heterogenität

Studienzahl	d	CI low	CI high	p	Q	df (Q)	P	I ²	Tau ²	SE	Varianz	Tau
3	0,565	0,471	0,659	0,000	1,455	2	0,483	0,000	0,000	0,007	0,000	0,000

3.4.19.3 Publication Bias

3.4.19.3.1 Classical Fail-Safe N

Die Berechnung ergab ein Fail-Safe N von 106 (Anzahl der zusätzlich notwendigen negativen Studien, welche erforderlich wäre, um die Alternativhypothese „Quetiapin wirkt besser als Placebo“ zu widerlegen; Tabelle 106), was nahelegt, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Publication Bias vorliegt.

Tabelle 106. Quetiapin: Classical Fail-Safe N, Orwins Fail-Safe N

Classic fail-safe N	
Z-value for observed studies	11.80864
P-value for observed studies	0.00000
Alpha	0.05000
Tails	2.00000
Z for alpha	1.95996
Number of observed studies	3.00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	106.00000

Orwin's fail-safe N	
Std diff in means in observed studies	0.56488
Criterion for a 'trivial' std diff in means	0.00000
Mean std diff in means in missing studies	0.00000
Criterion must fall between other values	

3.4.19.3.2 Begg & Mazumdar-Rangkorrelationstest

Begg & Mazumdars Rangkorrelationstest ergab keine signifikante Korrelation zwischen der Effektstärke d und dem SE und somit keinen Hinweis auf Publication Bias (Tabelle 107).

Tabelle 107. Quetiapin: Begg & Mazumdar-Rangkorrelation

Begg and Mazumdar rank correlation	
Kendall's S statistic (P-Q)	1.00000
Kendall's tau without continuity correction	
Tau	0.33333
z-value for tau	0.52223
P-value (1-tailed)	0.30075
P-value (2-tailed)	0.60151
Kendall's tau with continuity correction	
Tau	0.00000
z-value for tau	0.00000
P-value (1-tailed)	0.50000
P-value (2-tailed)	1.00000

3.4.19.3.3 Egger's Regression Intercept

Der Egger-Test war nicht signifikant, also ergab sich kein Hinweis auf einen Publication Bias (Tabelle 108).

Tabelle 108. Quetiapin: Egger's Regression Intercept

Egger's regression intercept

Intercept	11,93683
Standard error	7,82260
95% lower limit (2-tailed)	-87,45873
95% upper limit (2-tailed)	111,33239
t-value	1,52594
df	1,00000
P-value (1-tailed)	0,18466
P-value (2-tailed)	0,36931

3.4.19.3.4 Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

Würde ein Publication Bias existieren, ergäbe sich ein korrigierter Wert für Cohens d (Vergleich Quetiapin-Placebo). Wie die Tabelle 109 zeigt, wurde der Wert nicht adjustiert, weil kein Publication Bias festgestellt wurde.

Tabelle 109. Quetiapin: Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

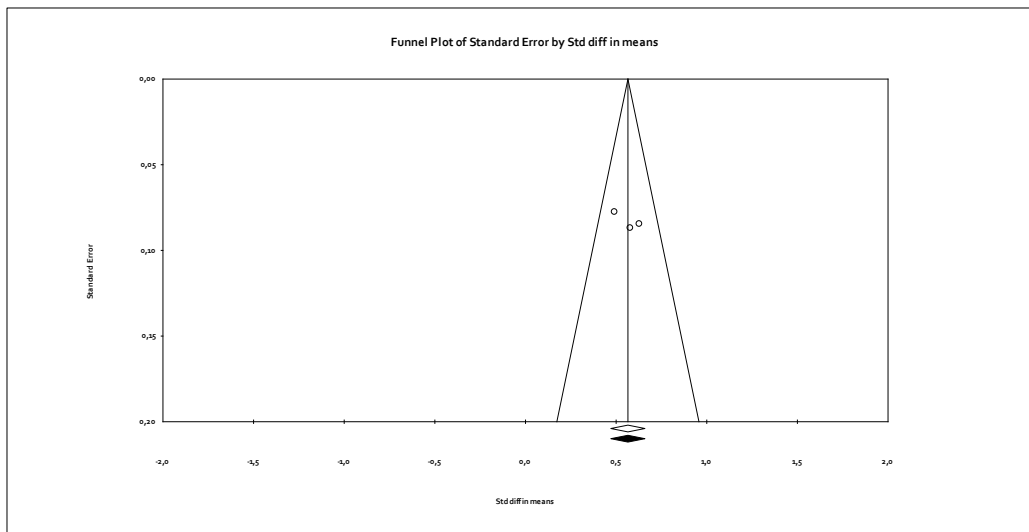
Duval and Tweedie's trim and fill

	Studies Trimmed	Fixed Effects			Random Effects			Q Value
		Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	
Observed values		0,56488	0,47084	0,65892	0,56488	0,47084	0,65892	1,45481
Adjusted values	0	0,56488	0,47084	0,65892	0,56488	0,47084	0,65892	1,45481

3.4.19.3.5 Funnel Plot

Die Abbildung 37 zeigt den Funnel Plot für Quetiapin. Das Bild zeigt entsprechend der Duval & Tweedie Trim and Fill-Methode keine Asymmetrie.

Abbildung 37. Quetiapin: Funnel Plot



3.4.20 Sertralin

3.4.20.1 Treated-vs.-Control-Effektstärke

Die Tabelle 110 zeigt die Treated-vs.-Control-Effektstärken der Studien mit Sertralin.

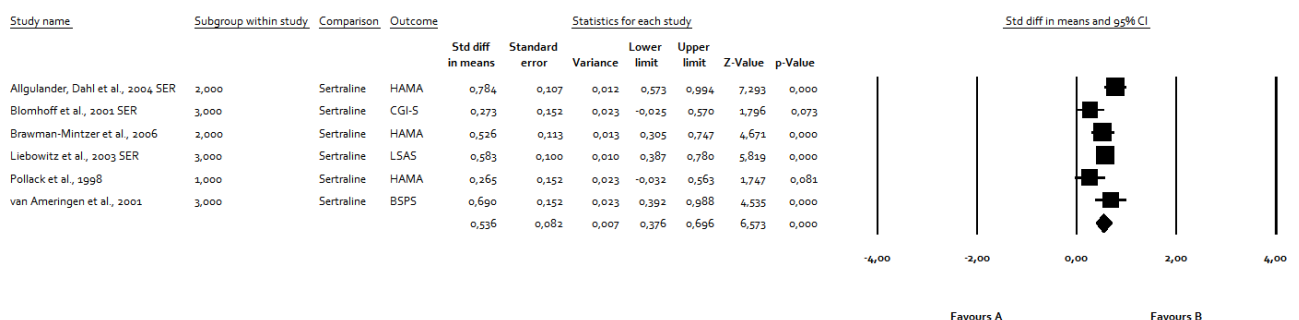
Tabelle 110. Sertralin: Treated-vs.-Control-Effektstärken

Studie	Angststörung	Medikament	Skala	d	CI low	CI high	p
Allgulander et al. 2004 SER	2	Sertralin	HAMA	0,784	0,573	0,994	0,000
Blomhoff et al. 2001 SER	3	Sertralin	CGI-S	0,273	-0,025	0,570	0,073
Brawman-Mintzer et al. 2006	2	Sertralin	HAMA	0,526	0,305	0,747	0,000
Liebowitz et al. 2003 SER	3	Sertralin	LSAS	0,583	0,387	0,780	0,000
Pollack et al. 1998	1	Sertralin	HAMA	0,265	-0,032	0,563	0,081
van Ameringen et al. 2001	3	Sertralin	BSPS	0,690	0,392	0,988	0,000
Durchschnitt				0,536	0,376	0,696	0,000

3.4.20.1.1 Forest Plot

Die Abbildung 38 zeigt den Forest Plot für Sertralin. Alle Studien bis auf zwei zeigten eine Überlegenheit gegenüber Placebo.

Abbildung 38. Sertralin vs. Placebo: Forest Plot



3.4.20.2 Heterogenität

Die Studien zeigten eine starke Heterogenität von 60 % (Tabelle 111).

Tabelle 111. Sertralin: Heterogenität

Studienzahl	d	CI low	CI high	p	Q	df (Q)	P	I ²	Tau ²	SE	Varianz	Tau
6	0,536	0,376	0,696	0,000	12,548	5	0,028	60,153	0,024	0,025	0,001	0,153

3.4.20.3 Publication Bias

3.4.20.3.1 Classical Fail-Safe N

Die Berechnung ergab ein Fail-Safe N von 169 (Anzahl der zusätzlich notwendigen negativen Studien, welche erforderlich wäre, um die Alternativhypothese „Sertralin wirkt besser als Placebo“ zu widerlegen; Tabelle 112), was nahelegt, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Publication Bias vorliegt.

Tabelle 112. Sertralin: Classical Fail-Safe N, Orwins Fail-Safe N

Classic fail-safe N

Z-value for observed studies	10.55767
P-value for observed studies	0.00000
Alpha	0.05000
Tails	2.00000
Z for alpha	1.95996
Number of observed studies	6.00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	169.00000

Orwin's fail-safe N

Std diff in means in observed studies	0.55854
Criterion for a 'trivial' std diff in means	0.00000
Mean std diff in means in missing studies	0.00000
Criterion must fall between other values	

3.4.20.3.2 Begg & Mazumdar-Rangkorrelationstest

Begg & Mazumdars Rangkorrelationstest ergab keine signifikante Korrelation zwischen der Effektstärke d und dem SE und somit keinen Hinweis auf Publication Bias (Tabelle 113).

Tabelle 113. Sertralin: Begg & Mazumdar-Rangkorrelation

Begg and Mazumdar rank correlation	
Kendall's S statistic (P-Q)	-3,00000
Kendall's tau without continuity correction	
Tau	-0,20000
z-value for tau	0,56360
P-value (1-tailed)	0,28651
P-value (2-tailed)	0,57303
Kendall's tau with continuity correction	
Tau	-0,13333
z-value for tau	0,37573
P-value (1-tailed)	0,35356
P-value (2-tailed)	0,70711

3.4.20.3.3 Egger's Regression Intercept

Der Egger-Test war nicht signifikant, also ergab sich kein Hinweis auf einen Publication Bias (Tabelle 114).

Tabelle 114. Sertralin: Egger's Regression Intercept

Egger's regression intercept	
Intercept	-4,73787
Standard error	3,32146
95% lower limit (2-tailed)	-13,95972
95% upper limit (2-tailed)	4,48398
t-value	1,42644
df	4,00000
P-value (1-tailed)	0,11345
P-value (2-tailed)	0,22690

3.4.20.3.4 Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

Würde ein Publication Bias existieren, ergäbe sich ein korrigierter Wert für Cohens d (Vergleich Sertralin-Placebo). Wie die Tabelle 115 zeigt, wurde der Wert nicht adjustiert, weil kein Publication Bias festgestellt wurde.

Tabelle 115. Sertralin: Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

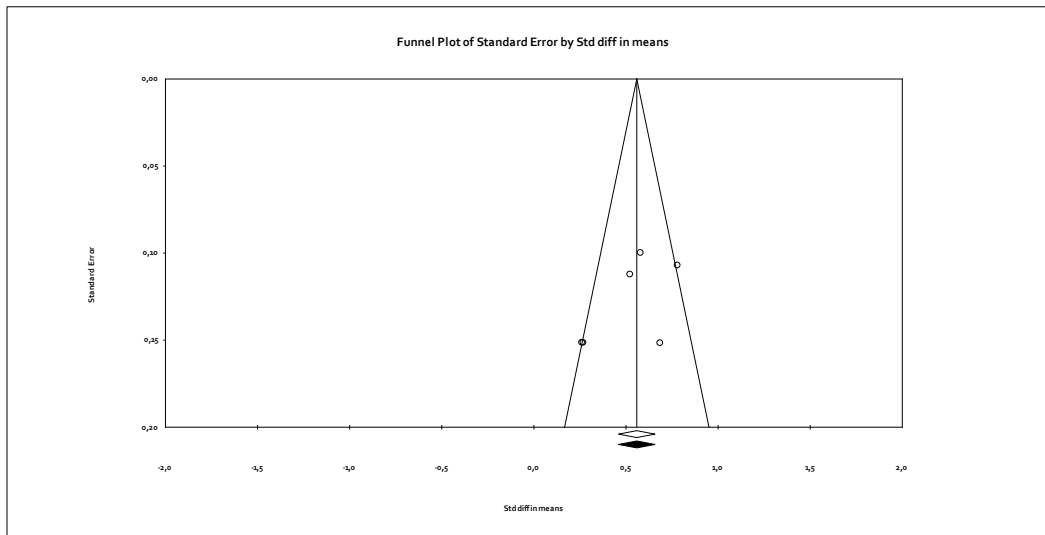
Duval and Tweedie's trim and fill

	Fixed Effects				Random Effects			Q Value
	Studies Trimmed	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	
Observed values		0,55854	0,45990	0,65718	0,53627	0,37636	0,69617	12,54802
Adjusted values	0	0,55854	0,45990	0,65718	0,53627	0,37636	0,69617	12,54802

3.4.20.3.5 Funnel Plot

Die Abbildung 39 zeigt den Funnel Plot für Sertralin. Das Bild zeigt entsprechend der Duval & Tweedie Trim and Fill-Methode keine Asymmetrie.

Abbildung 39. Sertralin: Funnel Plot



3.4.21 Venlafaxin

3.4.21.1 Treated-vs.-Control-Effektstärke

Die Tabelle 116 zeigt die Treated-vs.-Control-Effektstärken der Studien mit Venlafaxin.

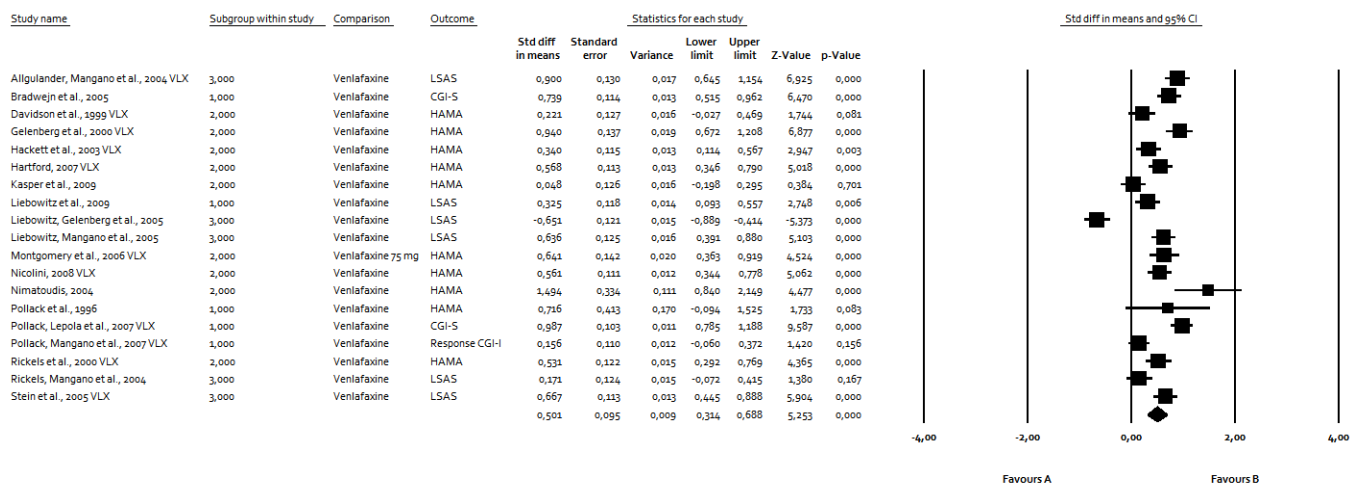
Tabelle 116. Venlafaxin: Treated-vs.-Control-Effektstärken

Studie	Angststörung	Medikament	Skala	d	CI low	CI high	p
Allgulander et al. 2004 VLX	3	Venlafaxin	LSAS	0,900	0,645	1,154	0,000
Bradwejn et al. 2005	1	Venlafaxin	CGI-S	0,739	0,515	0,962	0,000
Davidson et al. 1999 VLX	2	Venlafaxin	HAMA	0,221	-0,027	0,469	0,081
Gelenberg et al. 2000 VLX	2	Venlafaxin	HAMA	0,940	0,672	1,208	0,000
Hackett et al. 2003 VLX	2	Venlafaxin	HAMA	0,340	0,114	0,567	0,003
Hartford 2007 VLX	2	Venlafaxin	HAMA	0,568	0,346	0,790	0,000
Kasper et al. 2009	2	Venlafaxin	HAMA	0,048	-0,198	0,295	0,701
Liebowitz et al. 2009	1	Venlafaxin	LSAS	0,325	0,093	0,557	0,006
Liebowitz et al. 2005	3	Venlafaxin	LSAS	-0,651	-0,889	-0,414	0,000
Liebowitz et al. 2005	3	Venlafaxin	LSAS	0,636	0,391	0,880	0,000
Montgomery et al. 2006 VLX	2	Venlafaxin	HAMA	0,641	0,363	0,919	0,000
		75 mg					
Nicolini 2008 VLX	2	Venlafaxin	HAMA	0,561	0,344	0,778	0,000
Nimatoudis 2004	2	Venlafaxin	HAMA	1,494	0,840	2,149	0,000
Pollack et al. 1996	1	Venlafaxin	HAMA	0,716	-0,094	1,525	0,083
Pollack et al. 2007 VLX	1	Venlafaxin	CGI-S	0,987	0,785	1,188	0,000
Pollack et al. 2007 VLX	1	Venlafaxin	Response CGI-I	0,156	-0,060	0,372	0,156
Rickels et al. 2000 VLX	2	Venlafaxin	HAMA	0,531	0,292	0,769	0,000
Rickels et al. 2004	3	Venlafaxin	LSAS	0,171	-0,072	0,415	0,167
Stein et al. 2005 VLX	3	Venlafaxin	LSAS	0,667	0,445	0,888	0,000
Durchschnitt				0,501	0,314	0,688	0,000

3.4.21.1.1 Forest Plot

Die Abbildung 40 zeigt den Forest Plot für Venlafaxin. Alle bis auf fünf Studien zeigten eine Überlegenheit gegenüber Placebo.

Abbildung 40. Venlafaxin vs. Placebo: Forest Plot



3.4.21.2 Heterogenität

Die Studien zeigten eine sehr starke Heterogenität von 90 % (Tabelle 117).

Tabelle 117. Venlafaxin: Heterogenität

Studienzahl	d	CI low	CI high	p	Q	df (Q)	P	I ²	Tau ²	SE	Varianz	Tau
19	0,501	0,314	0,688	0,000	188,589	18	0,000	90,455	0,150	0,058	0,003	0,388

3.4.21.3 Publication Bias

3.4.21.3.1 Classical Fail-Safe N

Die Berechnung ergab ein Fail-Safe N von 1305 (Anzahl der zusätzlich notwendigen negativen Studien, welche erforderlich wäre, um die Alternativhypothese „Venlafaxin wirkt besser als Placebo“ zu widerlegen; Tabelle 118), was nahelegt, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Publication Bias vorliegt.

Tabelle 118. Venlafaxin: Classical Fail-Safe N, Orwins Fail-Safe N

Classic fail-safe N

Z-value for observed studies	16,35631
P-value for observed studies	0,00000
Alpha	0,05000
Tails	2,00000
Z for alpha	1,95996
Number of observed studies	19,00000
Number of missing studies that would bring p-value to > alpha	1305,00000

Orwin's fail-safe N

Std diff in means in observed studies	0,47040
Criterion for a 'trivial' std diff in means	0,00000
Mean std diff in means in missing studies	0,00000
Criterion must fall between other values	

3.4.21.3.2 Begg & Mazumdar-Rangkorrelationstest

Begg & Mazumdars Rangkorrelationstest ergab keine signifikante Korrelation zwischen der Effektstärke d und dem SE und somit keinen Hinweis auf Publication Bias (Tabelle 119).

Tabelle 119. Venlafaxin: Begg & Mazumdar-Rangkorrelation

Begg and Mazumdar rank correlation	
Kendall's S statistic (P-Q)	7,00000
Kendall's tau without continuity correction	
Tau	0,04094
z-value for tau	0,24490
P-value (1-tailed)	0,40327
P-value (2-tailed)	0,80653
Kendall's tau with continuity correction	
Tau	0,03509
z-value for tau	0,20991
P-value (1-tailed)	0,41687
P-value (2-tailed)	0,83374

3.4.21.3.3 Egger's Regression Intercept

Der Egger-Test war nicht signifikant, also ergab sich kein Hinweis auf einen Publication Bias (Tabelle 120).

Tabelle 120. Venlafaxin: Egger's Regression Intercept

Egger's regression intercept	
Intercept	1,97842
Standard error	3,27232
95% lower limit (2-tailed)	-4,92558
95% upper limit (2-tailed)	8,88242
t-value	0,60459
df	17,00000
P-value (1-tailed)	0,27672
P-value (2-tailed)	0,55343

3.4.21.3.4 Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

Es wurde ein Publication Bias festgestellt (s. Funnel Plot). Der Wert für Cohens d wurde von 0,50 auf 0,33 verringert (Tabelle 121).

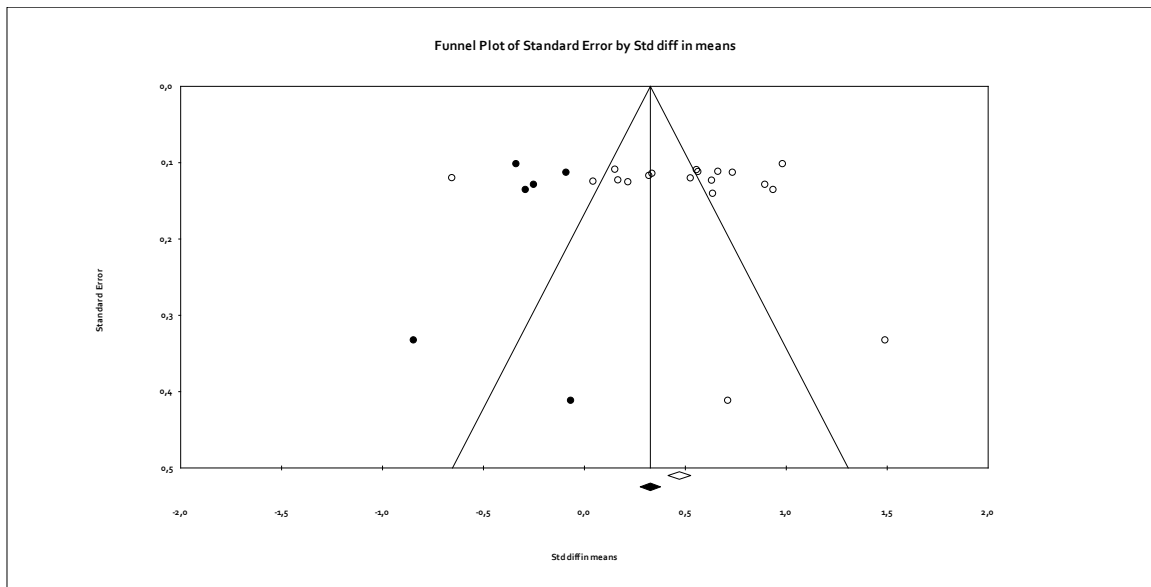
Tabelle 121. Venlafaxin: Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode

Duval and Tweedie's trim and fill								
		Fixed Effects			Random Effects			Q Value
	Studies Trimmed	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	Point Estimate	Lower Limit	Upper Limit	
Observed values		0,47040	0,41397	0,52683	0,50071	0,31388	0,68754	188,58880
Adjusted values	6	0,32659	0,27607	0,37711	0,32519	0,13523	0,51515	320,43582

3.4.21.3.5 Funnel Plot

Die Abbildung 41 zeigt den Funnel Plot für Venlafaxin. Das Bild zeigt entsprechend der Duval & Tweedie Trim and Fill-Methode eine Asymmetrie. Die schwarzen Punkte sind fiktive Studien, die hinzugefügt wurden, um die Asymmetrie auszugleichen. Der schwarze Diamond entspricht dem adjustierten Wert aus Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode.

Abbildung 41. Venlafaxin: Funnel Plot



Zusammenfassend ergab sich lediglich in der Duval & Tweedie-Methode ein signifikanter Hinweis auf Publication Bias.

3.5 Prae-Post-Vergleich

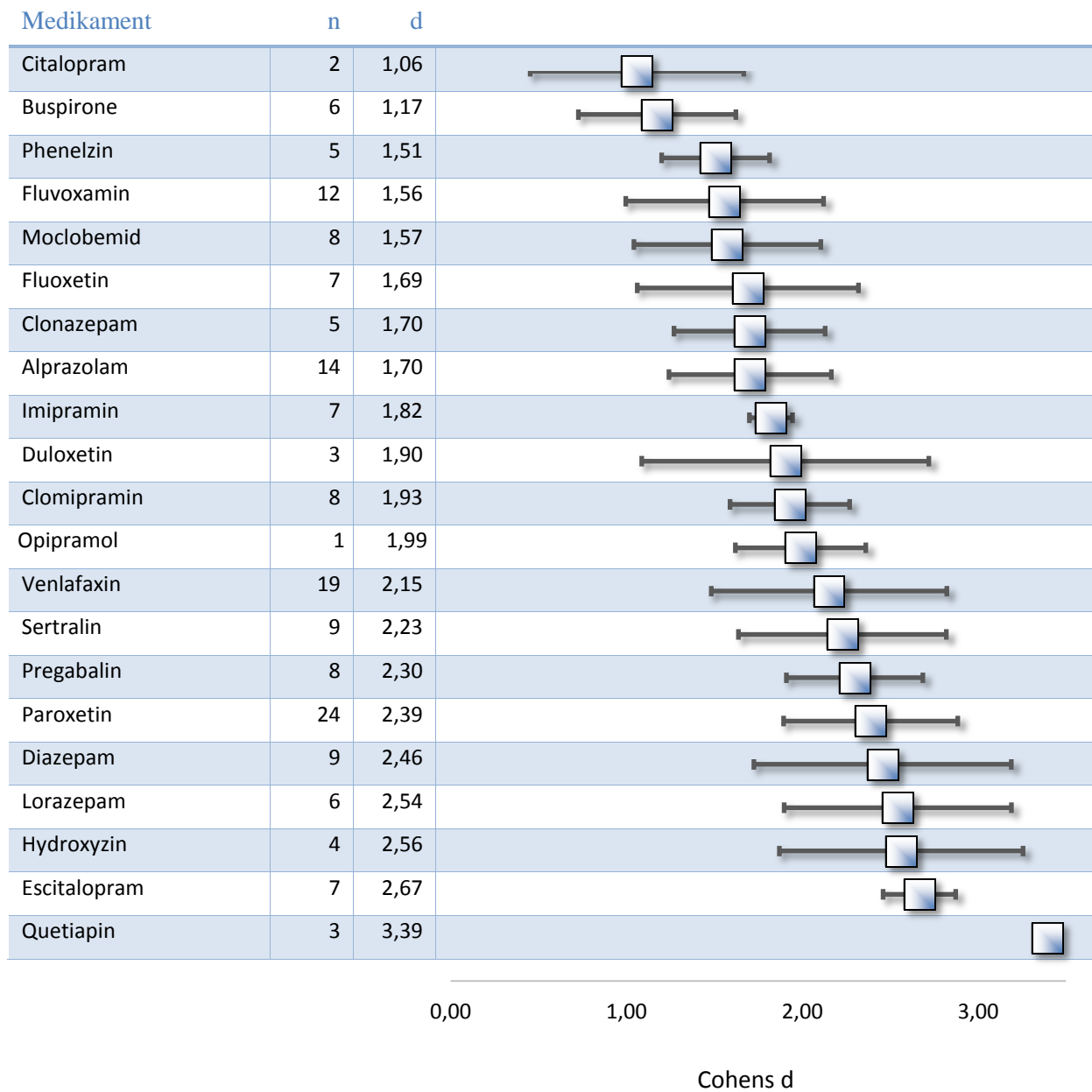
In der Abbildung 42 werden die für alle drei Angststörungen gepoolten Prae-Post- (Vorher-Nachher-) Effektstärken aller Medikamente graphisch in Form von Forest Plots dargestellt. In der Graphik wird zudem die Anzahl der Primärstudien für jedes untersuchte Medikament angegeben, wobei für einige Medikamente wie zum Beispiel Opipramol, Citalopram, Duloxetin und Quetiapin nur relativ wenige Primärstudien verfügbar waren. Konnten zu einem Medikament nur drei oder weniger Primärstudien untersucht werden, so ist das Ergebnis der Metaanalyse als nicht sehr reliabel anzusehen. Wie sich in der Graphik zeigt, konnte die höchste Prae-Post-Effektstärke für Quetiapin gefolgt von dem SSRI Escitalopram und dem Antihistaminikum Hydroxyzin berechnet werden.

Da aus der Untersuchung der zahlreichen Medikamente sehr viele mögliche Wirksamkeitsvergleiche (bzw. Hypothesen) resultieren und sich durch multiples Testen in derselben Stichprobe bzw. an dem-

selben Datensatz die Alpha-Fehler-Wahrscheinlichkeit (Fehler 1. Art) erhöhen würde (sog. Alphafehler-Kumulierung), wurde auf die Durchführung von Signifikanztests verzichtet.

Wenn sich die Konfidenzintervalle der berechneten Prae-Post-Effektstärken zweier Medikamente nicht überlappen, kann ein signifikanter Wirksamkeitsunterschied beider Medikamente angenommen werden, wobei dies dann allerdings angesichts der zahlreichen möglichen Vergleiche nur explorativ und nicht konfirmativ zu werten ist.

Abbildung 42. Forest Plot: Prae-Post-Effektstärken. n = Anzahl der Studien, d = Cohens d



3.6 Aufschlüsselung nach den einzelnen Angststörungen

In der Tabelle 122 sind die Prae-Post-Effektstärken der Medikamente nochmals separat für jede einzelne Angststörungen aufgeführt. Durch die geringere Zahl der Studien pro Angststörung sind die Ergebnisse noch weniger reliabel. In der Gesamtbetrachtung fällt eine hohe Heterogenität der Effektstärken des einzelnen Medikaments zu den unterschiedlichen Angststörungen auf. Beispielsweise wurde zu den Benzodiazepinen für die Panikstörung eine Effektstärke von $d = 1,36$, für die generalisierte Angststörung von $d = 2,71$ und für die soziale Phobie von $d = 1,19$ berechnet. Aufgrund von Multiplizitätsproblemen (mehrere simultane Tests an demselben Datenmaterial) wurde auf die Durchführung von Signifikanztests verzichtet.

Tabelle 122. Prae-Post-Effektstärken aller untersuchten Medikamente und Aufschlüsselung nach den einzelnen Angststörungen (Cohens d)

Medikament	Alle Angststörungen			Panikstörung			Generalisierte Angststörung			Soziale Phobie		
	n	d	CI	n	d	CI	n	d	CI	n	d	CI
Benzodiazepine	39	2.14	1.85–2.43	14	1.36	1.05–1.67	22	2.71	2.45–2.97	3	1.19	0.58–1.80
Alprazolam	14	1.70	1.27–2.13	8	1.18	0.76–1.60	5	2.62	2.02–3.23	1	1.23	0.36–2.11
Bromazepam	2	2.86	2.21–3.52				2	2.86	2.21–3.52			
Clobazam	1	1.59	1.03–2.15				1	1.59	1.03–2.15			
Clonazepam	5	1.77	1.09–2.47	3	2.61	1.17–4.04				2	1.17	0.28–2.06
Delorazepam	1	3.54	2.60–4.48				1	3.54	2.60–4.48			
Diazepam	9	2.46	1.96–2.95	2	1.43	0.90–1.96	7	2.74	2.30–3.19			
Lorazepam	7	2.53	1.86–3.20	1	0.95	0.41–1.49	6	2.87	2.39–3.37			
Buspiron	6	1.17	0.57–1.78	2	0.82	0.13–1.50	4	1.33	0.51–2.15			
Hydroxyzin	4	2.56	1.92–3.21				4	2.56	1.92–3.21			
Moclobemid	8	1.57	1.01–2.14	2	2.23	-0.81–5.27				6	1.51	0.87–2.16
Opipramol	1	1.99	1.65–2.33				1	1.99	1.65–2.33			
Phenelzin	5	1.51	1.06–1.95							5	1.51	1.06–1.95
Pregabalin	8	2.30	1.71–2.89				6	2.66	2.14–3.18	2	1.22	1.04–1.40
Quetiapin	3	3.39	3.19–3.60				3	3.39	3.19–3.60			
SNRIs	23	2.25	1.94–2.57	5	2.43	1.54–3.31	13	2.47	2.09–2.84	5	1.50	1.00–2.01
Duloxetin	3	1.95	1.69–2.20				3	1.95	1.69–2.20			
Venlafaxin	20	2.32	1.94–2.70	5	2.43	1.54–3.31	10	2.70	2.17–3.22	5	1.50	1.00–2.01
SSRIs	61	2.09	1.85–2.32	25*	1.59	1.32–1.86	14	3.48	3.17–3.78	22	1.70	1.50–1.90
Citalopram	2	1.06	0.41–1.71	2	1.06	0.41–1.71						
Escitalopram	7	2.67	1.97–3.36	1	0.89	0.63–1.15	4	3.31	2.70–3.91	2	2.26	1.83–2.69
Fluoxetin	7	1.69	1.16–2.22	4	2.27	1.10–3.43				3	1.30	0.64–1.96
Fluvoxamin	12	1.53	1.24–1.83	6	1.26	0.79–1.74				6	1.77	1.41–2.13
Paroxetin	23	2.42	2.03–2.82	8	2.16	1.56–2.77	7	3.46	3.23–3.69	8	1.62	1.32–1.92
Sertralin	9	2.23	1.56–2.90	3	1.53	0.34–2.72	3	3.59	2.20–4.98	3	1.66	1.29–2.03
TZAs	14	1.84	1.45–2.25	13	1.70	1.33–2.06	1	4.17	3.15–5.19			
Clomipramin	7	1.85	1.10–2.60	7	1.85	1.10–2.60						
Imipramin	7	1.82	1.36–2.28	6	1.57	1.25–1.90	1	4.17	3.15–5.19			
Pillenplacebo	110	1.30	1.16–1.45	35	1.04	0.80–1.28	39	1.85	1.61–2.09	36	0.96	0.79–1.14

n: Zahl der Studienarme, d: Cohens d, CI: Konfidenzintervall

*Eine Studie verwendete verschiedene SSRIs (van Apeldoorn et al. 2008)

3.7 Allegiance-Effekte

Mögliche Allegiance-Effekte wurden für 50,8% von insgesamt 185 Studienarmen angenommen. In 1,3% der Fälle war nicht bestimmbar, ob ein Allegiance-Effekt vorlag. Die durchschnittliche Effektstärke der Studien mit angenommenem Allegiance-Effekt (2.00 [Konfidenzintervall 1.81–2.19]) unterschied sich nicht signifikant von der ohne solche Effekte (2.01 [Konfidenzintervall 1.82–2.20]).

3.8 Studiendauer

Die durchschnittliche Dauer aller untersuchten Studien betrug $9,2 \pm 4,4$ Wochen.

4 Diskussion

Eine Metaanalyse, die alle verfügbaren Medikamentenstudien zur Behandlung der drei klinisch relevanten Angststörungen (GAD, PDA, SAD) zusammenfasst, wurde bisher noch nicht durchgeführt. Eine ältere Untersuchung von Hidalgo führte einen Treated-vs.-Control-Effektstärkenvergleich beispielsweise lediglich für die GAD durch (Hidalgo et al. 2007). Die höchsten Effektstärken im Placebovergleich erreichten in dieser Untersuchung Pregabalin und Antihistaminika. Eine weitere Metaanalyse von Fedoroff und Taylor beschränkte sich auf Studien zur sozialen Phobie und berechnete lediglich Prae-Post-Effektstärken (Fedoroff und Taylor 2001), wobei Benzodiazepine und SSRIs in dieser Untersuchung der Kontrollgruppe signifikant überlegen und gleich wirksam waren. Ebenso konnte eine Metaanalyse von Mitte et al., welche wiederum ausschließlich Primärstudien zur GAD untersuchte, in allen Symptomkategorien eine Überlegenheit von Pharmakotherapie gegenüber Placebo nachweisen (Mitte et al. 2005). Allerdings wurde in dieser Metaanalyse auch die Wirksamkeit von Medikamenten untersucht, die nie zugelassen wurden, wie z. B. Gepiron, Abecarnil und Lesopitron. In einer weiteren sich lediglich auf die Panikstörung beschränkenden Metaanalyse von Mitte waren ebenfalls alle untersuchten Medikamente Placebobedingungen überlegen, jedoch konnte keine signifikante Überlegenheit einer bestimmten Medikamentenklasse nachgewiesen werden (Mitte 2005a). Wie die meisten Metaanalysen verzichtete auch diese Untersuchung auf die Berechnung von Prae-Post-Effektstärken. Es erschien daher sinnvoll, eine umfassende Metaanalyse, die nicht nur Treated-vs.-Control-, sondern auch Prae-Post-Effektstärken berechnet und alle drei klinisch relevanten Angststörungen (GAD, PDA, SAD) sowie alle derzeit verfügbaren Medikamente untersucht, durchzuführen.

Alle bisherigen Metaanalysen, welche die Wirksamkeit von Psychopharmaka bei Angststörungen untersuchten, zeigten eine hohe statistische Heterogenität der Primärstudien, d. h., dass Studien, die die Wirksamkeit des gleichen Medikamentes untersuchten, trotz ähnlicher Einschlusskriterien (zum Beispiel konsekutive Patienten mit einer generalisierten Angststörung, 18–65 Jahre) sehr unterschiedliche Effektstärken berechneten. Durch den Einschluss einer möglichst hohen Anzahl an Primärstudien in eine Metaanalyse kann der Einfluss der Heterogenität auf das Ergebnis verringert und somit die Reliabilität erhöht werden. Demzufolge wurden, um die Reliabilität zu erhöhen, in der vorliegenden Arbeit die drei Angststörungen (GAD, PDA, SAD) zunächst nicht getrennt voneinander, sondern zusammengefasst betrachtet bzw. „gepoolt“. Der Gedanke hinter diesem Vorgehen ist, dass die einzelnen Angststörungen erhebliche Symptomüberschneidungen aufweisen (Jacobi et al. 2014a). Zudem gibt es bisher keinen empirisch erbrachten Nachweis dafür, dass bestimmte Medika-

mente ausschließlich bei einer Angststörung, nicht aber bei den anderen Angststörungen wirken (Bandelow et al. 2008a). Demgemäß konnte auch in der vorliegenden Metaanalyse eine signifikante Wirksamkeit von Alprazolam, Venlafaxin, Escitalopram, Paroxetin und Sertralin in der Behandlung aller drei Angststörungen nachgewiesen werden. Möglicherweise würde sich ebenso für die anderen Medikamente ein positiver Wirksamkeitsnachweis in der Behandlung noch weiterer Angststörungen ergeben, wären sie hierfür untersucht worden.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich mit Ausnahme von Citalopram, Moclobemid und Opipramol die Wirksamkeit aller Medikamente signifikant von der eines Pillenplacebos unterschied. Citalopram, Moclobemid und Opipramol sind allerdings Medikamente, welche aufgrund von Studien, die eben genau einen signifikanten Unterschied zu Placebo zeigen konnten, bereits zugelassen wurden (Tabelle 4). Dieser Widerspruch löst sich auf, wenn berücksichtigt wird, dass in die vorliegende Metaanalyse nicht alle vorhandenen Studien eingeschlossen werden konnten, wie beispielsweise solche Studien, die Graphiken zur Darstellung ihres Ergebnisses verwendeten, und dass die Bewertung des Ergebnisses in den Primärstudien mitunter anhand anderer Skalen erfolgte als in der vorliegenden Metaanalyse. Es wurden also nicht generell das primäre Effizienzmaß der jeweiligen Studie, sondern im Interesse der Vereinheitlichung die entsprechenden Skalenwerte der HAMA oder LSAS in der Metaanalyse zugrundegelegt. Demzufolge konnte also die Untersuchung eines Medikaments unter Verwendung einer anderen Skala, dem primären Effizienzmaß, einen signifikanten Unterschied zu Placebobedingungen erbringen, welcher sich jedoch nicht immer auch unter Verwendung der HAMA oder der LSAS zeigte. Der Widerspruch, dass nicht signifikant getestete Medikamente dennoch zugelassen sind, kann weiterhin dadurch entkräftet werden, dass nach Zulassung eines Medikaments möglicherweise noch weitere Studien publiziert wurden, die ihrerseits keine Überlegenheit des Medikaments gegenüber Placebobedingungen zeigen konnten. Zudem wurden die verschiedenen Medikamente auch unabhängig von ihrem Zulassungsstatus für die jeweiligen Angststörungen untersucht. Aus der Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit ein Medikament keinen signifikanten Unterschied zu Placebobedingungen zeigen konnte, darf also nicht geschlossen werden, dass dieses Medikament nicht wirksam ist.

Ein weiteres Problem der vorliegenden Metaanalyse bestand darin, dass sich die Wirksamkeit der Pillenplacebos über die Jahre vermehrt hat, ohne dass die genauen Gründe hierfür bekannt sind (s. Seite 38), wobei dies ein auch aus der Behandlung von Depressionen bereits bekanntes Phänomen ist (Rief et al. 2009). Während also beispielsweise ein Medikament, dessen Wirksamkeit 1983 untersucht wurde, gegen eine Placebowirkung von lediglich $d = 0,83$ bestehen musste, musste ein Medikament, dessen Wirksamkeit 2013 untersucht wurde, gegen eine Placebowirkung von immerhin

$d = 2,0$ bestehen. Für die Zunahme der Placebo-Effektstärke könnten möglicherweise folgende Gründe in Frage kommen: 1. Eine deutliche Zunahme der aufzuwendenden Bürokratie während der Durchführung klinischer Studien in den letzten Jahrzehnten hat, dadurch dass die untersuchenden Ärzte deutlich mehr Zeit mit ihren Patienten verbringen müssen, einen unspezifischen „Psychotherapie-Effekt“ zur Folge. 2. Ein in der Bevölkerung zunehmend zu verzeichnendes Vertrauen in die Wirksamkeit von Medikamenten führt zu gestiegenen Erwartungseffekten. So hat möglicherweise die Tatsache, dass vor der Einführung von kontrollierten Studien Medikamente im Handel waren, deren Wirkung nicht über die eines Placebo hinaus ging, dazu geführt, dass Patienten früher ein geringeres Vertrauen in Medikamente hatten. 3. Es kann auch spekuliert werden, dass früher in den Medikamentenstudien die Placebobedingungen leichter enttarnt werden konnten, da die früher untersuchten, alten Medikamente wie Benzodiazepine und Trizyklika deutlicher spürbare Nebenwirkungen hatten als heutige Medikamente, wie z. B. die SSRIs. Die Berechnung von Prae-Post- anstelle von Treated-vs.-Control-Effektstärken trägt der Tatsache, dass die Placebo-Effektstärken in den letzten Jahrzehnten zugenommen haben, Rechnung. Zudem hat die Angabe von Prae-Post-Effektstärken den Vorteil, dass sie das eigentliche Therapieziel des Patienten, nämlich einen möglichst großen Vorher-Nachher-Unterschied zu erreichen, eindeutiger abbilden. Weiterhin erlaubt die Bestimmung von Prae-Post-Effektstärken, dass auch Studien in die Metaanalyse eingeschlossen werden können, die keine Placebobedingungen, sondern einen Vergleich mit einem anderen Medikament oder einer anderen Behandlungsform wie z. B. Psychotherapie enthalten. Durch dieses Vorgehen kann die Anzahl der in die Metaanalyse eingeschlossenen Primärstudien weiter erhöht werden.

In der vorliegenden Metaanalyse konnten die höchsten Prae-Post-Effektstärken für Benzodiazepine (z. B. Delorazepam: $d = 3,54$; Bromazepam: $d = 2,86$; Lorazepam: $d = 2,53$), Quetiapin ($d = 3,39$), Escitalopram ($d = 2,67$) und Hydroxyzin ($d = 2,56$) berechnet werden (Tabelle 122), wobei in die Berechnung dieser Effektstärken zum Teil nur sehr wenige Primärstudien eingingen. Die höchsten Treated-vs.-Control-Effektstärken (ohne Anpassung der Effektstärken bei angenommenem Publication Bias durch Duval & Tweedies Fill and Trim-Methode) zeigten Phenelzin ($d = 0,98$), Lorazepam und Clomipramin ($d = 0,87$) sowie Hydroxyzin ($d = 0,79$) (Tabelle 8). Es fällt somit auf, dass vorwiegend Medikamente mit sedierender Wirkung hohe Effektstärken erzielen konnten, wobei eine Ausnahme hierfür u. a. Escitalopram darstellte. Eine mögliche Interpretation dieses Ergebnisses ist, dass Patienten die sedierenden Nebenwirkungen der Medikamente als erleichternd erleben. Darüber hinaus sollte kritisch diskutiert werden, dass die verwendeten Messskalen, wie beispielsweise die HAMA, viele Items (z. B. Unruhe und Schlafstörungen) abfragen, die durch eben solche sedierenden Eigen-

schaften eines Medikamentes zwar einen niedrigeren Punktwert erreichen, jedoch die negativen Folgen einer Sedierung auf die Lebensqualität der Patienten unberücksichtigt lassen.

In der Medikamentengruppenbetrachtung konnte für die SNRIs ($d = 2,25$) eine etwas höhere Prae-Post-Effektstärke als für die SSRIs ($d = 2,09$) berechnet werden (Abbildung 42).

Im Prae-Post-Vergleich erzielte Escitalopram deutlich höhere Effektstärken als Citalopram. Citalopram ist ein Razemat, also ein Stoffgemisch bestehend aus einem rechts- und einem linksdrehenden Enantiomer in äquimolarer Menge. Escitalopram hingegen ist ein enantiomerenreiner Arzneistoff und besteht ausschließlich aus dem linksdrehenden Enantiomer (S-Citalopram). Es wurde in der Vergangenheit kontrovers diskutiert, ob die Herstellung des linksdrehenden Enantiomers nur ein Versuch des Herstellers darstellte, nach Ablauf des Patentschutzes von Citalopram ein „Pseudopreparat“ auf den Markt zu bringen, welches sich jedoch letztendlich nur unwesentlich vom Vorgänger unterschied. Allerdings konnte bereits im Rahmen kontrollierter Studien gezeigt werden, dass Escitalopram tatsächlich signifikant wirksamer war als Citalopram (Stahl et al. 2003) – ein Ergebnis, das auch durch die vorliegende Metaanalyse untermauert werden konnte.

Bei einigen Medikamenten, wie z. B. Phenelzin, zeigte sich eine hohe Diskrepanz zwischen der berechneten Prae-Post- und Treated-vs.-Control-Effektstärke. Dieser Umstand kann damit begründet werden, dass insbesondere die Medikamente, für die hohe Treated-vs.-Control-Effektstärken berechnet werden konnten, nicht selten in früheren Jahren, als die Placebo-Effektstärken noch vergleichsweise gering waren, untersucht worden sind.

Alle Studienergebnisse wurden mit Hilfe verschiedener Methoden auf das Vorliegen eines Publication Bias analysiert. Die Analyse nach der Fail-Safe N-Methode legte für keines der untersuchten Medikamente einen Publication Bias nahe. Nach der Duval & Tweedie Trim and Fill-Methode konnte wiederum für folgende Medikamente ein Publication Bias, der zu einer entsprechenden Korrektur des Treated-vs.-Control-Effekts führte, vermutet werden: Alprazolam, Clomipramin, Clonazepam, Diazepam, Fluvoxamin, Hydroxyzin, Paroxetin und Venlafaxin. Allerdings hatte in keinem Fall der nach Duval & Tweedies Trim and Fill-Methode korrigierte Effekt zur Folge, dass die Annahme einer vormals berechneten signifikanten Überlegenheit des Medikamentes gegenüber Placebo wieder verworfen werden musste.

In der vorliegenden Arbeit konnten erhebliche Wirksamkeitsunterschiede zwischen den einzelnen Medikamenten, die in der Therapie von Angststörungen zum Einsatz kommen, gezeigt werden. In der Therapie von Angststörungen sollten einerseits Medikamente bevorzugt zum Einsatz kommen, die in

Arbeiten wie der vorliegenden eine hohe Effektstärke erzielen konnten. Allerdings sollte andererseits bei der Wahl des geeigneten Medikaments für einen individuellen Patienten nicht nur die Effektstärke eine Rolle spielen, sondern ebenso potentielle Arzneimittelnebenwirkungen. So führen trizyklische Antidepressiva in der Regel zu stärkeren Nebenwirkungen als SSRIs oder SNRIs (Amore et al. 1999; Bakish et al. 1996; Bakker et al. 1999; Bystritsky et al. 1994; Lecrubier und Judge 1997; Lepola et al. 1998; Wade et al. 1997). Ebenso wurde Quetiapin zur Behandlung der GAD in Deutschland nicht zugelassen, da die Behörden (EMA, European Medicines Agency) Bedenken hinsichtlich eines metabolischen Syndroms (u. a. Gewichtszunahme), das durch Quetiapin ausgelöst werden kann, hatten. Da für die Therapie von Angststörungen gut wirksame und weniger nebenwirkungsbehaftete Alternativpräparate wie SSRIs und SNRIs zur Verfügung stehen, ist Quetiapin nur in wenigen Ländern zur Behandlung der GAD zugelassen.

Auch Pregabalin, welches in der vorliegenden Metaanalyse ebenfalls relativ hohe Effektstärken erzielte, führt nicht selten zu Nebenwirkungen wie Sedierung und Schwindel. Zudem gibt es Fallberichte, die über eine Einnahme von Pregabalin in Überdosen bei polytoxikomanen Patienten berichten, ebenso wurde von Entzugserscheinungen einiger Patienten nach Absetzen von Pregabalin berichtet (Gahr et al. 2013). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob diese Absetz- respektive Entzugssymptome stärker als bei anderen Medikamenten, wie z. B. den SSRIs, SNRIs oder trizyklischen Antidepressiva, ausgeprägt sind (Baldwin et al. 2013).

Vor der Wahl des Medikaments ist folglich sorgfältig zwischen Nutzen und Risiken bzw. Nebenwirkungen abzuwägen. Insbesondere wird empfohlen, aufgrund ihres bestehenden Abhängigkeitspotentials Medikamente wie die Benzodiazepine nicht routinemäßig zu verordnen.

4.1 Limitationen

Die vorliegende Metaanalyse unterliegt wie die meisten Metaanalysen methodischen Einschränkungen.

- Im Unterschied zu den Treated-vs.-Control-Effektstärken geht in die Berechnung der Pre-Post-Effektstärken nicht nur die reine Medikamenten-Wirkung mit ein, sondern auch unspezifische Effekte (Placebo-Wirkung, Regression zum Mittelwert, Spontanheilung), was bei der Beurteilung der Ergebnisse mitberücksichtigt werden muss.
- Die in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien wurden in der Regel von pharmazeutischen Firmen finanziert. Es wird allgemein angenommen, dass die Ergebnisse industriegesponser-

ter Studien zumeist positiver ausfallen als die Ergebnisse nicht gesponserter Studien. Zudem werden negative Studien vom Hersteller oftmals nicht publiziert, was einen Publication Bias zur Folge hat. In der vorliegenden Arbeit wurde zwar darauf verzichtet, die nicht publizierten negativen Studien in die metaanalytische Berechnung mit einzubeziehen (s. u.), jedoch fanden zahlreiche Studien Eingang in die Metaanalyse, bei denen ein älteres, nicht vom studien-sponsernden Hersteller vertriebenes Präparat als Referenzpräparat fungierte. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die durchschnittliche Effektstärke der Studienarme mit angenommenem Allegiance-Effekt sich nicht signifikant von der ohne solche Effekte unterschied; d. h. die Effektstärken der Medikamente, deren Studien vom Hersteller gesponsert wurden, erwiesen sich im Mittel als nicht besser als die Effektstärken der Medikamente, die lediglich als Referenzpräparat fungierten und von einem anderen, konkurrierenden Hersteller vertrieben wurden. So wurde beispielsweise Paroxetin in einigen Studien als Referenzpräparat verwendet, in anderen wurde die Studie vom Hersteller von Paroxetin gesponsert. Die Hypothese, dass Pharmafirmen generell die Wirksamkeit ihrer Präparate zu positiv darstellen, konnte somit in der vorliegenden Arbeit entkräftet werden.

- Da die Tests auf eine Funnel Plot-Asymmetrie einen Publication Bias detektieren, der durch das Nichtpublizieren kleiner negativer Studien bedingt ist (weil die Zeitschriften solche Arbeiten nicht annehmen oder die Autoren selber von einer Veröffentlichung absehen), können sie nicht verhindern, dass Publication Biases übersehen werden, die dadurch entstehen, dass Firmen auch große Studien nicht publizieren (Sterne et al. 2000). So konnte für Depressionsstudien gezeigt werden, dass Herstellerfirmen oftmals große Studien, die in klinischen Studienregistern angemeldet waren, nicht publizierten (Kirsch et al. 2008; Turner et al. 2008).
- Es wurde nicht versucht, durch Überprüfung von Studienregistern unpublizierte Studien zu finden. Da jedoch in die vorliegende Metaanalyse Studien bereits ab dem Jahr 1983 eingeschlossen wurden und Studienregister, die eine zwingende Anmeldung aller Studien vorsehen, erst in den letzten Jahren eingeführt wurden, bestand ohnehin nur für einen relativ kleinen Zeitraum die Möglichkeit, Studienregister zu überprüfen.
- Eine weitere Limitation stellt dar, dass einige Studien, denen nicht alle für die Metaanalyse notwendigen Angaben entnommen werden konnten, nicht mit in die Arbeit eingeschlossen wurden. Dies hat eine Verringerung der Repräsentativität der Analyse zur Folge.

5 Schlussfolgerung

Die vorliegende Metaanalyse konnte zeigen, dass sich die in der Therapie von Angststörungen zum Einsatz kommenden Medikamente hinsichtlich ihrer Wirksamkeit erheblich voneinander unterscheiden. Mit Hilfe der Ergebnisse der Metaanalyse kann für jeden Patienten individuell – unter Berücksichtigung von potentiellen Nebenwirkungen und Kontraindikationen – jeweils das Medikament, das die Symptome der Angsterkrankung am wirkungsvollsten bekämpft, ausgewählt werden. Durch eine geeignete Auswahl kann die Lebensqualität der an einer Angststörung leidenden Patienten deutlich verbessert werden, wobei es zu berücksichtigen gilt, dass Angsterkrankungen nicht nur medikamentös, sondern auch psychotherapeutisch behandelt werden können und die Kombination aus medikamentöser- und Psychotherapie das Therapieergebnis noch weiter verbessern kann (Bandelow et al. 2011).

6 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine Metaanalyse der Daten aller verfügbaren Studien ($n = 109$) zur medikamentösen Behandlung der drei für den Kliniker wesentlichen Angststörungen (PDA, GAD, SAD) durchgeführt. In die Metaanalyse wurden 187 Studienarme sowie die Daten von insgesamt 28785 Patienten eingeschlossen. Eine vergleichbare Metaanalyse, die alle drei Angststörungen zusammengefasst untersucht hat, wurde in dieser Form bisher nicht durchgeführt, wobei neben der zusammengefassten Analyse im Weiteren auch eine separate Betrachtung jeder einzelnen Angststörung erfolgte.

Während im Rahmen aller bisher durchgeführten Metaanalysen zumeist lediglich Treated-vs.-Control-Effektstärken berechnet wurden, wurden in der vorliegenden Arbeit darüberhinaus auch Prae-Post-Effektstärken bestimmt. Dies ermöglicht einen besseren Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Medikamente.

Es ergab sich folgendes: Die in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien zeigten trotz ähnlicher Ein- und Ausschlusskriterien sowie oftmaliger Verwendung gleicher Skalen eine hohe bis sehr hohe Heterogenität. Alle Medikamente bis auf Citalopram, Moclobemid und Opipramol zeigten einen signifikanten Unterschied zu Placebo. Die höchsten unadjustierten Treated-vs.-Control-Effektstärken konnten für Phenelzin ($d = 0,98$), Lorazepam und Clomipramin ($d = 0,87$) sowie Hydroxyzin ($d = 0,79$) berechnet werden.

Die höchsten Prae-Post-Effektstärken wurden für Benzodiazepine (z. B. Delorazepam: $d = 3,54$; Bromazepam: $d = 2,86$; Lorazepam: $d = 2,53$), Quetiapin ($d = 3,39$), Escitalopram ($d = 2,67$) und Hydroxyzin ($d = 2,56$) berechnet, wobei in die Berechnung dieser Effektstärken zum Teil nur sehr wenige Primärstudien eingingen, so dass diese Ergebnisse als weniger reliabel zu werten sind. Bei Betrachtung der einzelnen Stoffgruppen erreichten die SNRIs mit $d = 2,25$ die höchste Prae-Post-Effektstärke, gefolgt von den Benzodiazepinen ($d = 2,14$) und den SSRIs ($d = 2,09$).

Bei der Wahl eines Arzneimittels sollte auf ein angemessenes Verhältnis seines Nutzens zu seinen Risiken (Nebenwirkungen) geachtet werden. Viele der Medikamente, für die in der vorliegenden Arbeit relativ hohe Effektstärken berechnet werden konnten, weisen ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil als beispielsweise SNRIs und SSRIs auf. Vor allem wird aufgrund des bestehenden Abhängigkeitspotentials nicht empfohlen, Benzodiazepine routinemäßig zu verordnen. Ebenso führen trizyklische Antidepressiva häufiger zu Nebenwirkungen als SSRIs (Bandelow et al. 2008a).

Weiterhin konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die Effektstärken der Pillenplacebos zwischen 1983 und 2013 stark anstiegen.

Die Studien wurden mit Hilfe verschiedener Methoden zur Detektion eines Publication Bias analysiert. Hierbei ergaben sich zwar für mehrere Medikamente Hinweise auf das Vorliegen eines Publication Bias, dies hatte jedoch nicht zur Folge, dass die Annahme einer vormals berechneten signifikanten Überlegenheit des Medikamentes gegenüber Placebo wieder verworfen werden musste.

Für 50,8% von insgesamt 187 Studienarmen wurden Allegiance-Effekte angenommen. Die durchschnittliche Effektstärke der Studien mit angenommenem Allegiance-Effekt unterschied sich jedoch nicht signifikant von der ohne solche Effekte.

Klinisch tätige Ärzte können sich an den Ergebnissen der Metaanalyse orientieren, um – unter Berücksichtigung von potentiellen Nebenwirkungen und Kontraindikationen – für ihre Patienten das Präparat mit dem günstigsten Nutzen-Risiko-Verhältnis auszuwählen.

7 Anhang

7.1 Abkürzungen

Tabelle 123. Abkürzungen

5-HT	5-Hydroxy-Tryptamin (= Serotonin)
BAI	Beck Anxiety Inventory
BSPS	Brief Social Phobia Scale
BZ	Benzodiazepin
CAS	Clinical Anxiety Scale
CBT	Cognitive-Behavioural Therapy = kognitive Verhaltenstherapie
CGI	Clinical Global Impression
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement Scale
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity Scale
CI	95%-Konfidenzintervall
CYP	Cytochrom-P-450
DSM	Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders
EMA	European Medicines Agency
FQ-SAD	Fear Questionnaire–Social Phobia
GABA	Gamma-Hydroxy-Buttersäure
GAD	Generalised anxiety disorder = Generalisierte Angststörung
HAMA	Hamilton Rating Scale for Anxiety
ICD	International Classification of Diseases
ITT	Intention to treat
LOCF	Last observation carried forward
LSAS	Liebowitz Social Anxiety Scale
MAO	Monoaminoxidase
ns	nicht signifikant
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PAS	Panik- und Agoraphobie-Skala
PDA	Panikstörung/Agoraphobie
PDSS	Panic Disorder Severity Scale
PGI	Patients' Global Impression
PSWQ	Penn State Worry Questionnaire
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RIMA	Reversible inhibitor of monoamine oxidase A = reversibler Monoaminoxidase-A-Hemmer
SAD	Soziale Phobie
SAD-S	Social Avoidance and Distress-Skala
SD	Standardabweichung
SE	Standardschätzfehler
SIAS	Social Interaction Anxiety Scale
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNRIs	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SPS	Social Phobia Scale
SSRIs	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
vs.	versus
ZNS	zentrales Nervensystem

7.2 Tabellarische Übersicht der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien

Tabelle 124. In die Metaanalyse eingeschlossene Studien. Nr. = Nummer Studienarm; Störung: PDA = Panikstörung/Agoraphobie; GAD = generalisierte Angststörung; SAD = soziale Phobie; d = Cohens d (prae-post); N = post-Stichprobengröße; Dauer = Studiendauer in Wochen; ITT = intent-to-treat-Analyse. Andere Abkürzungen: **Tabelle 123.**

Nr.	Quelle/Studie	Störung	Behandlung	Gruppe	Skala	d	N	Dauer/ Woche	ITT
1.	Allgulander 1999	SAD	Paroxetine	SSRIs	LSAS	1.517	44	13	yes
2.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	0.391	48	13	yes
3.	Allgulander et al. 2004b	GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	1.695	189	12	yes
4.		GAD	Sertraline	SSRIs	HAMA	2.478	184	12	yes
5.	Allgulander et al. 2004a	SAD	Paroxetine	SSRIs	LSAS	1.884	128	12	yes
6.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	1.017	132	12	yes
7.		SAD	Venlafaxine	SNRIs	LSAS	1.916	129	12	yes
8.	Asakura et al. 2007	SAD	Fluvoxamine	SSRIs	LSAS	1.592	176	10	yes
9.		SAD	Pill Placebo	SSRIs	LSAS	1.152	89	10	yes
10.	Asnis et al. 2001	PDA	Fluvoxamine	SSRIs	Panic Disorder severity	1.531	87	8	yes
11.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	Panic Disorder severity	0.919	92	8	yes
12.	Bakker et al. 1999	PDA	CBT	CBT	HAMA	1.084	35	12	yes
13.		PDA	Clomipramine	TCAs	HAMA	1.189	32	12	yes
14.		PDA	Paroxetine	SSRIs	HAMA	1.750	32	12	yes
15.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	0.627	35	12	yes
16.	Baldwin et al. 1999	SAD	Paroxetine	SSRIs	LSAS	1.336	139	12	yes
17.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	0.709	151	12	yes
18.	Baldwin et al. 2006	GAD	Escitalopram	SSRIs	HAMA	3.588	403	12	yes
19.		GAD	Paroxetine	SSRIs	HAMA	3.336	139	12	yes
20.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	3.220	139	12	yes
21.	Ball et al. 2005	GAD	Paroxetine	SSRIs	HAMA	4.056	25	8	yes
22.		GAD	Sertraline	SSRIs	HAMA	4.080	28	8	yes

Nr.	Quelle/Studie	Störung	Behandlung	Gruppe	Skala	d	N	Dauer/ Woche	ITT
23.	Ballenger et al. 1988	PDA	Alprazolam	Benzodiazepines	N panic attacks	0.574	247	3	yes
24.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	N panic attacks	0.267	234	3	yes
25.	Ballenger et al. 1998	PDA	Paroxetine	SSRIs	HAMA	1.147	209	10	yes
26.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	0.901	69	10	yes
27.	Bandelow et al. 2004	PDA	Paroxetine	SSRIs	HAMA	2.030	81	12	yes
28.		PDA	Sertraline	SSRIs	HAMA	2.061	85	12	yes
29.	Bandelow et al. 2010	GAD	Paroxetine	SSRIs	HAMA	3.438	214	8	yes
30.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	2.926	217	8	yes
31.		GAD	Quetiapine	Quetiapine	HAMA	3.558	435	8	yes
32.	Barlow et al. 2000	PDA	CBT	CBT	PDSS	1.269	56	13	yes
33.		PDA	CBT + Imipramine	CBT + Drug	PDSS	1.828	47	13	yes
34.		PDA	CBT + Pill Placebo	CBT + Pill Placebo	PDSS	1.399	45	13	yes
35.		PDA	Imipramine	TCAs	PDSS	1.549	51	13	yes
36.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	PDSS	0.634	14	13	yes
37.	Beauclair et al. 1994	PDA	Clonazepam	Benzodiazepines	CGI-S	5.875	12	4	yes
38.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	CGI-S	0.750	8	4	yes
39.	Bielski et al. 2005	GAD	Escitalopram	SSRIs	HAMA	4.315	60	24	yes
40.		GAD	Paroxetine	SSRIs	HAMA	3.694	61	24	yes
41.	Black et al. 1993	PDA	CBT	CBT	Clinical Anxiety Scale	1.012	25	8	yes
42.		PDA	Fluvoxamine	SSRIs	Clinical Anxiety Scale	2.285	25	8	yes
43.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	Clinical Anxiety Scale	0.987	25	8	yes
44.	Blanco et al. 2010	SAD	CBT Group + Phenelzine	CBT + Drug	LSAS	1.592	32	12	yes
45.		SAD	CBT Group	CBT Group	LSAS	0.575	34	12	yes
46.		SAD	Phenelzine	Phenelzine	LSAS	1.288	35	12	yes
47.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	0.505	27	12	yes
48.	Blomhoff et al. 2001	SAD	Exposure	CBT	CGI-S	1.000	91	24	yes
49.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	CGI-S	1.000	88	24	yes
50.		SAD	Sertraline	SSRIs	CGI-S	1.273	87	24	yes
51.		SAD	Sertraline + Exposure	CBT + Drug	CGI-S	1.413	88	24	yes
52.	Boyer und Feighner 1993	GAD	Diazepam	Benzodiazepines	HAMA	2.345	47	4	no

Nr.	Quelle/Studie	Störung	Behandlung	Gruppe	Skala	d	N	Dauer/ Woche	ITT
53.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	1.318	42	4	no
54.	Bradwejn et al. 2005	PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	CGI-S	2.914	168	10	yes
55.		PDA	Venlafaxine	SNRIs	CGI-S	3.653	160	10	yes
56.	Brawman-Mintzer et al. 2006	GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	3.762	162	10	yes
57.		GAD	Sertraline	SSRIs	HAMA	4.288	164	10	yes
58.	Broocks et al. 1998	PDA	Clomipramine	TCAs	HAMA	1.929	15	10	yes
59.		PDA	Exercise	Exercise	HAMA	1.777	16	10	yes
60.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	0.262	15	10	yes
61.	Bystritsky et al. 1994	PDA	Desipramine	TCAs	HAMA	1.227	10	10	no
62.		PDA	Fluoxetine	SSRIs	HAMA	2.301	11	10	no
63.	Caillard et al. 1999	PDA	Clomipramine	TCAs	HAMA	4.102	107	8	yes
64.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	3.240	51	8	yes
65.	Castillo et al. 1987	GAD	Alprazolam	Benzodiazepines	HAMA	1.860	31	8	yes
66.		GAD	Clobazam	Benzodiazepines	HAMA	1.589	32	8	yes
67.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	1.473	33	8	yes
68.	Clark et al. 1994	PDA	Applied Relaxation	Relaxation	Panic/Anxiety composite score	1.557	20	12	yes
69.		PDA	CBT	CBT	Panic/anxiety composite score	2.470	20	12	yes
70.		PDA	Imipramine	TCAs	Panic/anxiety composite score	2.216	20	12	yes
71.	Clark et al. 2003	SAD	CBT	CBT	LSAS	1.830	20	16	yes
72.		SAD	Fluoxetine	SSRIs	LSAS	0.812	19	16	yes
73.		SAD	Pill Placebo + Self Exposure	Pill Placebo	LSAS	0.665	20	16	yes
74.	CNCPS 1992	PDA	Alprazolam	Benzodiazepines	HAMA	1.608	386	8	yes
75.		PDA	Imipramine	TCAs	HAMA	1.712	391	8	yes
76.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	1.505	391	8	yes
77.	Cottraux et al. 1995	PDA	CBT + Buspirone	CBT + Drug	PPGA Agoraphobia	1.659	21	16	yes
78.		PDA	CBT + Pill Placebo	CBT + Pill Placebo	PPGA Agoraphobia	1.903	27	16	yes
79.	Crits-Christoph et al. 2011	GAD	CBT + Drug	CBT + Drug	HAMA	7.299	17	24	no
80.		GAD	Venlafaxine	SNRIs	HAMA	7.675	24	24	no
81.	Cutler et al. 1993	GAD	Lorazepam	Benzodiazepines	HAMA	2.465	82	4	yes
82.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	2.079	76	4	yes

Nr.	Quelle/Studie	Störung	Behandlung	Gruppe	Skala	d	N	Dauer/ Woche	ITT
83.	Darcis et al. 1995	GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	1.462	56	5	no
84.		GAD	Hydroxyzine	Hydroxyzine	HAMA	2.726	54	5	no
85.	Davidson et al. 1993	SAD	Clonazepam	Benzodiazepines	LSAS	1.621	39	10	yes
86.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	0.637	36	10	yes
87.	Davidson et al. 1999	GAD	Buspirone	Buspirone	HAMA	0.834	93	8	yes
88.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	0.704	98	8	yes
89.		GAD	Venlafaxine	SNRIs	HAMA	0.924	174	8	yes
90.	Davidson et al. 2004b	GAD	Escitalopram	SSRIs	HAMA	2.539	154	8	yes
91.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	1.663	153	8	yes
92.	Davidson et al. 2004c	SAD	CBT + Fluoxetine	CBT + Drug	BSPS	1.808	59	14	yes
93.		SAD	CBT + Pill Placebo	CBT + Pill Placebo	BSPS	1.767	59	14	yes
94.		SAD	CBT Group	CBT Group	BSPS	1.921	60	14	yes
95.		SAD	Fluoxetine	SSRIs	BSPS	1.818	57	14	yes
96.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	BSPS	1.095	60	14	yes
97.	Davidson et al. 2004a	SAD	Fluvoxamine	SSRIs	LSAS	1.476	139	12	yes
98.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	0.713	140	12	yes
99.	de Beurs et al. 1995	PDA	Exposure alone	CBT	Agoraphobic composite	1.545	18	12	yes
100.		PDA	Fluvoxamine + Exposure	CBT + Drug	Agoraphobic composite	2.667	19	12	yes
101.		PDA	Pill Placebo + Exposure	CBT + Pill Placebo	Agoraphobic composite	1.230	19	12	yes
102.		PDA	Panic Management + Exposure	CBT	Agoraphobic composite	1.261	20	12	yes
103.	den Boer und Westenberg 1990	PDA	Fluvoxamine	SSRIs	FQ agoraphobia	1.713	20	8	no
104.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	FQ agoraphobia	0.135	19	8	no
105.	Dunner et al. 1986	PDA	Alprazolam	Benzodiazepines	HAMA	1.317	13	7	no
106.		PDA	Diazepam	Benzodiazepines	HAMA	1.329	13	7	no
107.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	1.179	14	7	no
108.	Elie und Lamontagne 1984	GAD	Alprazolam	Benzodiazepines	HAMA	4.157	24	4	no
109.		GAD	Diazepam	Benzodiazepines	HAMA	4.377	24	4	no
110.	Enkelmann 1991	GAD	Alprazolam	Benzodiazepines	PGI	2.547	28	6	no
111.		GAD	Buspirone	Buspirone	PGI	2.017	20	6	no
112.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	PGI	0.628	10	6	no

Nr.	Quelle/Studie	Störung	Behandlung	Gruppe	Skala	d	N	Dauer/ Woche	ITT
113.	Fahy et al. 1992	PDA	CBT + Clomipramine	CBT + Drug	HAMA	2.605	18	6	no
114.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	1.695	24	6	no
115.	Feltner et al. 2003	GAD	Lorazepam	Benzodiazepines	HAMA	2.704	64	4	yes
116.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	2.885	66	4	yes
117.		GAD	Pregabalin	Pregabalin	HAMA	2.786	130	4	yes
118.	Feltner et al. 2011	SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	0.962	82	11	yes
119.		SAD	Pregabalin	Pregabalin	LSAS	1.229	246	11	yes
120.	Ferreri et al. 1994	GAD	Hydroxyzine	Hydroxyzine	HAMA	1.682	41	4	no
121.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	0.954	41	4	no
122.	Fontaine et al. 1983	GAD	Bromazepam	Benzodiazepines	HAMA	2.907	16	4	no
123.		GAD	Diazepam	Benzodiazepines	HAMA	2.558	16	4	no
124.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	0.581	16	4	no
125.	Fontaine et al. 1986	GAD	Bromazepam	Benzodiazepines	HAMA	2.829	20	4	yes
126.		GAD	Lorazepam	Benzodiazepines	HAMA	2.481	20	4	yes
127.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	1.318	20	4	yes
128.	Gelenberg et al. 2000	GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	1.740	123	28	yes
129.		GAD	Venlafaxine	SNRIs	HAMA	2.680	115	28	yes
130.	Gelernter et al. 1991	SAD	Alprazolam	Benzodiazepines	SAD	1.232	12	12	yes
131.		SAD	CBT Group	CBT Group	SAD	0.752	17	12	yes
132.		SAD	Phenelzine	Phenelzine	SAD	1.035	13	12	yes
133.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	SAD	0.863	15	12	yes
134.	Hackett et al. 2003	GAD	Diazepam	Benzodiazepines	HAMA	2.868	89	8	yes
135.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	2.267	97	8	yes
136.		GAD	Venlafaxine	SNRIs	HAMA	2.608	345	8	yes
137.	Hartford et al. 2007	GAD	Duloxetine	SNRIs	HAMA	2.087	162	10	yes
138.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	1.626	161	10	yes
139.		GAD	Venlafaxine	SNRIs	HAMA	2.194	164	10	yes
140.	Heimberg et al. 1998	SAD	CBT Group	CBT Group	LSAS anxiety subscale	0.427	28	12	yes
141.		SAD	Phenelzine	Phenelzine	LSAS anxiety subscale	1.228	26	12	yes
142.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS anxiety subscale	0.448	27	12	yes

Nr.	Quelle/Studie	Störung	Behandlung	Gruppe	Skala	d	N	Dauer/ Woche	ITT
143.		SAD	Psychological Placebo	Psychological Placebo	LSAS anxiety subscale	0.008	26	12	yes
144.	IMCTGMSP 1997	SAD	Moclobemide	Moclobemide	LSAS	1.123	384	12	yes
145.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	0.811	194	12	yes
146.	Kasper et al. 2005	SAD	Escitalopram	SSRIs	LSAS	2.033	181	12	yes
147.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	1.603	177	12	yes
148.	Kasper et al. 2009	GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	1.884	128	8	yes
149.		GAD	Pregabalin	Pregabalin	HAMA	2.335	121	8	yes
150.		GAD	Venlafaxine	SNRIs	HAMA	1.932	125	8	yes
151.	Khan et al. 2011	GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	2.958	225	8	yes
152.		GAD	Quetiapine	Quetiapine	HAMA	3.439	669	8	yes
153.	Klosko et al. 1990	PDA	Alprazolam	Benzodiazepines	HAMA	0.921	16	15	yes
154.		PDA	CBT	CBT	HAMA	1.296	15	15	yes
155.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	0.727	11	15	yes
156.		PDA	Waitlist	Waitlist	HAMA	0.327	15	15	yes
157.	Knijnenk et al. 2008	SAD	Clonazepam	Benzodiazepines	LSAS	0.709	28	12	no
158.	Kobak et al. 2002	SAD	Fluoxetine	SSRIs	LSAS	1.138	15	8	yes
159.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	1.176	15	8	yes
160.	Koponen et al. 2007	GAD	Duloxetine	SNRIs	HAMA	1.719	338	9	yes
161.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	1.139	175	9	yes
162.	Krüger und Dahl 1999	PDA	Clomipramine	TCAs	HAMA	0.943	53	8	yes
163.		PDA	Moclobemide	Moclobemide	HAMA	0.770	50	8	yes
164.	Lader und Scotto 1998	GAD	Buspirone	Buspirone	HAMA	2.091	82	4	yes
165.		GAD	Hydroxyzine	Hydroxyzine	HAMA	2.566	81	4	yes
166.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	1.711	82	4	yes
167.	Lader et al. 2004	SAD	Escitalopram	SSRIs	LSAS	2.473	354	24	yes
168.		SAD	Paroxetine	SSRIs	LSAS	2.413	124	24	yes
169.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	1.972	116	24	yes

Nr.	Quelle/Studie	Störung	Behandlung	Gruppe	Skala	d	N	Dauer/ Woche	ITT
170.	Lecrubier et al. 1997	PDA	Clomipramine	TCAs	Response HAMA	3.056	121	12	no
171.		PDA	Paroxetine	SSRIs	Response HAMA	3.139	119	12	no
172.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	Response HAMA	2.701	122	12	no
173.	Lepola et al. 2004	SAD	Paroxetine	SSRIs	LSAS	1.297	185	12	yes
174.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	0.752	184	12	yes
175.	Liebowitz et al. 1988	SAD	Phenelzine	Phenelzine	CGI-S	1.700	14	4	no
176.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	CGI-S	0.200	14	4	no
177.	Liebowitz et al. 1992	SAD	Phenelzine	Phenelzine	LSAS	1.080	25	4	0
178.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	0.218	26	4	Blank
179.	Liebowitz et al. 2002	SAD	Paroxetine	SSRIs	LSAS	1.180	175	12	yes
180.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	0.655	67	12	yes
181.	Liebowitz et al. 2003	SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	1.361	204	12	yes
182.		SAD	Sertraline	SSRIs	LSAS	1.945	211	12	yes
183.	Liebowitz et al. 2009	PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	PDSS	1.453	150	10	yes
184.		PDA	Venlafaxine	SNRIs	PDSS	1.798	140	10	yes
185.	Liebowitz et al. 2005a	SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	1.129	146	12	yes
186.		SAD	Paroxetine	SSRIs	LSAS	1.994	142	12	yes
187.		SAD	Venlafaxine	SNRIs	LSAS	1.780	141	12	yes
188.	Liebowitz et al. 2005b	SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	0.921	138	12	yes
189.		SAD	Venlafaxine	SNRIs	LSAS	1.556	133	12	yes
190.	Lindsay et al. 1987	SAD	Benzodiazepines	Benzodiazepines	GHQ	2.437	10	4	no
191.		SAD	CBT	CBT	GHQ	3.866	10	4	no
192.		SAD	Anxiety Management	Psychological Placebo	GHQ	2.941	10	4	no
193.		SAD	Waitlist	Waitlist	GHQ	0.420	10	4	no
194.	Llorca et al. 2002	GAD	Hydroxyzine	Hydroxyzine	HAMA	3.260	96	12	yes
195.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	2.529	100	12	yes
196.	Loerch et al. 1999	PDA	CBT + Pill Placebo	CBT + Pill Placebo	FQ	1.720	13	8	yes
197.		PDA	Moclobemide + Clinical Management	Moclobemide	FQ	0.571	9	8	yes
198.		PDA	Moclobemide + CBT	CBT + Drug	FQ	1.273	11	8	yes
199.		PDA	Pill Placebo + Clinical Management	Pill Placebo + Psychological Placebo	FQ	0.829	9	8	yes

Nr.	Quelle/Studie	Störung	Behandlung	Gruppe	Skala	d	N	Dauer/ Woche	ITT
200.	Londborg et al. 1998	PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	N Panic attacks	0.558	31	12	yes
201.		PDA	Sertraline	SSRIs	N Panic attacks	0.402	83	12	yes
202.	Lydiard et al. 1992	PDA	Alprazolam	Benzodiazepines	Panic frequency	0.520	61	6	yes
203.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	Panic frequency	0.271	33	6	yes
204.	Marks et al. 1993	PDA	Pill Placebo + Exposure	CBT + Pill Placebo	N panic attacks	0.828	30	8	no
205.		PDA	Pill Placebo + Relaxation	Pill Placebo + Relaxation	N panic attacks	0.558	31	8	no
206.		PDA	Alprazolam + Exposure	CBT + Drug	N panic attacks	0.732	34	8	no
207.	Mavissakalian und Michelson 1986	PDA	Exposure + Pill Placebo	CBT	Zung Anxiety Scale	1.101	16	12	no
208.		PDA	Imipramine + Psychological Placebo	TCAs	Zung Anxiety Scale	1.619	16	12	no
209.		PDA	Imipramine + Exposure	CBT + Drug	Zung Anxiety Scale	1.683	13	12	no
210.		PDA	Pill Placebo + Psychological Placebo	Pill Placebo + Psychological Placebo	Zung Anxiety Scale	0.734	11	12	no
211.	Merideth et al. 2012	GAD	Escitalopram	SSRIs	HAMA	2.974	203	8	yes
212.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	2.598	203	8	yes
213.		GAD	Quetiapine	Quetiapine	HAMA	3.180	413	8	yes
214.	Michelson et al. 1998	PDA	Fluoxetine	SSRIs	HAMA	1.087	153	10	yes
215.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	0.725	74	10	yes
216.	Möller et al. 2001	GAD	Alprazolam	Benzodiazepines	HAMA	2.086	102	4	yes
217.		GAD	Opipramol	TCAs	HAMA	1.990	100	4	yes
218.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	1.786	105	4	yes
219.	Montgomery et al. 2006	GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	2.398	100	6	yes
220.		GAD	Pregabalin	Pregabalin	HAMA	2.977	198	6	yes
221.		GAD	Venlafaxine	SNRIs	HAMA	3.039	110	6	yes
222.	Moroz und Rosenbaum 1999	PDA	Clonazepam	Benzodiazepines	HAMA	1.284	222	6	yes
223.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	0.778	216	6	yes
224.	Nair et al. 1996	PDA	Fluvoxamine	SSRIs	CAS	1.126	50	8	yes
225.		PDA	Imipramine	TCAs	CAS	1.818	48	8	yes
226.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	CAS	0.922	50	8	yes
227.	Nicolini et al. 2009	GAD	Duloxetine	SNRIs	HAMA	2.069	242	10	yes
228.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	1.535	170	10	yes
229.		GAD	Venlafaxine	SNRIs	HAMA	2.096	169	10	yes

Nr.	Quelle/Studie	Störung	Behandlung	Gruppe	Skala	d	N	Dauer/ Woche	ITT
230.	Nimatoudis et al. 2004	GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	1.921	22	8	yes
231.		GAD	Venlafaxine	SNRIs	HAMA	3.416	24	8	yes
232.	Noyes et al. 1984	PDA	Diazepam	Benzodiazepines	HAMA	1.495	21	2	no
233.	Oehrberg et al. 1995	PDA	Paroxetine	SSRIs	Response HAMA	3.545	60	12	yes
234.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	Response HAMA	2.607	60	12	yes
235.	Oosterbaan et al. 2001	SAD	CBT	CBT	LSAS anxiety subscale	0.882	24	15	yes
236.		SAD	Moclobemide	Moclobemide	LSAS anxiety subscale	0.390	24	15	yes
237.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS anxiety subscale	0.752	19	15	yes
238.	Pande et al. 2003	GAD	Lorazepam	Benzodiazepines	HAMA	3.768	68	4	yes
239.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	2.107	69	4	yes
240.		GAD	Pregabalin	Pregabalin	HAMA	3.035	139	4	yes
241.	Pande et al. 2004	SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	0.826	46	10	yes
242.		SAD	Pregabalin	Pregabalin	LSAS	1.203	89	10	yes
243.	Petracca et al. 1990	GAD	Buspirone	Buspirone	HAMA	2.633	15	8	no
244.		GAD	Lorazepam	Benzodiazepines	HAMA	1.814	18	8	no
245.	Pohl et al. 2005	GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	1.240	61	6	yes
246.		GAD	Pregabalin	Pregabalin	HAMA	1.704	185	6	yes
247.	Pollack et al. 1996	PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	-0.007	12	8	yes
248.		PDA	Venlafaxine	SNRIs	HAMA	0.709	13	8	yes
249.	Pollack et al. 1998	PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	1.871	87	10	yes
250.		PDA	Sertraline	SSRIs	HAMA	2.136	88	10	yes
251.	Pollack et al. 2001	GAD	Paroxetine	SSRIs	HAMA	3.090	161	8	yes
252.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	2.488	163	8	yes
253.	Pollack et al. 2007b	PDA	Paroxetine	SSRIs	CGI-S	3.086	166	12	yes
254.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	CGI-S	2.026	156	12	yes
255.		PDA	Venlafaxine	SNRIs	CGI-S	3.013	317	12	yes
256.	Pollack et al. 2007a	PDA	Paroxetine	SNRIs	Response CGI-I	2.967	151	12	yes
257.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	Response CGI-I	3.095	157	12	yes
258.		PDA	Venlafaxine	SNRIs	Response CGI-I	2.934	316	12	yes
259.	Pols et al. 1993	PDA	Fluvoxamine	SSRIs	N Panic attacks/week	0.361	18	4	no

Nr.	Quelle/Studie	Störung	Behandlung	Gruppe	Skala	d	N	Dauer/ Woche	ITT
260.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	Number of panic attacks per week	0.000	18	4	no
261.	Power et al. 1989	GAD	CBT	CBT	HAMA	2.987	10	6	no
262.		GAD	Diazepam	Benzodiazepines	HAMA	1.962	10	6	no
263.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	0.894	11	6	no
264.	Power et al. 1990	GAD	CBT	CBT	Anxiety Rating	3.853	21	10	no
265.		GAD	CBT + Pill Placebo	CBT + Pill Placebo	Anxiety Rating	2.999	18	10	no
266.		GAD	Diazepam	Benzodiazepines	Anxiety Rating	2.174	22	10	no
267.		GAD	Diazepam + CBT	Benzodiazepines	Anxiety Rating	4.918	21	10	no
268.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	Anxiety Rating	1.499	19	10	no
269.	Prasko et al. 2006	SAD	CBT Group + Moclobemide	CBT + Drug	LSAS	4.413	22	26	yes
270.		SAD	CBT Group + Pill Placebo	CBT + Pill Placebo	LSAS	4.579	20	26	yes
271.		SAD	Moclobemide	Moclobemide	LSAS	3.555	20	26	yes
272.	Ribeiro et al. 2001	PDA	Fluoxetine	SSRIs	HAMA	2.422	13	8	yes
273.	Rickels et al. 1997	GAD	Diazepam	Benzodiazepines	HAMA	3.077	67	8	yes
274.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	1.529	65	8	yes
275.	Rickels et al. 2000	GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	2.304	96	8	yes
276.		GAD	Venlafaxine	SNRIs	HAMA	2.834	253	8	yes
277.	Rickels et al. 2003	GAD	Paroxetine	SSRIs	HAMA	3.430	385	8	yes
278.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	3.388	180	8	yes
279.	Rickels et al. 2005	GAD	Alprazolam	Benzodiazepines	HAMA	2.927	88	4	yes
280.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	2.240	85	4	yes
281.		GAD	Pregabalin	Pregabalin	HAMA	3.134	261	4	yes
282.	Rickels et al. 2004	SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	0.352	135	12	yes
283.		SAD	Venlafaxine	SNRIs	LSAS	0.523	126	12	yes
284.	Rocca et al. 1997	GAD	Delorazepam	Benzodiazepines	HAMA	3.538	20	8	no
285.		GAD	Imipramine	TCAs	HAMA	4.168	21	8	no
286.		GAD	Paroxetine	SSRIs	HAMA	4.678	25	8	no
287.	Schneier et al. 1998	SAD	Moclobemide	Moclobemide	LSAS	0.627	39	8	yes
288.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	0.224	36	8	yes
289.	Schweizer et al. 1990	PDA	Alprazolam	Benzodiazepines	HAMA	1.104	24	6	yes

Nr.	Quelle/Studie	Störung	Behandlung	Gruppe	Skala	d	N	Dauer/ Woche	ITT
290.		PDA	Lorazepam	Benzodiazepines	HAMA	0.951	28	6	yes
291.	Sharp et al. 1997	PDA	CBT + Pill Placebo	CBT + Pill Placebo	GHQ	0.826	33	13	no
292.		PDA	CBT	CBT	GHQ	1.045	30	13	no
293.		PDA	Fluvoxamine	SSRIs	GHQ	0.680	29	13	no
294.		PDA	Fluvoxamine + CBT	CBT + Drug	GHQ	0.918	29	13	no
295.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	GHQ	0.205	28	13	no
296.	Sheehan et al. 1990	PDA	Buspirone	Buspirone	HAMA	1.219	16	8	yes
297.		PDA	Imipramine	TCAs	HAMA	1.543	18	8	yes
298.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	0.940	18	8	yes
299.	Sheehan et al. 1993	PDA	Alprazolam	Benzodiazepines	HAMA	1.335	34	8	yes
300.		PDA	Buspirone	Buspirone	HAMA	0.514	27	8	yes
301.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	0.367	31	8	yes
302.	Sheehan et al. 2005	PDA	Paroxetine	SSRIs	HAMA	1.235	444	10	yes
303.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	0.866	445	10	yes
304.	Sramek et al. 1996	GAD	Buspirone	Buspirone	HAMA	0.408	52	6	yes
305.		GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	0.331	61	6	yes
306.	Stahl et al. 2003	PDA	Citalopram	SSRIs	HAMA	0.718	112	10	yes
307.		PDA	Escitalopram	SSRIs	HAMA	0.894	125	10	yes
308.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	0.674	114	10	yes
309.	Stein et al. 2003	SAD	Fluvoxamine	SSRIs	LSAS	2.988	56	12	yes
310.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	2.690	53	12	yes
311.	Stein et al. 2005	GAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	1.084	126	26	yes
312.		GAD	Venlafaxine	SNRIs	LSAS	1.751	238	26	yes
313.	Stein et al. 2000	PDA	CBT + Paroxetine	CBT + Drug	BAI	1.230	15	10	yes
314.		PDA	CBT + Pill Placebo	CBT + Pill Placebo	BAI	0.804	15	10	yes
315.	Stein et al. 2002	SAD	Moclobemide	Moclobemide	LSAS	2.190	188	12	yes
316.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	2.472	189	12	yes
317.	Stein et al. 1998	SAD	Paroxetine	SSRIs	LSAS	1.370	94	12	yes
318.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	0.651	93	12	yes
319.	Stein et al. 1999	SAD	Fluvoxamine	SSRIs	BSPS	1.210	48	12	yes

Nr.	Quelle/Studie	Störung	Behandlung	Gruppe	Skala	d	N	Dauer/ Woche	ITT
320.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	BSPS	0.641	44	12	yes
321.	Tesar et al. 1991	PDA	Alprazolam	Benzodiazepines	CGI-I	1.390	20	6	no
322.		PDA	Clonazepam	Benzodiazepines	CGI-I	1.853	24	6	no
323.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	CGI-I	0.695	8	6	no
324.	Tiller et al. 1999	PDA	Fluoxetine	SSRIs	Response CGI-I	3.829	184	8	yes
325.		PDA	Moclobemide	Moclobemide	Response CGI-I	3.879	182	8	yes
326.	Uhlenhuth et al. 1989	PDA	Alprazolam	Benzodiazepines	HAMA	1.246	41	8	yes
327.		PDA	Imipramine	TCAs	HAMA	0.551	20	8	yes
328.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	0.253	20	8	yes
329.	Van Ameringen et al. 2001	SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	BSPS	1.027	69	20	yes
330.		SAD	Sertraline	SSRIs	BSPS	1.716	134	20	yes
331.	van Apeldoorn et al. 2008	PDA	CBT	CBT	HAMA	0.622	37	39	yes
332.		PDA	CBT + SSRI	CBT + Drug	HAMA	1.389	36	39	yes
333.		PDA	SSRI	SSRIs	HAMA	0.827	27	39	yes
334.	van Vliet et al. 1994	SAD	Fluvoxamine	SSRIs	LSAS	1.760	15	12	no
335.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	0.484	13	12	no
336.	Versiani et al. 1992	SAD	Moclobemide	Moclobemide	HAMA	1.563	26	8	yes
337.		SAD	Phenelzine	Phenelzine	HAMA	2.376	26	8	yes
338.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	0.735	26	8	yes
339.	Wade et al. 1997	PDA	Citalopram	SSRIs	HAMA	1.385	281	8	yes
340.		PDA	Clomipramine	TCAs	HAMA	1.492	98	8	yes
341.		PDA	Pill Placebo	Pill Placebo	HAMA	0.960	96	8	yes
342.	Westenberg et al. 2004	SAD	Fluvoxamine	SSRIs	LSAS	1.802	146	12	yes
343.		SAD	Pill Placebo	Pill Placebo	LSAS	1.363	148	12	yes
344.	Wiborg und Dahl 1996	PDA	Clomipramine	TCAs	HAMA	1.418	18	39	no
345.	Woelk und Schläfke 2010	GAD	Lorazepam	Benzodiazepines	HAMA	2.900	37	6	yes

7.3 Verzeichnis der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien

- Allgulander C (1999): Paroxetine in social anxiety disorder: a randomized placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 100, 193-198
- Allgulander C, Dahl AA, Austin C, Morris PL, Sogaard JA, Fayyad R, Kutcher SP, Clary CM (2004a): Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 161, 1642-1649
- Allgulander C, Mangano R, Zhang J, Dahl AA, Lepola U, Sjodin I, Emilien G, Group SADS (2004b): Efficacy of Venlafaxine ER in patients with social anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison with paroxetine. *Hum Psychopharmacol* 19, 387-396
- Asakura S, Tajima O, Koyama T (2007): Fluvoxamine treatment of generalized social anxiety disorder in Japan: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 10, 263-274
- Asnis GM, Hameedi FA, Goddard AW, Potkin SG, Black D, Jameel M, Desagani K, Woods SW (2001): Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: a multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Psychiatry Res* 103, 1-14
- Bakker A, van Dyck R, Spinhoven P, van Balkom AJ (1999): Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 60, 831-838
- Baldwin DS, Bobes J, Stein DJ, Scharwachter I, Faure M (1999): Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder. Randomised, double-blind, placebo-controlled study. Paroxetine Study Group. *Br J Psychiatry* 175, 120-126
- Baldwin DS, Huusom AK, Maehlum E (2006): Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Br J Psychiatry* 189, 264-272
- Ball SG, Kuhn A, Wall D, Shekhar A, Goddard AW (2005): Selective serotonin reuptake inhibitor treatment for generalized anxiety disorder: a double-blind, prospective comparison between paroxetine and sertraline. *J Clin Psychiatry* 66, 94-99
- Ballenger JC, Burrows GD, DuPont RL, Jr., Lesser IM, Noyes R, Jr., Pecknold JC, Rifkin A, Swinson RP (1988): Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment. *Arch Gen Psychiatry* 45, 413-422
- Ballenger JC, Wheadon DE, Steiner M, Bushnell W, Gergel IP (1998): Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 155, 36-42
- Bandelow B, Behnke K, Lenoir S, Hendriks GJ, Alkin T, Goebel C, Clary CM (2004): Sertraline versus paroxetine in the treatment of panic disorder: an acute, double-blind noninferiority comparison. *J Clin Psychiatry* 65, 405-413
- Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, Ahokas A, Eggens I, Liu S, Eriksson H (2010): 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* 13, 305-320

- Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW (2000): Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *Jama* 283, 2529-2536
- Beauclair L, Fontaine R, Annable L, Holobow N, Chouinard G (1994): 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* 14, 111-118
- Bielski RJ, Bose A, Chang CC (2005): A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry* 17, 65-69
- Black DW, Wesner R, Bowers W, Gabel J (1993): A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 50, 44-50
- Blanco C, Heimberg RG, Schneier FR, Fresco DM, Chen H, Turk CL, Vermes D, Erwin BA, Schmidt AB, Juster HR, et al. (2010): A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 67, 286-295
- Blomhoff S, Tangen Haug T, Hellstrom K, Holme I, Humble M, Madsbu HP, Wold JE (2001): Randomised controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia. *Br J Psychiatry* 179, 23-30
- Boyer WF, Feighner JP (1993): A placebo-controlled double-blind multicenter trial of two doses of ipsapirone versus diazepam in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 8, 173-176
- Bradwejn J, Ahokas A, Stein DJ, Salinas E, Emilien G, Whitaker T (2005): Venlafaxine extended-release capsules in panic disorder: flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 187, 352-359
- Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Rynn M, Carter RE, Rickels K (2006): Sertraline treatment for generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 67, 874-881
- Broocks A, Bandelow B, Pekrun G, George A, Meyer T, Bartmann U, Hillmer-Vogel U, Ruther E (1998): Comparison of aerobic exercise, clomipramine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 155, 603-609
- Bystritsky A, Rosen RM, Murphy KJ, Bohn P, Keys SA, Vapnik T (1994): Double-blind pilot trial of desipramine versus fluoxetine in panic patients. *Anxiety* 1, 287-290
- Caillard V, Rouillon F, Viel JF, Markabi S (1999): 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* 99, 51-58
- Castillo A, Sotillo C, Mariategui J (1987): Alprazolam compared to clobazam and placebo in anxious outpatients. *Neuropsychobiology* 18, 189-194
- Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A, Middleton H, Anastasiades P, Gelder M (1994): A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry* 164, 759-769

- Clark DM, Ehlers A, McManus F, Hackmann A, Fennell M, Campbell H, Flower T, Davenport C, Louis B (2003): Cognitive therapy versus fluoxetine in generalized social phobia: a randomized placebo-controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 71, 1058-1067
- CNCPS (1992): Drug treatment of panic disorder. Comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo. Cross-National Collaborative Panic Study, Second Phase Investigators. *Br J Psychiatry* 160, 191-202
- Cottraux J, Note ID, Cungi C, Legeron P, Heim F, Chneiweiss L, Bernard G, Bouvard M (1995): A controlled study of cognitive behaviour therapy with buspirone or placebo in panic disorder with agoraphobia. *Br J Psychiatry* 167, 635-641
- Crits-Christoph P, Newman MG, Rickels K, Gallop R, Gibbons MB, Hamilton JL, Ring-Kurtz S, Pastva AM (2011): Combined medication and cognitive therapy for generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord* 25, 1087-1094
- Cutler NR, Sramek JJ, Keppel Hesselink JM, Krol A, Roeschen J, Rickels K, Schweizer E (1993): A double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ipsapirone versus lorazepam in patients with generalized anxiety disorder: a prospective multicenter trial. *J Clin Psychopharmacol* 13, 429-437
- Darcis T, Ferreri M, Natens J, Burtin B, Deram P (1995): A multicentre double-blind placebo-controlled study investigating the anxiolytic efficacy of hydroxyzine in patients with generalized anxiety. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 10, 181-187
- Davidson J, Yaryura-Tobias J, DuPont R, Stallings L, Barbato LM, van der Hoop RG, Li D (2004a): Fluvoxamine-controlled release formulation for the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 24, 118-125
- Davidson JR, Potts N, Richichi E, Krishnan R, Ford SM, Smith R, Wilson WH (1993): Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *J Clin Psychopharmacol* 13, 423-428
- Davidson JR, DuPont RL, Hedges D, Haskins JT (1999): Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 60, 528-535
- Davidson JR, Bose A, Korotzer A, Zheng H (2004b): Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depress Anxiety* 19, 234-240
- Davidson JR, Foa EB, Huppert JD, Keefe FJ, Franklin ME, Compton JS, Zhao N, Connor KM, Lynch TR, Gadde KM (2004c): Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 61, 1005-1013
- de Beurs E, van Balkom AJ, Lange A, Koele P, van Dyck R (1995): 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* 152, 683-691
- den Boer JA, Westenberg HG (1990): Serotonin function in panic disorder: a double blind placebo controlled study with fluvoxamine and ritanserin. *Psychopharmacology Berl* 102, 85-94
- Dunner DL, Ishiki D, Avery DH, Wilson LG, Hyde TS (1986): Effect of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorder: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 47, 458-460

- Elie R, Lamontagne Y (1984): Alprazolam and diazepam in the treatment of generalized anxiety. *J Clin Psychopharmacol* 4, 125-129
- Enkelmann R (1991): Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 105, 428-432
- Fahy TJ, O'Rourke D, Brophy J, Schazmann W, Sciascia S (1992): The Galway Study of Panic Disorder. I: Clomipramine and lofepramine in DSM III-R panic disorder: a placebo controlled trial. *J Affect Disord* 25, 63-75
- Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, Targum SD, Liu-Dumaw M, Carter CM, Pande AC (2003): A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 23, 240-249
- Feltner DE, Liu-Dumaw M, Schweizer E, Bielski R (2011): Efficacy of pregabalin in generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Int Clin Psychopharmacol* 26, 213-220
- Ferreri M, Hantouche EG, Billardon M (1994): Interêt de l'hydroxyzine dans le trouble anxieux généralisé: étude contrôle en double aveugle versus placebo. *Encéphale* 20, 785-791
- Fontaine R, Annable L, Chouinard G, Ogilvie RI (1983): Bromazepam and diazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 3, 80-87
- Fontaine R, Mercier P, Beaudry P, Annable L, Chouinard G (1986): Bromazepam and lorazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *Acta Psychiatr Scand* 74, 451-458
- Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E (2000): Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. *JAMA* 283, 3082-3088
- Gelernter CS, Uhde TW, Cimboic P, Arnkoff DB, Vittone BJ, Tancer ME, Bartko JJ (1991): Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 48, 938-945
- Hackett D, Haudiquet V, Salinas E (2003): 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* 18, 182-187
- Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M, Pigott T, Russell J, Detke M, Walker D, Ball S, Dunayevich E, Dinkel J, et al. (2007): Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 22, 167-174
- Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Schneier FR, Holt CS, Welkowitz LA, Juster HR, Campeas R, Bruch MA, Cloitre M, et al. (1998): Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome. *Arch Gen Psychiatry* 55, 1133-1141
- IMCTGMSP (1997): 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* 247, 71-80

- Kasper S, Stein DJ, Loft H, Nil R (2005): Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, flexible-dosage study. *Br J Psychiatry* 186, 222-226
- Kasper S, Herman B, Nivoli G, Van Ameringen M, Petralia A, Mandel FS, Baldinetti F, Bandelow B (2009): Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol* 24, 87-96
- Khan A, Joyce M, Atkinson S, Eggen I, Baldytcheva I, Eriksson H (2011): A randomized, double-blind study of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 31, 418-428
- Klosko JS, Barlow DH, Tassinari R, Cerny JA (1990): A comparison of alprazolam and behavior therapy in treatment of panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 58, 77-84
- Knijnik DZ, Blanco C, Salum GA, Moraes CU, Mombach C, Almeida E, Pereira M, Strapasson A, Manfro GG, Eizirik CL (2008): A pilot study of clonazepam versus psychodynamic group therapy plus clonazepam in the treatment of generalized social anxiety disorder. *Eur Psychiatry* 23, 567-574
- Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Katzelnick DJ (2002): Fluoxetine in social phobia: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 22, 257-262
- Koponen H, Allgulander C, Erickson J, Dunayevich E, Pritchett Y, Detke MJ, Ball SG, Russell JM (2007): Efficacy of duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: implications for primary care physicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 9, 100-107
- Krüger MB, Dahl AA (1999): The efficacy and safety of moclobemide compared to clomipramine in the treatment of panic disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249 Suppl 1, S19-24
- Lader M, Scotto JC (1998): A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 139, 402-406
- Lader M, Stender K, Burger V, Nil R (2004): 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* 19, 241-248
- Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R (1997): A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand* 95, 145-152
- Lepola U, Bergtholdt B, St Lambert J, Davy KL, Ruggiero L (2004): Controlled-release paroxetine in the treatment of patients with social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 65, 222-229
- Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, Campeas R, Levin AP, Sandberg D, Hollander E, Papp L, Goetz D (1988): Pharmacotherapy of social phobia: an interim report of a placebo-controlled comparison of phenelzine and atenolol. *J Clin Psychiatry* 49, 252-257
- Liebowitz MR, Schneier F, Campeas R, Hollander E, Hatterer J, Fyer A, Gorman J, Papp L, Davies S, Gully R, et al. (1992): Phenelzine vs atenolol in social phobia. A placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 49, 290-300
- Liebowitz MR, Stein MB, Tancer M, Carpenter D, Oakes R, Pitts CD (2002): A randomized, double-blind, fixed-dose comparison of paroxetine and placebo in the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 63, 66-74

- Liebowitz MR, DeMartinis NA, Weihs K, Londborg PD, Smith WT, Chung H, Fayyad R, Clary CM (2003): Efficacy of sertraline in severe generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 64, 785-792
- Liebowitz MR, Gelenberg AJ, Munjack D (2005a): Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 62, 190-198
- Liebowitz MR, Mangano RM, Bradwejn J, Asnis G (2005b): A randomized controlled trial of venlafaxine extended release in generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 66, 238-247
- Liebowitz MR, Asnis G, Mangano R, Tzanis E (2009): A double-blind, placebo-controlled, parallel-group, flexible-dose study of venlafaxine extended release capsules in adult outpatients with panic disorder. *J Clin Psychiatry* 70, 550-561
- Lindsay WR, Gamsu CV, McLaughlin E, Hood EM, Espie CA (1987): A controlled trial of treatments for generalized anxiety. *Br J Clin Psychol* 26, 3-15
- Llorca PM, Spadone C, Sol O, Danniau A, Bougerol T, Corruble E, Faruch M, Macher JP, Sermet E, Servant D (2002): Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study. *J Clin Psychiatry* 63, 1020-1027
- Loerch B, Graf-Morgenstern M, Hautzinger M, Schlegel S, Hain C, Sandmann J, Benkert O (1999): Randomised placebo-controlled trial of moclobemide, cognitive-behavioural therapy and their combination in panic disorder with agoraphobia. *Br J Psychiatry* 174, 205-212
- Londborg PD, Wolkow R, Smith WT, DuBoff E, England D, Ferguson J, Rosenthal M, Weise C (1998): Sertraline in the treatment of panic disorder. A multi-site, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose investigation. *Br J Psychiatry* 173, 54-60
- Lydiard RB, Lesser IM, Ballenger JC, Rubin RT, Laraia M, DuPont R (1992): A fixed-dose study of alprazolam 2 mg, alprazolam 6 mg, and placebo in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 12, 96-103
- Marks IM, Swinson RP, Basoglu M, Kuch K, Noshirvani H, G OS, Lelliott PT, Kirby M, McNamee G, Sengun S, et al. (1993): Alprazolam and exposure alone and combined in panic disorder with agoraphobia. A controlled study in London and Toronto. *Br J Psychiatry* 162, 776-787
- Mavissakalian M, Michelson L (1986): Agoraphobia: relative and combined effectiveness of therapist-assisted in vivo exposure and imipramine. *J Clin Psychiatry* 47, 117-122
- Merideth C, Cutler AJ, She F, Eriksson H (2012): 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* 27, 40-54
- Michelson D, Lydiard RB, Pollack MH, Tamura RN, Hoog SL, Tepner R, Demitrack MA, Tollefson GD (1998): 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* 155, 1570-1577
- Möller HJ, Volz HP, Reimann IW, Stoll KD (2001): Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group. *J Clin Psychopharmacol* 21, 59-65

- Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC (2006): 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* 67, 771-782
- Moroz G, Rosenbaum JF (1999): Efficacy, safety, and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebo-controlled, multicenter study using optimized dosages. *J Clin Psychiatry* 60, 604-612
- Nair NP, Bakish D, Saxena B, Amin M, Schwartz G, West TE (1996): Comparison of fluvoxamine, imipramine, and placebo in the treatment of outpatients with panic disorder. *Anxiety* 2, 192-198
- Nicolini H, Bakish D, Duenas H, Spann M, Erickson J, Hallberg C, Ball S, Sagman D, Russell JM (2009): 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* 39, 267-276
- Nimatoudis I, Zissis NP, Kogeorgos J, Theodoropoulou S, Vidalis A, Kaprinis G (2004): Remission rates with venlafaxine extended release in Greek outpatients with generalized anxiety disorder. A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 19, 331-336
- Noyes R, Jr., Anderson DJ, Clancy J, Crowe RR, Slymen DJ, Ghoneim MM, Hinrichs JV (1984): Diazepam and propranolol in panic disorder and agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 41, 287-292
- Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K, Borup AL, Severin B, Soegaard J, Calberg H, Judge R, Ohrstrom JK, Manniche PM (1995): Paroxetine in the treatment of panic disorder. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 167, 374-379
- Oosterbaan D, van Balkom A, Spinhoven P, van Oppen P, van Dyck R (2001): Cognitive therapy versus moclobemide in social phobia: a controlled study. *Clin Psychol Psychother* 8, 263-273
- Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, Weisler R, Londeborg PD, Bielski RJ, Zimbroff DL, Davidson JR, et al. (2003): Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 160, 533-540
- Pande AC, Feltner DE, Jefferson JW, Davidson JR, Pollack M, Stein MB, Lydiard RB, Futterer R, Robinson P, Slomkowski M, et al. (2004): Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 24, 141-149
- Petracca A, Nisita C, McNair D, Melis G, Guerani G, Cassano GB (1990): Treatment of generalized anxiety disorder: preliminary clinical experience with buspirone. *J Clin Psychiatry* 51 Suppl, 31-39
- Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC (2005): Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol* 25, 151-158
- Pollack MH, Worthington JJ, 3rd, Otto MW, Maki KM, Smoller JW, Manfro GG, Rudolph R, Rosenbaum JF (1996): Venlafaxine for panic disorder: results from a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacol Bull* 32, 667-670
- Pollack MH, Otto MW, Worthington JJ, Manfro GG, Wolkow R (1998): Sertraline in the treatment of panic disorder: a flexible-dose multicenter trial. *Arch Gen Psychiatry* 55, 1010-1016

- Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, McCafferty JP, Bellew KM, Burnham DB, Iyengar MK (2001): Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 62, 350-357
- Pollack MH, Lepola U, Koponen H, Simon NM, Worthington JJ, Emilien G, Tzani E, Salinas E, Whitaker T, Gao B (2007a): A double-blind study of the efficacy of venlafaxine extended-release, paroxetine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Depress Anxiety* 24, 1-14
- Pollack MH, Mangano R, Entsuah R, Tzani E, Simon NM, Zhang Y (2007b): A randomized controlled trial of venlafaxine ER and paroxetine in the treatment of outpatients with panic disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 194, 233-242
- Pols H, Zandergen J, de Loof C, Fernandez I, Griez E (1993): Clinical effects of fluvoxamine on panic symptomatology. *Acta Psychiatr Belg* 93, 169-177
- Power KG, Jerrom DWA, Simpson RJ, Mitchell MJ, Swanson V (1989): A controlled comparison of cognitive behavior therapy, diazepam and placebo in the management of generalized anxiety. *Behav Psychother* 17, 1-14
- Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Wallace LA (1990): Controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of generalized anxiety disorder in primary care. *Br J Gen Pract* 40, 289-294
- Prasko J, Dockery C, Horacek J, Houbova P, Kosova J, Klaschka J, Paskova B, Praskova H, Seifertova D, Zalesky R, et al. (2006): Moclobemide and cognitive behavioral therapy in the treatment of social phobia. A six-month controlled study and 24 months follow up. *Neuro Endocrinol Lett* 27, 473-481
- Ribeiro L, Busnello JV, Kauer-Sant'Anna M, Madruga M, Quevedo J, Busnello EA, Kapczinski F (2001): Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. *Braz J Med Biol Res* 34, 1303-1307
- Rickels K, Schweizer E, DeMartinis N, Mandos L, Mercer C (1997): Gepirone and diazepam in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 17, 272-277
- Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT (2000): Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 157, 968-974
- Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, Bellew K, Iyengar M, Sheehan D (2003): Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 160, 749-756
- Rickels K, Mangano R, Khan A (2004): A double-blind, placebo-controlled study of a flexible dose of venlafaxine ER in adult outpatients with generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 24, 488-496
- Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, Tobias K, Brock JD, Zornberg GL, Pande AC (2005): Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 62, 1022-1030
- Rocca P, Fonzo V, Scotta M, Zanalda E, Ravizza L (1997): Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 95, 444-450

- Schneier FR, Goetz D, Campeas R, Fallon B, Marshall R, Liebowitz MR (1998): Placebo-controlled trial of moclobemide in social phobia. *Br J Psychiatry* 172, 70-77
- Schweizer E, Pohl R, Balon R, Fox I, Rickels K, Yeragani VK (1990): Lorazepam vs. alprazolam in the treatment of panic disorder. *Pharmacopsychiatry* 23, 90-93
- Sharp DM, Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Anstee JA (1997): Global measures of outcome in a controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of panic disorder and agoraphobia in primary care. *Br J Gen Pract* 47, 150-155
- Sheehan DV, Raj AB, Sheehan KH, Soto S (1990): Is buspirone effective for panic disorder? *J Clin Psychopharmacol* 10, 3-11
- Sheehan DV, Raj AB, Harnett-Sheehan K, Soto S, Knapp E (1993): The relative efficacy of high-dose buspirone and alprazolam in the treatment of panic disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 88, 1-11
- Sheehan DV, Burnham DB, Iyengar MK, Perera P (2005): Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 66, 34-40
- Sramek JJ, Tansman M, Suri A, Hornig-Rohan M, Amsterdam JD, Stahl SM, Weisler RH, Cutler NR (1996): Efficacy of buspirone in generalized anxiety disorder with coexisting mild depressive symptoms. *J Clin Psychiatry* 57, 287-291
- Stahl SM, Gergel I, Li D (2003): Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 64, 1322-1327
- Stein DJ, Berk M, Els C, Emsley RA, Gittelson L, Wilson D, Oakes R, Hunter B (1999): A double-blind placebo-controlled trial of paroxetine in the management of social phobia (social anxiety disorder) in South Africa. *S Afr Med J* 89, 402-406
- Stein DJ, Cameron A, Amrein R, Montgomery SA (2002): Moclobemide is effective and well tolerated in the long-term pharmacotherapy of social anxiety disorder with or without comorbid anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 17, 161-170
- Stein DJ, Westenberg HG, Yang H, Li D, Barbato LM (2003): 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* 6, 317-323
- Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard RB, Pitts CD, Bushnell W, Gergel I (1998): Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder): a randomized controlled trial. *Jama* 280, 708-713
- Stein MB, Ron Norton G, Walker JR, Chartier MJ, Graham R (2000): Do selective serotonin re-uptake inhibitors enhance the efficacy of very brief cognitive behavioral therapy for panic disorder? A pilot study. *Psychiatry Res* 94, 191-200
- Stein MB, Pollack MH, Bystritsky A, Kelsey JE, Mangano RM (2005): Efficacy of low and higher dose extended-release venlafaxine in generalized social anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 177, 280-288
- Tesar GE, Rosenbaum JF, Pollack MH, Otto MW, Sachs GS, Herman JB, Cohen LS, Spier SA (1991): Double-blind, placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 52, 69-76

- Tiller JW, Bouwer C, Behnke K (1999): Moclobemide and fluoxetine for panic disorder. International Panic Disorder Study Group. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249 Suppl 1, S7-10
- Uhlenhuth EH, Matuzas W, Glass RM, Easton C (1989): Response of panic disorder to fixed doses of alprazolam or imipramine. *J Affect Disord* 17, 261-270
- Van Ameringen MA, Lane RM, Walker JR, Bowen RC, Chokka PR, Goldner EM, Johnston DG, Lavalley YJ, Nandy S, Pecknold JC, et al. (2001): Sertraline treatment of generalized social phobia: a 20-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 158, 275-281
- van Apeldoorn FJ, van Hout WJ, Mersch PP, Huisman M, Slaap BR, Hale WW, 3rd, Visser S, van Dyck R, den Boer JA (2008): 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* 117, 260-270
- van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG (1994): Psychopharmacological treatment of social phobia; a double blind placebo controlled study with fluvoxamine. *Psychopharmacology (Berl)* 115, 128-134
- Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, Alves AB, Liebowitz MR, Amrein R (1992): Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenelzine. *Br J Psychiatry* 161, 353-360
- Wade AG, Lepola U, Koponen HJ, Pedersen V, Pedersen T (1997): The effect of citalopram in panic disorder. *Br J Psychiatry* 170, 549-553
- Westenberg HG, Stein DJ, Yang H, Li D, Barbato LM (2004): A double-blind placebo-controlled study of controlled release fluvoxamine for the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 24, 49-55
- Wiborg IM, Dahl AA (1996): Does brief dynamic psychotherapy reduce the relapse rate of panic disorder? *Arch Gen Psychiatry* 53, 689-694
- Woelk H, Schlafke S (2010): A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine* 17, 94-99

8 Literaturverzeichnis

- AKDÄ (2003): 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).
- Alpers GW, Mühlberger A, Pauli P: Angst - Neuropsychologie. In: Förstl H, Hautzinger M, Roth G (Hrsg.): Neurobiologie psychischer Störungen. Springer, Heidelberg 2006, 523-544
- Amore M, Magnani K, Cerisoli M, Casagrande C, Ferrari G (1999): Panic disorder. A long-term treatment study: Fluoxetine vs imipramine. *Hum Psychopharmacol* 14, 429-434
- APA: American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition. American Psychiatric Press, Washington, DC 1980
- APA: Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. Work Group on Panic Disorder. American Psychiatric Association. Second edition. American Psychiatric Press, Washington, DC 2009
- APA: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5™). American Psychiatric Association, Washington, DC 2013
- Arrindell WA, Emmelkamp PM, Monsma A, Brillman E (1983): The role of perceived parental rearing practices in the aetiology of phobic disorders: a controlled study. *Br J Psychiatry* 143, 183-187
- Arrindell WA, Kwee MG, Methorst GJ, van der Ende J, Pol E, Moritz BJ (1989): Perceived parental rearing styles of agoraphobic and socially phobic in-patients. *Br J Psychiatry* 155, 526-535
- Bakish D, Hooper CL, Filteau MJ, Charbonneau Y, Fraser G, West DL, Thibaudeau C, Raine D (1996): A double-blind placebo-controlled trial comparing fluvoxamine and imipramine in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia. *Psychopharmacology Bulletin* 32, 135-141
- Bakker A, van Dyck R, Spinhoven P, van Balkom AJ (1999): Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 60, 831-838
- Bakker A, van Balkom AJ, Spinhoven P (2002): SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 106, 163-167
- Baldwin DS, Ajel K, Masdrakis VG, Nowak M, Rafiq R (2013): Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. *Neuropsychiatr Dis Treat* 9, 883-892
- Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, den Boer JA, Christmas DM, Davies S, Fineberg N, Lidbetter N, et al. (2014): 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* 28, 403-439
- Bandelow B: Panic and Agoraphobia Scale (PAS). Hogrefe & Huber Publishers, Göttingen 1999

- Bandelow B, Spath C, Tichauer GA, Broocks A, Hajak G, Ruther E (2002): Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with panic disorder. *Compr Psychiatry* 43, 269-278
- Bandelow B, Charimo Torrente A, Wedekind D, Broocks A, Hajak G, Ruther E (2004): 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* 254, 397-405
- Bandelow B, Wedekind D: Angst - Neurobiologie. In: Förstl H, Hautzinger M, Roth G (Hrsg.): *Neurobiologie psychischer Störungen*. Springer, Heidelberg 2006, 483-522
- Bandelow B, Seidler-Brandler U, Becker A, Wedekind D, Ruther E (2007): Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatments for anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry* 8, 175-187
- Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller HJ, Wfsbp Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety O-C, Post-Traumatic Stress D, Zohar J, Hollander E, Kasper S, et al. (2008a): 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* 9, 248-312
- Bandelow B, Zohar J, Kasper S, Moller HJ (2008b): How to grade categories of evidence. *World J Biol Psychiatry* 9, 242-247
- Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, Ahokas A, Eggers I, Liu S, Eriksson H (2010): 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* 13, 305-320
- Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, Wiltink J, Beutel M: *S3-Leitlinie Angststörungen*. Springer, Heidelberg 2011
- Bandelow B, Bleich S, Kropp S: *Handbuch Psychopharmaka*. 3., vollst. überarb. Auflage. Hogrefe, Göttingen [u.a.] 2012
- Bandelow B, Wiltink J, Alpers GW, Benecke C, Deckert J, Eckhardt-Henn A, Ehrig C, Engel E, Falkai P, Geiser F, et al. (2014): *S3-Leitlinie zur Behandlung von Angststörungen*.
- Bandelow B, Reitt M, Röver C, Michaelis S, Görlich Y, Wedekind D (2015): Efficacy of Treatments for Anxiety Disorders – A Meta-Analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 30, 183-192
- Beutel ME, Doering S, Leichsenring F, Reich G: *Psychodynamische Psychotherapie: Störungsorientierung und Manualisierung in der therapeutischen Praxis*. Hogrefe, Göttingen 2010
- Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G (1998): Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 33, 587-595
- Blettner M, Schlehofer B, Sauerbrei W (1997): Grenzen von Metaanalysen aus publizierten Daten bei epidemiologischen Fragestellungen. *Soz Präventivmed* 42, 95-104
- Borenstein M: *Comprehensive Meta-Analysis Version 2.0 Tutorial*. 2002a

- Borenstein M: Comprehensive Meta-Analysis Version 2.0 Manual. 2002b
- Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H: Introduction to Meta-Analysis. Wiley, New York 2009
- Boyer W (1995): Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 10, 45-49
- Broocks A, Bandelow B, Pekrun G, George A, Meyer T, Bartmann U, Hillmer-Vogel U, Ruther E (1998): Comparison of aerobic exercise, clomipramine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 155, 603-609
- Bruch MA, Heimberg RG (1994): Differences in perceptions of parental and personal characteristics between generalized and nongeneralized social phobics. *Journal of Anxiety Disorders* 8, 155-168
- Bystritsky A, Rosen RM, Murphy KJ, Bohn P, Keys SA, Vapnik T (1994): Double-blind pilot trial of desipramine versus fluoxetine in panic patients. *Anxiety* 1, 287-290
- Darcis T, Ferreri M, Natens J, Burtin B, Deram P (1995): A multicentre double-blind placebo-controlled study investigating the anxiolytic efficacy of hydroxyzine in patients with generalized anxiety. *Hum Psychopharmacol* 10, 181-187
- David D, Giron A, Mellman TA (1995): Panic-phobic patients and developmental trauma. *J Clin Psychiatry* 56, 113-117
- Davidson JR, Miner CM, De Veugh-Geiss J, Tupler LA, Colket JT, Potts NL (1997): The Brief Social Phobia Scale: a psychometric evaluation. *Psychol Med* 27, 161-166
- DIMDI (2013): Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM). www.dimdi.de (Zugriff am 6.3.2014).
- Domschke K, Deckert J (2007): Genetik der Angsterkrankungen. Stand der klinischen und molekularen Forschung. *Nervenarzt* 78, 825-833
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C (1997): Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 315, 629-634
- Engel K, Bandelow B, Gruber O, Wedekind D (2009): Neuroimaging in anxiety disorders. *J Neural Transm* 116, 703-716
- Erhardt A, Czibere L, Roeske D, Lucae S, Unschuld PG, Ripke S, Specht M, Kohli MA, Kloiber S, Ising M, et al. (2011): TMEM132D, a new candidate for anxiety phenotypes: evidence from human and mouse studies. *Mol Psychiatry* 16, 647-663
- Faravelli C (1985): Life events preceding the onset of panic disorder. *J Affect Disord* 9, 103-105
- Faravelli C, Webb T, Ambonetti A, Fannesu F, Sessarego A (1985): Prevalence of traumatic early life events in 31 agoraphobic patients with panic attacks. *Am J Psychiatry* 142, 1493-1494
- Faravelli C, Panichi C, Pallanti S, Paterniti S, Grecu LM, Rivelli S (1991): Perception of early parenting in panic and agoraphobia. *Acta Psychiatr Scand* 84, 6-8
- Fedoroff IC, Taylor S (2001): Psychological and pharmacological treatments of social phobia: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 21, 311-324

- Freud S: Ueber die Berechtigung, von der Neurasthenie einen bestimmten Symptomencomplex als "Angstneurose" abzutrennen. Gesammelte Werke I. (1895). Fischer, Frankfurt 1964, S. 319
- Freud S: Hemmung, Symptom und Angst (1926). Gesammelte Werke XIV. Fischer, Frankfurt 1968, S.134
- Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R (2006): Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review. *Br J Psychiatry* 188, 305-312
- Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R: Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia (Review). John Wiley & Sons Ltd., New York 2009
- Gahr M, Freudenmann RW, Hiemke C, Kollé MA, Schonfeldt-Lecuona C (2013): Pregabalin abuse and dependence in Germany: results from a database query. *Eur J Clin Pharmacol* 69, 1335-1342
- Gould RA, Otto MW, Pollack MH (1995): A meta-analysis of treatment outcome for panic disorder. *Clinical Psychology Review* 15, 819-844
- Guy W: Clinical Global Impression Scale (CGI). ECDEU assessment manual for psychopharmacology. National Institute of Mental Health-US Dept of Health, Education, and Welfare publication (ADM), Washington, DC 1976, 76-338
- Hamilton M (1959): The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 32, 50-55
- 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). Hogrefe, Göttingen 2009
- Heinrichs N, Stangier U, Gerlach A, Willutzki U, Fydrich T: Evidenzbasierte Leitlinie zur Psychotherapie der Sozialen Angststörung. Hogrefe, Göttingen 2010
- Hidalgo RB, Tupler LA, Davidson JR (2007): An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol* 21, 864-872
- Horesh N, Amir M, Kedem P, Goldberger Y, Kotler M (1997): Life events in childhood, adolescence and adulthood and the relationship to panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 96, 373-378
- Izzo AA (2004): Drug interactions with St. John's Wort (*Hypericum perforatum*): a review of the clinical evidence. *Int J Clin Pharmacol Ther* 42, 139-148
- Jacobi F, Wittchen HU, Holting C, Hofler M, Pfister H, Müller N, Lieb R (2004): Prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med* 34, 597-611
- Jacobi F, Hofler M, Siegert J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Hapke U, Maske U, Seiffert I, et al. (2014a): Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). *Int J Methods Psychiatr Res* 23, 304-319
- Jacobi F, Hofler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske U, Hapke U, Gaebel W, et al. (2014b): Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Nervenarzt* 85, 77-87

- Jacobson E: Progressive Relaxation. University Press, Chicago 1938
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ (1996): Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 17, 1-12
- Kasper S, Gastpar M, Muller WE, Volz HP, Moller HJ, Schlafke S, Dienel A (2014): Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder--a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. *Int J Neuropsychopharmacol* 17, 859-869
- Katzman MA, Brawman-Mintzer O, Reyes EB, Olausson B, Liu S, Eriksson H (2011): Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy as maintenance treatment for generalized anxiety disorder: a long-term, randomized, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 26, 11-24
- Keck ME, Ropohl A, Rufer M, Hemmeter UM, Bondolfi G, Preisig M, Rennhard S, Hatzinger M, Holsboer-Trachsler E, Hättenschwiler J, et al. (2011): Die Behandlung der Angsterkrankungen. Teil 1: Panikstörung, Agoraphobie, generalisierte Angststörung, soziale Phobie, spezifische Phobien. *Schweiz Med Forum* 11, 558-566
- Khan A, Joyce M, Atkinson S, Eggers I, Baldytcheva I, Eriksson H (2011): A randomized, double-blind study of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 31, 418-428
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT (2008): Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 5, e45
- Lader M, Scotto JC (1998): A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 139, 402-406
- Lecrubier Y, Judge R (1997): Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand* 95, 153-160
- LeDoux J (2003): The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell Mol Neurobiol* 23, 727-738
- Lepola UM, Wade AG, Leinonen EV, Koponen HJ, Frazer J, Sjodin I, Penttinen JT, Pedersen T, Lehto HJ (1998): A controlled, prospective, 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 59, 528-534
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D (2009): The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 62, e1-34
- Lieb R, Wittchen HU, Hofler M, Fuetsch M, Stein MB, Merikangas KR (2000): Parental psychopathology, parenting styles, and the risk of social phobia in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Arch Gen Psychiatry* 57, 859-866
- Liebowitz MR (1987): Social phobia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 22, 141-173

- Llorca PM, Spadone C, Sol O, Danniau A, Bougerol T, Corruble E, Faruch M, Macher JP, Sermet E, Servant D (2002): Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study. *J Clin Psychiatry* 63, 1020-1027
- Luborsky L, Diguier L, Seligman DA, Rosenthal R, Krause ED, Johnson S, Halperin G, Bishop M, Berman JS, Schweizer E (1999): The researcher's own therapy allegiances: A "wild card" in comparisons of treatment efficacy. *Clin Psychol Sci Practice* 6, 95-106
- Mattick RP, Clarke JC (1998): Development and validation of measures of social phobia scrutiny fear and social interaction anxiety. *Behav Res Ther* 36, 455-470
- Merideth C, Cutler AJ, She F, Eriksson H (2012): 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* 27, 40-54
- Meyer TJ, Miller ML, Metzger RL, Borkovec TD (1990): Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behav Res Ther* 28, 487-495
- Mezhebovsky I, Magi K, She F, Datto C, Eriksson H (2013): Double-blind, randomized study of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in older patients with generalized anxiety disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 28, 615-625
- Mineka S, Ohman A (2002): Phobias and preparedness: the selective, automatic, and encapsulated nature of fear. *Biol Psychiatry* 52, 927-937
- Mitte K (2005a): A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *J Affect Disord* 88, 27-45
- Mitte K (2005b): Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for generalized anxiety disorder: a comparison with pharmacotherapy. *Psychol Bull* 131, 785-795
- Mitte K, Noack P, Steil R, Hautzinger M (2005): A meta-analytic review of the efficacy of drug treatment in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 25, 141-150
- Montori VM, Swiontkowski MF, Cook DJ (2003): Methodologic issues in systematic reviews and meta-analyses. *Clin Orthop Relat Res* 413, 43-54
- Mowrer OH (1947): On the dual nature of learning as a reinterpretation of 'conditioning' and 'problemsolving'. *Harvard Edu Rev*, 102-148
- Munjack DJ, Crocker B, Cabe D, Brown R, Usigli R, Zulueta A, McManus M, McDowell D, Palmer R, Leonard M (1989): Alprazolam, propranolol, and placebo in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *J Clin Psychopharmacol* 9, 22-27
- Neudeck P, Wittchen H: *Konfrontationstherapie bei psychischen Störungen. Theorie und Praxis.* Hogrefe, Göttingen 2004
- NICE (2011): 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).

- Parker G (1979): Reported parental characteristics of agoraphobics and social phobics. *Br J Psychiatry* 135, 555-560
- Ressing M, Blettner M, Klug SJ (2009): Systematic literature reviews and meta-analyses: part 6 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 106, 456-463
- Rief W, Nestoriuc Y, Weiss S, Welzel E, Barsky AJ, Hofmann SG (2009): Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J Affect Disord* 118, 1-8
- Roshanaei-Moghaddam B, Pauly MC, Atkins DC, Baldwin SA, Stein MB, Roy-Byrne P (2011): Relative effects of CBT and pharmacotherapy in depression versus anxiety: is medication somewhat better for depression, and CBT somewhat better for anxiety? *Depress Anxiety* 28, 560-567
- Safren SA, Gershuny BS, Marzol P, Otto MW, Pollack MH (2002): History of childhood abuse in panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder. *J Nerv Ment Dis* 190, 453-456
- Seligman ME (1971): Phobias and Preparedness. *Behavior Therapy* 2, 307-320
- Shear MK, Brown TA, Barlow DH, Money R, Sholomskas DE, Woods SW, Gorman JM, Papp LA (1997): Multicenter collaborative panic disorder severity scale. *Am J Psychiatry* 154, 1571-1575
- SIGN (2012): Scottish Intercollegiate Guidelines Network www.sign.ac.uk (Zugriff am 2.4.2014).
- Silove D, Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Manicavasagar V, Blaszczyński A (1991): Parental representations of patients with panic disorder and generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 159, 835-841
- Stahl SM, Gergel I, Li D (2003): Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 64, 1322-1327
- Stein MB, Walker JR, Anderson G, Hazen AL, Ross CA, Eldridge G, Forde DR (1996): Childhood physical and sexual abuse in patients with anxiety disorders and in a community sample. *Am J Psychiatry* 153, 275-277
- Sterne JA, Gavaghan D, Egger M (2000): Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *J Clin Epidemiol* 53, 1119-1129
- Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R (2008): Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 358, 252-260
- van Balkom AJ, Bakker A, Spinhoven P, Blaauw BM, Smeenk S, Ruesink B (1997): 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* 185, 510-516
- van Oort FV, Greaves-Lord K, Ormel J, Verhulst FC, Huizink AC (2011): Risk indicators of anxiety throughout adolescence: the TRAILS study. *Depress Anxiety* 28, 485-494
- Wade AG, Lepola U, Koponen HJ, Pedersen V, Pedersen T (1997): The effect of citalopram in panic disorder. *Br J Psychiatry* 170, 549-553
- Wedekind D, Broocks A, Weiss N, Engel K, Neubert K, Bandelow B (2010): A randomized, controlled trial of aerobic exercise in combination with paroxetine in the treatment of panic disorder. *World J Biol Psychiatry* 11, 904-913

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. World Health Organization, Geneva 1991

Wolpe J: Psychotherapy by reciprocal inhibition. Stanford University Press, Stanford, CA 1958

Danksagung

Die vorliegende Dissertation ist an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Georg-August-Universität zu Göttingen (Direktor: Prof. Dr. med. Wiltfang) entstanden.

Ich möchte allen danken, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen und mich unterstützt haben:

Insbesondere möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dipl.-Psych. B. Bandelow bedanken, der jederzeit ein offenes Ohr für meine Fragen und Probleme hatte und mir auch über die Arbeit hinaus viele interessante Denkanstöße gegeben hat. Ich hätte mir keinen besseren Doktorvater vorstellen können!