

Zorgstandaard Angstklachten en angststoornissen

EBRO-module

Behandeling van therapie- resistente angststoornissen

Deze EBRO-module is opgesteld ter onderbouwing van de Zorgstandaard Angstklachten en angststoornissen en vormt een aanvulling op de Multidisciplinaire Richtlijn Angststoornissen (2010). De Zorgstandaard Angstklachten en angststoornissen is geautoriseerd op 19 oktober 2017 en gepubliceerd op GGZ Standaarden, deze EBRO-module is nog niet geautoriseerd.

19-10-2017

Inhoudsopgave

1. Inleiding	3
2. Wetenschappelijke onderbouwing	4
3. Referenties	8
4. Sociale Angststoornis	15
4.1. Resultaten	15
4.2. Conclusies/ samenvatting wetenschappelijke literatuur	15
4.3. Referenties.....	16
5. Paniekstoornis	17
5.1. Resultaten	17
5.2. Conclusies/ samenvatting wetenschappelijke literatuur	18
5.3. Referenties.....	19
6. OCS	21
6.2. Resultaten	21
6.2. Conclusies / samenvatting wetenschappelijke literatuur	31
6.3. Referenties.....	33
7. Overwegingen	39
7.1. Overwegingen Angststoornissen algemeen	39
7.2. Overwegingen Sociale angststoornis	40
7.3. Overwegingen Paniekstoornis	40
7.4. Overwegingen OCS	40
8. Aanbevelingen	42
Bijlage 1. De zoekstrategie	43
Bijlage 2. Review protocol	66
Bijlage 3. GRADE: Factoren voor downgraden en upgraden	68
Bijlage 4. Gehanteerde definties van therapieresistentie in geïncludeerde studies	70
Bijlage 5. Evidence tabellen Sociale Angststoornis	72
Bijlage 6. Evidence tabellen Paniekstoornis	78
Bijlage 7. Evidence tabellen OCS	86

1. Inleiding

(1) Welke angststoornissen kan men onderscheiden en welk onderscheid heeft relevantie voor de klinische praktijk?

Zowel in de DSM-IV van de American Psychiatric Association als de ICD-10 van de World Health Organisation is het gemeenschappelijke kenmerk van angststoornissen, dat er sprake is van angstige reacties die bovenmatig zijn doordat de persoon angst vertoont in de afwezigheid van gevaar of de mate van angst in geen verhouding staat tot de mate van reëel gevaar. Hiernaast is van belang dat deze angstige reacties de persoon hinderen in zijn sociaal of beroepsmatig functioneren. Een multidisciplinaire behandeling van angststoornissen vraagt om een gemeenschappelijk classificatiesysteem en met dit doel is de indeling van de DSM-IV als uitgangspunt genomen. Van de in dit classificatiesysteem onderscheiden angststoornissen werden opgenomen in de richtlijnen: (1) paniekstoornis met en zonder agorafobie; (2) sociale fobie; (3) specifieke fobie; (4) obsessieve-compulsieve stoornis; (5) gegeneraliseerde angststoornis. Wanneer evidence-based behandelingen niet effectief zijn, kan er sprake zijn van therapieresistentie. Deze EBRO module probeert antwoord te geven op de vraag welke behandelopties geprobeerd kunnen worden bij therapieresistente angststoornissen. Omdat therapieresistentie van de specifieke fobie relatief minder belangrijk is in de klinische praktijk, richten we ons bij de vragen omtrent behandelbaarheid van therapieresistentie op: de paniekstoornis met en zonder agorafobie; de sociale fobie; de obsessieve-compulsieve stoornis; de gegeneraliseerde angststoornis.

Uitgangsvragen:

- a. Welke interventies zijn effectief ingezet in de behandeling van een patiënt (> 18 jaar) met therapieresistente sociale fobie rekening houdend met de aard, ernst en het beloop van de aandoening?
- b. Welke interventies zijn effectief in de behandeling van een patiënt (> 18 jaar) met een therapieresistente paniekstoornis (met en zonder agorafobie), rekening houdend met de aard, ernst en het beloop van de aandoening?
- c. Welke interventies zijn effectief ingezet in de behandeling van een patiënt (> 18 jaar) met therapieresistente gegeneraliseerde angststoornis rekening houdend met de aard, ernst en het beloop van de aandoening?
- d. Welke interventies zijn effectief in de behandeling van een patiënt (> 18 jaar) met therapieresistente obsessieve compulsieve stoornis (OCS) rekening houdend met de aard, ernst en het beloop van de aandoening?

Complicerend is dat de definities van therapieresistentie in diverse onderzoeken niet eenduidig zijn of alleen betrekking hebben op biologische behandelingen. De definitie van therapieresistentie varieert tussen één SSRI gebruikt hebben zonder resultaat, tot diverse psychologische en medicamenteuze behandelstappen gevolgd hebben. Soms is de behandelvoorgeschiedenis niet verder gedefinieerd dan 'treatment resistant' of 'treatmentrefractory'. Per onderdeel is aangegeven wat in de betreffende onderzoeken onder therapieresistentie wordt verstaan.

Indien aanbevelingen gedaan worden in dit document dan bedoelen we met therapieresistentie patiënten met een angststoornis die adequaat behandeld zijn conform het betreffende behandelalgoritme in de Multidisciplinaire richtlijn voor Angststoornis, waarbij de behandelstappen zijn doorlopen c.q. overwogen en adequaat zijn uitgevoerd, maar waarbij dit tot onvoldoende herstel heeft geleid.

2. Wetenschappelijke onderbouwing

Zoekstrategie / klinisch review protocol

Er is op 2 juli 2015 een zoekstrategie uitgezet (zie bijlage 1) naar systematische reviews en meta-analyses over de behandeling van mensen met therapieresistente angststoornissen (uitgangsvraag 1 t/m 5). Er is in wetenschappelijke databases gezocht vanaf inception, aangezien in eerdere richtlijnen niet specifiek is gekeken naar de behandeling van therapieresistente angststoornissen. De criteria voor de selectie van de artikelen die uit deze zoekstrategie voortkwamen staan beschreven in het review protocol (zie bijlage 2). De resultaten van de review worden beschrijvend weergegeven.

Beoordeling van de kwaliteit van het bewijs

Voor het bewijs rondom interventies is het bewijs van de onderzoeken per uitkomstmaat gecodeerd met behulp van GRADE¹. De kwaliteit van het bewijs kent daarbij vier niveaus, te weten; zeer laag, laag, matig en hoog. In deze richtlijn is gekozen om de GRADE niveaus weer te geven met behulp van de volgende neutrale en internationaal toepasbare weergave:

Hoog	⊕⊕⊕⊕
Matig	⊕⊕⊕○
Laag	⊕⊕○○
Zeer laag	⊕○○○

Het studiedesign bepaalt de uitgangspositie van de kwaliteit van bewijs. Gerandomiseerde, gecontroleerde studies (RCT's) hebben over het algemeen meer bewijskracht dan observationele studies. Daarom is hun uitgangspositie hoog, terwijl de uitgangspositie van observationele studies laag is. De kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat wordt, behalve door de methodologische kwaliteit van de individuele onderzoeken, ook bepaald door andere factoren, zoals de mate van consistentie van de gevonden resultaten uit de verschillende onderzoeken en de precisie van de gevonden uitkomst (zie bijlage 3).

Samenvatten van resultaten in 'evidence tabel'

Van elk artikel is een samenvatting gemaakt in een zogenaamde 'evidence tabel', waarin de belangrijkste kenmerken van de onderzoeken zijn opgenomen. De formulering van de conclusies, gebaseerd op de studies uit de systematische literatuur search, is afgestemd op het GRADE niveau (zie tabel 1). Deze formulering sluit ook aan bij de 'levels of evidence' welke indeling (niveau 1 t/m 4) voorheen werd gebruikt in onder andere de multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie.

¹ GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Tabel 1. Formulering conclusies n.a.v. GRADE niveau

GRADE	Levels of evidence	Formulering conclusies
⊕⊕⊕⊕	Niveau 1	“Het is aangetoond dat...”
⊕⊕⊕○	Niveau 2	“Het is aannemelijk dat...”
⊕⊕○○	Niveau 3	“Er zijn aanwijzingen dat...”
⊕○○○	Niveau 4	“Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat...”

Geïnccludeerde en geëxcludeerde studies

In totaal zijn er met de zoekstrategie 719 systematische reviews gevonden; in EMBASE 290, in PubMed 271, in PsycInfo 96, in CINAHL 37 artikelen en in de Cochrane database voor systematische reviews 25. Vervolgens werden 164 dubbele artikelen verwijderd, er bleven daardoor 555 titels over. Uit deze 555 artikelen kwamen 127 artikelen door de eerste selectie heen; de overige 428 artikelen werden geëxcludeerd op basis van de titel en samenvatting. De voornaamste exclusie redenen tijdens de eerste selectie waren: geen reviews van interventies of niet de juiste patiëntengroep.

Op basis van de volledige tekst vond een tweede selectie van de literatuur plaats. De 127 artikelen die door de eerste selectie heen kwamen werden uitgesplitst naar 1) angststoornissen in het algemeen (17 artikelen, behandelingen van meerdere angststoornissen gecombineerd in een review), 2) Sociale angststoornis (8 artikelen), 3) paniekstoornis (10 artikelen), 4) GAS (16 artikelen), en 5) OCS (54 artikelen).

Meerdere angststoornissen

Van de 17 reviews over meerdere angststoornissen werden er vier geëxcludeerd aangezien zij geen RCT's bevatten die waren uitgevoerd onder mensen met therapie-resistente angststoornissen (Bellino, Rinaldi, Brunetti & Bogetto, 2012; Haby, Donnelly, Corry & Vos, 2006; Miyasaka, Atallah & Soares, 2007; Schneider, Arch & Wolitzky-Taylor, 2015), drie omdat het geen systematische review van RCT's bleek te zijn (Anderson, 2006 (en recente update van deze richtlijn die handmatig gevonden werd: Baldwin et al., 2014); Katzman, 2011), één omdat het een methode artikel betrof (Zohar, 2003), één omdat het geen RCT's bevatte (Barton, Karner, Salih, Baldwin & Edwards, 2014), één omdat het organisatie van zorg betrof (Archer et al., 2012) en één omdat het geen mensen met angststoornissen betrof (Leichsenring & Rabung, 2008), en één omdat het een oude review betrof, welke niet in het Engels beschikbaar was (Drug Administration Office, 1995).

In de 6 geïnccludeerde studies werd zowel gerapporteerd over farmacotherapie (Depping, Komossa, Kissling & Leucht, 2010: second-generation anti-psychotics bij SA en GAS; Ipser et al., 2006: farmacotherapie augmentation strategies in treatment-resistant anxiety disorders bij OCS, PTSS, GAS, paniek en SA); het toegevoegde effect van d-cycloserine aan psychologische behandelingen (Ori et al., 2015; Rodrigues et al., 2014 bij SA, paniek, OCS en PTSS); CGT voor farmacotherapie non-remitters (Rodrigues et al., 2011, bij OCS, paniek, PTSS), als over alle mogelijke behandelingen (Bandelow et al., 2008 bij SA, Paniek en GAS).

Therapieresistentie

Wat onder therapieresistentie verstaan wordt, verschilt nogal in de verschillende onderzoeken. Deze verschillen in onderzoekspopulatie kunnen de resultaten beïnvloeden. Voor een overzicht van de onderzoekspopulatie van de besproken studies, zie bijlage 4.

Sociale angststoornis (SA)

Van de 8 reviews over sociale angststoornis werden er 2 geëxcludeerd aangezien het geen therapie-resistente angststoornis betrof (Acarturk, Cuijpers, van Straten & de Graaf, 2009; Paes et al., 2013), drie aangezien deze wat betreft de inhoud en reikwijdte onder een nieuwere review vielen (Blanco, Raza, Schneier & Liebowitz, 2003; Stein, Zungu-Dirwayi, van der Linden & Seedat, 2000; Van Ameringen et al., 2003), één omdat het geen systematische review betrof (Blanco, Bragdon, Schneier & Liebowitz, 2013), en twee omdat het geen therapieresistente sociale angststoornis betrof (Canton, Scott & Glue, 2012; Stein, Ipser & McAnda, 2009).

Van de reviews over angst in het algemeen waren er 5 (o.a.) gericht op sociale angststoornis (Bandelow et al., 2008; Depping et al., 2010; Ipser et al., 2006; Ori et al., 2015; Rodrigues et al., 2014). Van deze 5 reviews werden er drie geëxcludeerd, twee aangezien deze wat betreft inhoud en reikwijdte onder een nieuwere review vielen (Bandelow et al., 2008; Rodrigues et al., 2014), en één omdat het geen therapieresistente sociale angststoornis betrof (Depping et al., 2010). De twee geïncludeerde reviews rapporteerden over farmacotherapie augmentatie strategieën bij therapieresistente angststoornissen (Ipser et al. 2006) en het toegevoegde effect van DCS aan psychologische behandeling (Ori et al., 2015).

Paniekstoornis

Van de 10 reviews over paniekstoornis werden er 2 geëxcludeerd aangezien het geen therapie-resistente angststoornis betrof (Royal, 2003; Watanabe, Churchill & Furukawa, 2009), zes aangezien het geen systematische review betrof (Batelaan, van Balkom & Stein, 2012; Bennett et al., 1998; Lader, 2005; Manfro, Heldt, Cordioli & Otto, 2008; McHugh, Smits & Otto, 2009; Pollack, Rapaport, Clary, Mardekian & Wolkow, 2000) en één aangezien deze wat betreft inhoud en reikwijdte onder een nieuwere review viel (Bakker, van Balkom & Stein, 2005). In de geïncludeerde review van Li, Wang, Li en Xiao (2014) werd gerapporteerd over de effectiviteit van repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) als behandeling van paniekstoornissen bij volwassenen.

Van de reviews over angst in het algemeen waren er 5 (o.a.) gericht op paniekstoornis (Bandelow et al., 2008; Ipser et al., 2009; Ori et al., 2015; Rodrigues et al., 2011, 2014). Van deze vijf reviews werden er twee geëxcludeerd, omdat deze wat betreft inhoud en reikwijdte onder een nieuwere review viel (Bandelow et al., 2008; Rodrigues et al., 2014). De 3 geïncludeerde reviews rapporteren over farmacotherapie augmentatie strategieën bij therapieresistente angststoornissen (Ipser et al. 2006), het toegevoegde effect van DCS aan psychologische behandeling (Ori et al., 2015), en over CGT bij PD patiënten die niet reageerden op farmacotherapie (Rodrigues et al., 2011).

Gegeneraliseerde angststoornis

Van de 16 reviews over GAS werden er 2 geëxcludeerd aangezien het geen reviews betrof naar de effectiviteit van behandeling (Darba et al., 2014; Linden et al., 2013), 3 aangezien het geen therapie-resistente angststoornis betrof (Boschen, 2011; Gale, Herbison, Glue, Coverdale & Guaiana, 2012; Pae et al., 2015), één aangezien het geen systematische review betrof (Tyrer & Baldwin, 2006) en één aangezien deze wat betreft inhoud en reikwijdte onder een nieuwere review vielen (Baldwin & Polkinghorn, 2005).

De overige 9 geïncludeerde reviews (Baldwin et al., 2011; Bereza et al., 2011; Davidson et al., 2010; Gao et al., 2011; Lalonde et al., 2011; Lorenz et al., 2010; Kreys et al., 2015; Samuel et al., 2011; National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011) en een samenvatting van de NICE richtlijn werden aan de werkgroepleden voorgelegd. Op basis van hun oordeel is besloten dat geen systematische review zal worden gedaan naar behandeling van therapieresistente GAS, aangezien hier onvoldoende literatuur over verschenen is.

Van de reviews over angst in het algemeen waren er 3 (o.a.) gericht op GAS (Bandelow et al., 2008; Depping, Komossa, Kissling & Leucht, 2010; Ipser et al., 2006). Ook in deze 3 reviews werd slechts een heel klein aantal studies genoemd omtrent behandeling van therapieresistente GAS.

In overleg met de werkgroep is besloten deze literatuur niet verder uit te werken, gezien het geringe aantal studies dat werd gevonden omtrent de behandeling van therapieresistente generaliseerde angststoornissen.

OCS

Van de 54 reviews over OCS werd een voorselectie gemaakt door de reviewer op basis waarvan er veertien werden geëxcludeerd omdat het geen systematische review bleek te zijn (Aouizerate et al., 2006; Bartsch & Kuhn, 2014; Bouvard, Millierey & Cottraux, 2004; Carey et al., 2012; Cottraux, Bouvard & Millierey, 2005; Fineberg & Craig, 2006; Fineberg, Gale & Sivakumaran, 2006; Frederick, 2007; Hood, Alderton & Castle, 2001; Kordon, Zurowski, Wahl & Hohagen, 2011; Nauta, Batelaan & van Balkom, 2012; Pittenger, Krystal & Coric, 2006; Sookman & Steketee, 2007; Williams et al., 2014), één omdat het geen OCS betrof (Öst, 2014), één omdat het geen therapieresistente OCS betrof (Gava et al., 2007), negen omdat deze wat betreft de inhoud en reikwijdte onder een nieuwere review vielen (Allen & Hollander, 2005; Dell'Osso, Nestadt, Allen & Hollander, 2006; Dold, Aigner, Lanzenberger & Kasper, 2011; Fineberg & Craig, 2007; Greist, 2003; Hollander, Kaplan, Allen & Cartwright, 2000; Ivey & Rosenberg, 2002; Kaplan & Hollander, 2003; McDonough & Kennedy, 2002). Zes andere reviews werden geëxcludeerd aangezien zij geen RCT's bevatten (Fineberg, Pallanti & Reghunandan, 2013; Fontenelle et al., 2015; Hamani et al., 2014; Kohl et al., 2014; de Koning, Figeë, van den Munckhof, Schuurman & Denys, 2011; Morishita et al., 2014) en nog twee andere omdat artikelen in het Frans (Ducasse & Fond, 2013) of Spaans (Albert, Barbaro, Aguglia, Maina & Bogetto, 2012) en niet in het Engels beschikbaar waren.

De overige 21 reviews werden voorgelegd aan een drietal werkgroepleden. Een unaniem oordeel voor inclusie werd gegeven over zes reviews (Arumugham & Reddy, 2013; Choi, 2009; Dold, Aigner, Lanzenberger & Kasper, 2013; Fineberg & Gale, 2005; Kisely et al., 2014; Veale et al., 2014), een unaniem oordeel voor exclusie over vier reviews (Blom, Figeë, Vulink & Denys, 2011; Mangas & Moreira, 2013; Sareen et al., 2004; Stein et al., 2012), voornamelijk omdat deze wat betreft inhoud en reikwijdte onder een nieuwere review vielen. De overige 11 reviews (Abdel-Ahad & Kazour, 2013; Ackerman & Greenland, 2002; Bloch et al., 2006; Blomstedt et al., 2013; Decloedt & Stein, 2010; Fineberg, Gale & Sivakumaran, 2006; Fontenelle, Nascimento, Mendlowicz, Shavitt & Versiani, 2007; Keuneman, Pakos, Weerasundera & Castle, 2005; Ma & Shin, 2014; Sassano & Pato, 2015; Skapinakis, Papatheodorou & Mavreas, 2007) werden niet eenduidig beoordeeld door de werkgroepleden. De reviewer heeft tot slot een selectie gemaakt van deze overige reviews o.b.v. de oordelen van de werkgroepleden en waarbij (op advies van de werkgroepleden) bij overlap gekozen is voor de meest recente reviews en degenen met de grootste reikwijdte. Uiteindelijk werden 7 van de 11 reviews geïnccludeerd (Abdel-Ahad & Kazour, 2013; Bloch et al., 2006; Decloedt & Stein, 2010; Fontenelle et al., 2007; Ma & Shin, 2014; Sassano-Higgins & Pato, 2015; Skapinakis et al., 2007). Door de werkgroepleden werden daarnaast nog enkele aanvullende reviews (Alonso et al., 2015; Komossa, Depping, Meyer, Kissling & Leucht, 2010) en een enkele RCT (Nazari, Momeni, Jariani & Tarrahi, 2011 t.a.v. EMDR waarvoor geen review werd gevonden) aangedragen.

Van de reviews over angst in het algemeen waren er 4 (o.a.) gericht op OCS (Ipser et al., 2006; Ori et al., 2015; Rodrigues et al., 2011, 2014). Deze 4 geïnccludeerde studies rapporteerden over farmacotherapeutische augmentatie strategieën bij therapieresistente angststoornissen (Ipser et al., 2006), over CGT bij patiënten die niet reageerden op farmacotherapie (Rodrigues et al., 2011), en over het toegevoegde effect van DCS aan psychologische behandeling (Ori et al., 2015; Rodrigues et al., 2014).

3. Referenties

- Abdel-Ahad, P. & Kazour, F. (2013). Non-antidepressant pharmacological treatment of obsessive compulsive disorder: A comprehensive review. *Current Clinical Pharmacology*, Feb 4 Epub.
- Acarturk, C., Cuijpers, P., Straten, A. van, & Graaf, R. de (2009). Psychological treatment of social anxiety disorder: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, 39, 241-254.
- Ackerman, D. & Greenland, S. (2002). Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22, 309-317.
- Albert, U., Barbaro, F., Aguglia, A., Maina, G., & Bogetto, F. (2012). Combined treatments in obsessive-compulsive disorder: Current knowledge and future prospects. *Rivista di Psichiatria*, 47, 255-268.
- Allen, A. & Hollander, E. (2005). Diagnosis and treatment of obsessive-compulsive disorder. *Primary Psychiatry*, 12, 34-42.
- Alonso, P., Cuadras, D., Gabriëls, L., Denys, D., Goodman, W., Greenberg, B.D., ... Menchon, J.M. (2015). Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis of treatment outcome and predictors of response. *PLoS One*, 10(7):e0133591. doi: 10.1371/journal.pone.0133591
- Ameringen, A.M. van, Allgulander, C., Bandelow, B., Greist, J.H., Hollander, E., Montgomery, S.A., ... Swinson, R.P. (2003). WCA recommendations for the long-term treatment of social phobia. *CNS spectrums*, 8, 40-52.
- Anderson, I. (2006). The new guidelines from the British Association for Psychopharmacology for anxiety disorders. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 10, 10-17.
- Aouizerate, B., Rotgé, J. Y., Martin-Guehl, C., Cuny, E., Rougier, A., Guehl, D. ... Tignol, J. (2006). A systematic review of psychosurgical treatments for obsessive-compulsive disorder: Does deep brain stimulation represent the future trend in psychosurgery? *Clinical Neuropsychiatry: Journal of Treatment Evaluation*, 3, 391-403.
- Archer, J., Bower, P., Gilbody, S., Lovell, K., Richards, D., Gask, L., ... Coventry, P. (2012). Collaborative care for depression and anxiety problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, CD006525.
- Arumugham, S.S. & Reddy, J.Y. (2013). Augmentation strategies in obsessive-compulsive disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 13, 187-202.
- Bakker, A., Balkom, A.J. van, & Stein, D.J. (2005). Evidence-based pharmacotherapy of panic disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 8, 473-482.
- Baldwin, D.S., Anderson, I.M., Nutt, D.J., Allgulander, C., Bandelow, B., Boer, J.A. den, Wittchen, H.U. (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. *Journal of Psychopharmacology*, 28(5), 403-439.
- Baldwin, D.S. & Polkinghorn, C. (2005). Evidence-based pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 8, 293-302.
- Baldwin, D.S., Waldman, S., & Allgulander, C. (2011). Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14, 697-710.
- Bandelow, B., Zohar, J., Hollander, E., Kasper, S., Moller, H. J., Zohar, J., ... Vega, J. (2008). 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 Journal of Biological Psychiatry*, 9, 248-312.

- Bartsch, C. & Kuhn, J. (2014). [Deep brain stimulation for addiction, anorexia and compulsion. Rationale, clinical results and ethical implications]. *Nervenarzt*, 85, 162-168.
- Barton, S., Karner, C., Salih, F., Baldwin, D.S., & Edwards, S.J. (2014). Clinical effectiveness of interventions for treatment-resistant anxiety in older people: A systematic review. *Health Technology Assessment*, 18, 1-62.
- Batelaan, N.M., Balkom, A.J. van, & Stein, D.J. (2012). Evidence-based pharmacotherapy of panic disorder: An update. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 15, 403-415.
- Bellino, S., Rinaldi, C., Brunetti, C., & Bogetto, F. (2012). Interpersonal psychotherapy: Recent indications beyond major depression. *Journal of Psychopathology*, 18, 359-375.
- Bennett, J.A., Moioffer, M., Stanton, S.P., Dwight, M., Keck, P.E. Jr. (1998). A risk-benefit assessment of pharmacological treatments for panic disorder. *Drug Safety*, 18(6), 419-430.
- Bereza, B.G., Machado, M., Ravindran, A.V., & Einarson, T.R. (2012). Evidence-based review of clinical outcomes of guideline-recommended pharmacotherapies for generalized anxiety disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, 57, 470-478.
- Blanco, C., Raza, M.S., Schneier, F.R., & Liebowitz, M.R. (2003). The evidence-based pharmacological treatment of social anxiety disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 6, 427-442.
- Blanco, C., Bragdon, L.B., Schneier, F.R., & Liebowitz, M.R. (2013). The evidence-based pharmacotherapy of social anxiety disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16, 235-249.
- Bloch, M.H., Landeros-Weisenberger, A., Kelmendi, B., Coric, V., Bracken, M.B., & Leckman, J.F. (2006). A systematic review: Antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*, 11, 622-632.
- Blom, R.M., Figeo, M., Vulink, N., & Denys, D. (2011). Update on repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: Different targets. *Current Psychiatry Reports*, 13, 289-294.
- Blomstedt, P., Sjoberg, R. L., Hansson, M., Bodlund, O., & Hariz, M.I. (2013). Deep brain stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *World Neurosurgery*, 80, e245-e253.
- Boschen, M.J. (2011). A meta-analysis of the efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie*, 56, 558-566.
- Bouvard, M. A., Millierey, M., & Cottraux, J. (2004). Management of obsessive compulsive disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 73, 149-157.
- Canton, J., Scott, K.M., & Glue, P. (2012). Optimal treatment of social phobia: Systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 8, 203-215.
- Carey, P.D., Lochner, C., Kidd, M., Van Ameringen, M., Stein, D.J., & Denys, D. (2012). Quetiapine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: Is response to treatment predictable? *International Clinical Psychopharmacology*, 27, 321-325.
- Choi, Y.J. (2009). Efficacy of treatments for patients with obsessive-compulsive disorder: A systematic review. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 21, 207-213.
- Coric, V., Taskiran, S., Pittenger, C., Wasyluk, S., Mathalon, D.H., Valentine, G. ... Krystal, J.H. (2005). Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label trial. *Biological Psychiatry*, 58(5), 424-428.
- Cottraux, J., Bouvard, M.A., & Millierey, M. (2005). Combining pharmacotherapy with cognitive-behavioral interventions for obsessive-compulsive disorder. *Cognitive Behaviour Therapy*, 34, 185-192.

- Darba, J., Kaskens, L., Perez, C., Alvarez, E., Navarro-Artieda, R., & Sicras-Mainar, A. (2014). Pharmacoeconomic outcomes for pregabalin: A systematic review in neuropathic pain, generalized anxiety disorder, and epilepsy from a Spanish perspective. *Advances in Therapy, 31*, 1-29.
- Davidson, J.R., Feltner, D.E., & Dugar, A. (2010). Management of generalized anxiety disorder in primary care: Identifying the challenges and unmet needs. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry, 12*.
- Decloedt, E.H. & Stein, D.J. (2010). Current trends in drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 6*.
- Dell'Osso, B., Nestadt, G., Allen, A., & Hollander, E. (2006). Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A critical review. *Journal of Clinical Psychiatry, 67*, 600-610.
- Depping, A.M., Komossa, K., Kissling, W., & Leucht, S. (2010). Second-generation antipsychotics for anxiety disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Dold, M., Aigner, M., Lanzenberger, R., & Kasper, S. (2011). [Efficacy of antipsychotic augmentation therapy in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of double-blind, randomised, placebo-controlled trials]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie, 79*, 453-466.
- Dold, M., Aigner, M., Lanzenberger, R., & Kasper, S. (2013). Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology, 16*, 557-574.
- Drug Administration Office (Sweden) and State Drug Control (Norway). (1995). [Recommendations for drug therapy in anxiety. Serotonergic agents to replace benzodiazepines.] *Lakartidningen, 92*, 1256-1261.
- Ducasse, D., & Fond, G. (2013). Troubles obsessionnels compulsifs résistants et antipsychotiques: Données neurobiologiques et thérapeutiques actuelles. = Resistant obsessive compulsive disorder and antipsychotic agents: Current neurobiological and therapeutic data. *Annales Médico-Psychologiques, 171*, 725-732.
- Fineberg, N.A., Gale, T.M., & Sivakumaran, T. (2006). A review of antipsychotics in the treatment of obsessive compulsive disorder. *Journal of Psychopharmacology, 20*, 97-103.
- Fineberg, N. & Craig, K. J. (2006). Benefits and limitations of pharmacological interventions in obsessive compulsive disorder. *Clinical Neuropsychiatry, 3*, 345-363.
- Fineberg, N.A. & Craig, K.J. (2007). Pharmacological treatment for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry, 6*, 234-239.
- Fineberg, N.A., Pallanti, S., & Reghunandanan, S. (2013). Evidence-based treatment pathways for translational studies in obsessive-compulsive disorders. *Moderns Trends in Pharmacopsychiatry, 29*, 164-177.
- Fineberg, N.A. & Gale, T.M. (2005). Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology, 8*, 107-129.
- Fontenelle, L.F., Nascimento, A.L., Mendlowicz, M.V., Shavitt, R.G., & Versiani, M. (2007). An update on the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Opinion in Pharmacotherapy, 8*, 563-583.
- Fontenelle, L.F., Coutinho, E.S., Lins-Martins, N.M., Fitzgerald, P.B., Fujiwara, H., & Yucel, M. (2015). Electroconvulsive therapy for obsessive-compulsive disorder: A systematic review. *The Journal of Clinical Psychiatry, 76*(7), 949-957.
- Frederick, C. (2007). Hypnotically facilitated treatment of obsessive-compulsive disorder: Can it be evidence-based? *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis, 55*, 189-206.

- Gale, C., Herbison, G.P., Glue, P., Coverdale, J., & Guaiana, G. (2012). Benzodiazepines for generalised anxiety disorder (GAD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Gao, K., Kemp, D.E., Fein, E., Wang, Z., Fang, Y., Ganocy, S.J. & Calabrese, J.R. (2011). Number needed to treat to harm for discontinuation due to adverse events in the treatment of bipolar depression, major depressive disorder, and generalized anxiety disorder with atypical antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72, 1063-1071.
- Gava, I., Barbui, C., Aguglia, E., Carlino, D., Churchill, R., De Vanna, M. & McGuire, H.F. (2007). Psychological treatments versus treatment as usual for obsessive compulsive disorder (OCD). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD005333.
- Greist, J.H., Bandelow, B., Hollander, E., Marazziti, D., Montgomery, S.A., Nutt, D.J., ... Zohar, J. (2003). WCA recommendations for the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder in adults. *CNS Spectrums*, 8, 7-16.
- Haby, M.M., Donnelly, M., Corry, J., & Vos, T. (2006). Cognitive behavioural therapy for depression, panic disorder and generalized anxiety disorder: A meta-regression of factors that may predict outcome. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40, 9-19.
- Hamani, C., Pilitsis, J., Rughani, A.I., Rosenow, J.M., Patil, P.G., Slavin, K.S., ... Kalkanis, S. (2014). Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: Systematic review and evidence-based guideline sponsored by the American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery and the Congress of Neurological Surgeons (CNS) and endorsed by the CNS and American Association of Neurological Surgeons. *Neurosurgery*, 75, 327-333.
- Hollander, E., Kaplan, A., Allen, A., & Cartwright, C. (2000). Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 23, 643-656.
- Hood, S., Alderton, D., & Castle, D. (2001). Obsessive-compulsive disorder: Treatment and treatment resistance. *Australasian Psychiatry*, 9, 118-127.
- Ipser, J.C., Carey, P., Dhansay, Y., Fakier, N., Seedat, S., Stein, D.J. (2006). Pharmacotherapy augmentation strategies in treatment-resistant anxiety disorders (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD005473. DOI: 10.1002/14651858.
- Ivey, J.L. & Rosenberg, D.R. (2002). Clomipramine use in obsessive-compulsive disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2, 783-790.
- Kaplan, A. & Hollander, E. (2003). A review of pharmacologic treatments for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Services*, 54, 1111-1118.
- Katzman, M.A. (2011). Aripiprazole: A clinical review of its use for the treatment of anxiety disorders and anxiety as a comorbidity in mental illness. *Journal of Affective Disorders*, 128, S11-S20.
- Keuneman, R.J., Pakos, V., Weerasundera, R., & Castle, D.J. (2005). Antipsychotic treatment in obsessive-compulsive disorder: A literature review. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 39, 336-343.
- Kisely, S., Hall, K., Siskind, D., Frater, J., Olson, S., & Crompton, D. (2014). Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44, 3533-3542.
- Kohl, S., Schönherr, D.M., Luigjes, J., Denys, D., Mueller, U.J., Lenartz, D., Visser-Vanderwalle, V. & Kuhn, J. (2014). Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive compulsive disorder: A systematic review. *BMC Psychiatry*, 14.
- Komossa, K., Depping, A.M., Meyer, M., Kissling, W., & Leucht, S. (2010). Second-generation antipsychotics for obsessive compulsive disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Dec 8,(12). CD008141. doi: 10.1002/14651858.

- Koning, P.P., Figeo, M., Munckhof, P. van den, Schuurman, P.R., & Denys, D. (2011). Current status of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: A clinical review of different targets. *Current Psychiatry Reports*, 13, 274-282.
- Kordon, A., Zurowski, B., Wahl, K., & Hohagen, F. (2011). [Evidence-based pharmacotherapy and other somatic treatment approaches for obsessive-compulsive disorder: State of the art]. *Nervenarzt*, 82, 319-324.
- Kreys, T.J. & Phan, S.V. (2015). A literature review of quetiapine for generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy*, 35, 175-188.
- Lader, M. (2005). Management of panic disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 5, 259-266.
- Lalonde, C.D. & Lieshout, R.J. van (2011). Treating generalized anxiety disorder with second generation antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31, 326-333.
- Leichsenring, F. & Rabung, S. (2008). Effectiveness of long-term psychodynamic psychotherapy: A meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 300, 1551-1565.
- Li, H., Wang, J., Li, C., & Xiao, Z. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for panic disorder in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, CD009083.
- Linden, M., Bandelow, B., Boerner, R.J., Brassler, M., Kasper, S., Moller, H.J., ... Wittchen, H.U. (2013). The best next drug in the course of generalized anxiety disorders: The "PN-GAD-algorithm". *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 17, 78-89.
- Lorenz, R.A., Jackson, C.W., & Saitz, M. (2010). Adjunctive use of atypical antipsychotics for treatment-resistant generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy*, 30, 942-951.
- Ma, Z.R. & Shi, L.J. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant obsessive-compulsive disorder (OCD): A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7, 4897-4905.
- Manfro, G.G., Heldt, E., Cordioli, A.V., & Otto, M.W. (2008). Cognitive-behavioral therapy in panic disorder. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 30, S81-S87.
- Mangas, M. & Moreira, R. (2013). Deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder: A literature review. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 2, 391-398.
- McDonough, M. & Kennedy, N. (2002). Pharmacological management of obsessive-compulsive disorder: A review for clinicians. *Harvard Review of Psychiatry*, 10, 127-137.
- McHugh, R.K., Smits, J.A., & Otto, M.W. (2009). Empirically supported treatments for panic disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 32, 593-610.
- Miyasaka, L.S., Atallah, A.N., & Soares, B.G.O. (2007). Passiflora for anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 24(1), CD004518.
- Morishita, T., Fayad, S.M., Goodman, W.K., Foote, K.D., Chen, D., Peace, D.A. & Okun, M.S. (2014). Surgical neuroanatomy and programming in deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder. *Neuromodulation*, 17, 312-319.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). (2011). Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: Management. Clinical guideline. London, NICE.
- Nauta, K. J., Batelaan, N. M., & van Balkom, A. J. (2012). De obsessieve-compulsieve stoornis vanuit gezinsperspectief: Implicaties voor behandeling en onderzoek. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 54, 439-448.
- Nazari, H., Momeni, N., Jariani, M., & Tarrahi, M.J. (2011). Comparison of eye movement desensitization and reprocessing with citalopram in treatment of obsessive compulsive disorder. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 15, 270-274.

- Ori, R., Amos, T., Bergman, H., Soares-Weiser, K., Ipser, J.C., & Stein, D.J. (2015). Augmentation of cognitive and behavioural therapies (CGT) with d-cycloserine for anxiety and related disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10;5: CD007803
- Ost, L.-G. (2014). The efficacy of Acceptance and Commitment Therapy: An updated systematic review and meta-analysis. *Behaviour Research and Therapy*, 61, 105-121.
- Pae, C.U., Wang, S.M., Han, C., Lee, S.J., Patkar, A.A., Masand, P.S. & Serretti, A. (2015). Vortioxetine, a multimodal antidepressant for generalized anxiety disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 64, 88-98.
- Paes, F., Baczynski, T., Novaes, F., Marinho, T., Arias-Carrion, O., Budde, H., ... Machado, S. (2013). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) to Treat Social Anxiety Disorder: Case Reports and a Review of the Literature. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 9, 180-188.
- Pittenger, C., Krystal, J.H., & Coric, V. (2006). Glutamate-modulating drugs as novel pharmacotherapeutic agents in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *NeuroRx*, 3, 69-81.
- Pollack, M.H., Rapaport, M.H., Clary, C.M., Mardekian, J., & Wolkow, R. (2000). Sertraline treatment of panic disorder: Response in patients at risk for poor outcome. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 922-927.
- Pollack, M.H., Marzol, P.C., & Pollack, M.H. (2000). Panic: Course, complications and treatment of panic disorder. *Journal of Psychopharmacology*, 14, S25-S30.
- Rodrigues, H., Figueira, I., Goncalves, R., Mendlowicz, M., Macedo, T., & Ventura, P. (2011). CGT for pharmacotherapy non-remitters: A systematic review of a next-step strategy. *Journal of Affective Disorders*, 129, 219-228.
- Rodrigues, H., Figueira, I., Lopes, A., Goncalves, R., Mendlowicz, M.V., Coutinho, E.S.F. & Ventura, P. (2014). Does d-cycloserine enhance exposure therapy for anxiety disorders in humans? A meta-analysis. *PLoS ONE*, 9.
- Royal, A. (2003). Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder and agoraphobia. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 37(6), 641-656.
- Salín-Pascual, R.J., & Basañez-Villa, E. (2003). Changes in compulsion and anxiety symptoms with nicotine transdermal patches in nonsmoking obsessive-compulsive disorder patients. *Revista de Investigación Clínica*, 55(6), 650-654.
- Samuel, M., Zimovetz, E.A., Gabriel, Z., & Beard, S.M. (2011). Efficacy and safety of treatments for refractory generalized anxiety disorder: A systematic review. *International Clinical Psychopharmacology*, 26, 63-68.
- Sareen, J., Kirshner, A., Lander, M., Kjernisted, K.D., Eleff, M.K., & Reiss, J.P. (2004). Do antipsychotics ameliorate or exacerbate Obsessive Compulsive Disorder symptoms? A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 82, 167-174.
- Sassano-Higgins, S.A. & Pato, M.T. (2015). Pindolol augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors and clomipramine for the treatment of obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapy*, 6, 36-38.
- Schneider, R.L., Arch, J.J., & Wolitzky-Taylor, K.B. (2015). The state of personalized treatment for anxiety disorders: A systematic review of treatment moderators. *Clinical Psychology Review*, 38, 39-54.
- Skapinakis, P., Papatheodorou, T., & Mavreas, V. (2007). Antipsychotic augmentation of serotonergic antidepressants in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis of the randomized controlled trials. *European Neuropsychopharmacology*, 17, 79-93.

- Sookman, D. & Steketee, G. (2007). Directions in specialized cognitive behavior therapy for resistant obsessive-compulsive disorder: Theory and practice of two approaches. *Cognitive and Behavioral Practice, 14*, 1-17.
- Stein, D.J., Zungu-Dirwayi, N., van Der Linden, G. J., & Seedat, S. (2000). Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD002795.
- Stein, D.J., Ipser, J., & McAnda, N. (2009). Pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder: a review of meta-analyses and treatment guidelines. *CNS spectrums, 14*, 25-31.
- Stein, D.J., Koen, N., Fineberg, N., Fontenelle, L.F., Matsunaga, H., Osser, D. & Simpson, H.B. (2012). A 2012 evidence-based algorithm for the pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Current Psychiatry Reports, 14*, 211-219.
- Stein, D.J., Pedersen, R., Rothbaum, B.O., Baldwin, D.S., Ahmed, S., Musgnung, J. & Davidson, J. (2009). Onset of activity and time to response on individual CAPS-SX items in patients treated for post-traumatic stress disorder with venlafaxine ER: A pooled analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology, 12*, 23-31.
- Tyrer, P. & Baldwin, D. (2006). Generalised anxiety disorder. *The Lancet, 368*, 2156-2166.
- Veale, D., Miles, S., Smallcombe, N., Ghezai, H., Goldacre, B., & Hodson, J. (2014). Atypical antipsychotic augmentation in SSRI treatment refractory obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry, 14*.
- Watanabe, N., Churchill, R., & Furukawa, T.A. (2009). Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD005335.
- Williams, M.T., Farris, S.G., Turkheimer, E.N., Franklin, M.E., Simpson, H.B., Liebowitz, M., & Foa, E.B. (2014). The impact of symptom dimensions on outcome for exposure and ritual prevention therapy in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Anxiety Disorders, 28*, 553-558.
- Zohar, J. (2003). WCA recommendations for the long-term treatment of anxiety disorders. *CNS spectrums, 8*, 5-6.

4. Sociale Angststoornis

4.1. Resultaten

In bijlage 5 staan de evidence tabellen van de geïnccludeerde reviews en meta-analyses en de beoordeling van hun kwaliteit.

CGT

Ori et al. (2015) evalueren in hun systematische review de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie (CGT) uitgebreid met d-cycloserine (DCS) als behandeling van angst en gerelateerde aandoeningen. In de review van Ori et al. (2015) werd therapieresistentie gedefinieerd als het niet optimaal reageren op de eerste-staps behandeling met medicatie of cognitieve- en gedragstherapie. 21 studies werden geïnccludeerd waarvan vijf studies de effectiviteit van deze behandeling met betrekking tot sociale angststoornissen beschreef (Cameron, 2005; Guastella et al., 2008; Hofmann et al., 2006; Hofmann et al., 2013; Sheerin, 2014). Er werd een significante verschil gerapporteerd in het voordeel van CGT aangevuld met DCS in vergelijking met CGT + placebo met betrekking tot quality of life aan het einde van de behandeling (N = 1, MD -5.32; 95% CI -9.87,-0.77; n = 56) en na 1 maand follow-up (N = 1, MD -5.71; 95% CI -11.12,-0.30; n = 56). Voor de overige uitkomstmaten (behandelresponse, acceptatie v/d behandeling, vermindering van ziekteverschijnselen, aandoening specifieke angst symptomen, bijwerkingen leidend tot beëindiging behandeling of ziekenhuisopname) werden geen verschillen gevonden tussen de behandelgroepen.

SSRI (paroxetine) met pindolol vs. SSRI (paroxetine) met placebo

De systematische review van Ipser et al. (2006) beschrijft de evidence voor de effectiviteit van farmacotherapeutische augmentatie strategieën bij therapie-resistente angststoornissen. Therapieresistentie werd in deze review gedefinieerd als het ontbreken van een response op de primaire uitkomstmaten zoals gedefinieerd in de individuele studies. 17 studies werden geïnccludeerd, waarvan slechts 1 studie de effectiviteit van farmacotherapeutische augmentatie strategieën met betrekking tot sociale angststoornissen beschreef (Stein, Sareen, Hami & Chao, 2001). In deze dubbel geblindeerde, placebo gecontroleerde crossover studie werd de toevoeging van 5mg pindolol (3x/dag) aan een constante dosis paroxetine geëvalueerd. Er werden geen verschillen gevonden voor sociale angststoornis scores of behandelresponse tussen de behandelgroep met pindolol en de behandelgroep met placebo.

4.2. Conclusies/ samenvatting wetenschappelijke literatuur

Er kunnen alleen GRADE² conclusies getrokken worden over systematische reviews waar een meta-analyse is toegepast. Bij de narratieve reviews worden narratieve conclusies getrokken.

² Methodiek voor het beoordelen en graderen van de kwaliteit van wetenschappelijke studies en van aanbevelingen, alom gebruikt bij richtlijnen/zorgstandaard ontwikkeling.

CGT met d-cycloserine vs. CGT met placebo

⊕⊕○○	<p>Er zijn aanwijzingen dat behandeling met CGT met DCS t.o.v. CGT met placebo een gunstig effect heeft met betrekking tot kwaliteit van leven bij patiënten die niet optimaal reageerden op de eerste-staps behandeling met medicatie of cognitieve- en gedragstherapie. Voor de overige uitkomstmaten werden geen verschillen gevonden tussen de behandelgroepen.</p> <p><i>Ori et al., 2015 (goed uitgevoerde review, gebaseerd op gering aantal kleine studies)</i></p>
------	---

SSRI(paroxetine) met pindolol vs. SSRI(paroxetine) met placebo

	<p>Er is geen bewijs dat de combinatie van paroxetine en pindolol effectief is in de behandeling van (therapieresistente) sociale angststoornissen die niet respondeerden op eerdere medicatiestappen. Deze conclusie is gebaseerd op de resultaten van één zeer kleine RCT (n=14) en moet met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.</p> <p><i>Ipser et al., 2006</i></p>
--	---

4.3. Referenties

- Cameron, J.A. (2005). *Use of an antibiotic as an enhancer for the treatment of social phobia* NCT00128401. ClinicalTrials.gov [www.clinicaltrials.gov] (accessed on 26 June 2014).
- Guastella, A.J., Richardson, R., Lovibond, P.F., Rapee, R.M., Gaston, J.E., Mitchell, P., & Dadds, M.R. (2008). A randomized controlled trial of D-cycloserine enhancement of exposure therapy for social anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, 63(6), 544–549.
- Hofmann, S.G., Meuret, A.E., Smits, J.A., Simon, N.M., Pollack, M.H., Eisenmenger, K., & Otto, M.W. (2006). Augmentation of exposure therapy with D-cycloserine for social anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63(3), 298–304.
- Hofmann, S.G., Smits, J.A., Rosenfield, D., Simon, N., Otto, M.W., Meuret, A.E.... Pollack, M.H. (2013). D-cycloserine as an augmentation strategy with cognitive-behavioral therapy for social anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry*, 170(7), 751–758.
- Li, H., Wang, J., Li, C., & Xiao, Z. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for panic disorder in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9, CD009083.
- Ori, R., Amos, T., Bergman, H., Soares-Weiser, K., Ipser, J.C., & Stein, D.J. (2015). Augmentation of cognitive and behavioural therapies (CGT) with d-cycloserine for anxiety and related disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10;5: CD007803
- Sheerin, C.M. (2014). Slope of change through D-cycloserine facilitation of exposure therapy in a social anxiety population. *Dissertation Abstracts International: Section B: the Sciences and Engineering Dissertation Abstracts International*, 75(6-B(E)).
- Stein, M.B., Sareen, J., Hami, S., & Chao, J. (2001). Pindolol potentiation of paroxetine for generalized social phobia: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *American Journal of Psychiatry*, 158(10), 1725–1727.

5. Paniekstoornis

5.1. Resultaten

In bijlage 6 staan de evidence tabellen van de geïnccludeerde reviews en meta-analyses en de beoordeling van hun kwaliteit.

Repetitive Transcranial magnetic stimulation (rTMS)

RTMS VS. SHAM RTMS

In een systematische review beschrijven Li, Wang, Li en Xiao (2014) de resultaten van 2 RCT's (N=40) waarin repetitieve transcraniële magnetische stimulatie is vergeleken met 'sham-simulatie' in de behandeling van paniekstoornissen. Therapieresistentie werd gedefinieerd als resistentie tegen farmacologische als psychologische behandelingen. rTMS werd in beide studies volgens dezelfde stimulatie parameters uitgevoerd (1800 pulses/day, 1 Hz, at 110% RMT, right DLPFC), alleen de duur van de behandeling was verschillend; 10 sessies (Prasko et al., 2007) vs. 20 sessies (Mantovani et al., 2013). Beide studies beschrijven paniek symptomen, gemeten met de Panic Disorder Severity Scale (PDSS), als primaire uitkomstmaat. Mantovani et al. (2013) (n=25) vonden een significant effect met betrekking tot een vermindering van symptomen in het voordeel van rTMS in vergelijking met de controlegroep ($t = 3.04$, $df = 16.57$, $P = 0.007$). Dit effect bleef bij een deel van de patiënten bestaan bij naturalistische follow-up gedurende 24 weken. De andere trial (Prasko et al. 2007, n=15) laat ook een vermindering van symptomen zien bij patiënten die behandeld zijn met rTMS in vergelijking met de controlegroep, maar deze verschillen zijn echter niet significant. Op alle andere uitkomstmaten (uitvallers, response, kwaliteit van leven, veiligheid v/d interventie, symptomen voor andere aandoeningen, cognitief functioneren en functionele beperkingen) laten beide studies geen significante verschillen zien tussen interventiegroep en controlegroep. De kwaliteit van de studies geïnccludeerd in de systematische review van Li et al. (2014) is laag. De studies zijn klein van omvang en verschaffen weinig tot geen informatie over de methode hoe patiënten zijn toegewezen aan interventie- of controlegroep en of de allocatie al dan niet voorspelbaar was (hoog risico op selectie bias). Daarnaast rapporteert de trial van Mantovani et al. een drop-out rate van 16% (hoog risico op 'attrition bias') en beperkte duur van het effect.

Cognitieve gedragstherapie

CGT MET D-CYCLOSERINE VS. CGT MET PLACEBO

Ori et al. (2015) evalueren in hun systematische review de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie (CGT) uitgebreid met d-cycloserine (DCS) als behandeling van angst en gerelateerde aandoeningen. In de review van Ori et al. (2015) werd therapieresistentie gedefinieerd als het niet optimaal reageren op de eerste-staps behandeling met medicatie of cognitieve- en gedragstherapie. 21 studies werden geïnccludeerd waarvan twee studies de effectiviteit van deze behandeling met betrekking tot paniekstoornissen beschreef. Beide studies passen exposure-based CGT aangevuld met DCS (50 mg) toe. Echter, tussen de studies is er een verschil in het aantal sessies exposure based CGT en het aantal keren dat CGT wordt aangevuld met DCS, respectievelijk 5 (Otto et al. 2010) vs. 11 (Siegmund et al. 2011) en 3 (Otto et al. 2010) vs. 11 (Siegmund et al. 2011). Significante verschillen werden gerapporteerd in het voordeel van CGT aangevuld met DCS in vergelijking met CGT + placebo met betrekking tot behandelresponse (N = 1, RR 2.25; 95% CI 1.04- 4.86; n = 31) en het verminderen van aandoening specifieke (angst) symptomen (N = 2, SMD -0.84; 95% CI -1.33 to -0.34; n = 70) aan het einde van de behandeling. Voor de overige uitkomstmaten (acceptatie

v/d behandeling, symptomen co-morbiditeit, beëindiging behandeling of ziekenhuisopname) werden geen verschillen gevonden tussen de behandelgroepen.

CGT MET SSRI VS. "MEDICATIE OPTIMALISATIE" (SSRI MET CLONAZEPAM)

Rodrigues et al. (2011) evalueren de effectiviteit van CGT als een 'next-step' strategie bij de behandeling van patiënten met angststoornissen die niet reageren op een farmacotherapeutische interventie. In totaal werden er 17 studies geïnccludeerd, waarvan 5 studies betrekking hebben op patiënten met paniekstoornissen. Van deze 5 studies is er slechts één een RCT (Simon et al., 2009). Zowel het uitbreiden van de farmacotherapeutische behandeling met CGT als het optimaliseren van de farmacotherapeutische behandeling zijn geassocieerd met een afname van symptomen. Echter, er was geen significant verschil tussen de twee behandelgroepen.

Farmacotherapie

FLUOXETINE EN PINDOLOL VS. FLUOXETINE EN PLACEBO

De systematische review van Ipser et al. (2006) beschrijft de evidence voor de effectiviteit van farmacotherapeutische augmentation strategies in treatment-resistant angststoornissen. Therapieresistentie werd in deze review gedefinieerd als het ontbreken van een response op de primaire uitkomstmaten zoals gedefinieerd in de individuele studies. 17 studies werden geïnccludeerd, waarvan slechts 1 studie de effectiviteit van farmacotherapeutische augmentation strategies met betrekking tot paniekstoornissen beschreef (Hirschmann et al., 2000). In deze dubbel geblindeerde placebo gecontroleerde trial ontvingen patiënten naast fluoxetine (20 mg/dag) pindolol (2.5mg 3x /dag) of een placebo voor 4 weken. Patiënten die behandeld werden met de combinatie van fluoxetine en pindolol lieten een significante verbetering zien ten opzichte van patiënten die de combinatie fluoxetine + placebo ontvingen, met betrekking tot het verminderen van de ernst van de symptomen (SMD -3.73, 95%CI -5.1 to -2.36, n = 25) en het verminderen van comorbide symptomen als depressiviteit (SMD -1.87, 95%CI -2.83 to -0.90, n=25) en angst (SMD -6.50, 95%CI -8.86 to -4.14, n=25).

5.2. Conclusies/ samenvatting wetenschappelijke literatuur

Er kunnen alleen GRADE³ conclusies getrokken worden over systematische reviews waar een meta-analyse is toegepast. Bij de narratieve reviews worden narratieve conclusies getrokken.

rTMS vs. sham rTMS

	<p>Er is weinig bekend over de effectiviteit van rTMS in de behandeling van paniekstoornis. Slechts 2 zeer kleine RCT's met een hoog risico op bias zijn uitgevoerd om de effectiviteit van rTMS vast stellen bij patiënten met resistentie tegen farmacologische en psychologische behandelingen. Beide studies laten een vermindering zien van symptomen (PDSS) in het voordeel van rTMS. Deze bevindingen zijn slechts in 1 studie significant en moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.</p> <p><i>Li et al., 2014</i></p>
--	---

CGT met DCS vs. CGT met placebo

³ Methodiek voor het beoordelen en graderen van de kwaliteit van wetenschappelijke studies en van aanbevelingen, alom gebruikt bij richtlijnen/zorgstandaard ontwikkeling.

	<p>In 2 RCT's vond men een gunstig effect van cognitieve gedragstherapie (CGT) uitgebreid met d-cycloserine (DCS) t.o.v. CGT met placebo met betrekking tot het verminderen van aandoening specifieke (angst) symptomen bij therapieresistentie gedefinieerd als het niet optimaal reageren op de eerste-staps behandeling met medicatie of cognitieve gedragstherapie. 1 studie laat een gunstig effect zien van CGT met DCS t.o.v. CGT met placebo als het gaat om behandelrespons. Gezien de heterogeniteit van de studies en de beperkte omvang van de studiepopulaties moeten de resultaten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.</p> <p><i>Ori et al., 2015</i></p>
--	---

CGT met SSRI vs. "medicatie optimalisatie" (SSRI met clonazepam)

	<p>In één RCT, met beperkte omvang (n=46), naar de effectiviteit van CGT als een 'next-step' strategie bij de behandeling van patiënten met angststoornissen die niet reageren op een farmacotherapeutische interventie vond men dat zowel het uitbreiden van de farmacotherapeutische behandeling met CGT als het optimaliseren van de farmacotherapeutische behandeling geassocieerd zijn met een afname van symptomen. Echter, er was geen significant verschil tussen de twee behandelgroepen.</p> <p><i>Rodrigues et al., 2011</i></p>
--	---

Fluoxetine en pindolol vs. Fluoxetine en placebo

	<p>De combinatie van fluoxetine en pindolol als augmentatiestrategie ten opzichte van fluoxetine en placebo, is mogelijk effectief in het verminderen van de ernst van de symptomen en het verminderen van comorbide symptomen als depressie en angst bij patiënten met therapieresistentie, gedefinieerd als het ontbreken van een response op de primaire uitkomstmaten. Deze conclusie is gebaseerd op de resultaten van één zeer kleine RCT (n=25) en moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.</p> <p><i>Ipsler et al., 2006</i></p>
--	--

5.3. Referenties

- Hirschmann, S., Dannon, P.N., Iancu, I., Dolberg, O.T., Zohar, J., & Grunhaus, L. (2000). Pindolol augmentation in patients with treatment-resistant panic disorder: A double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20(5), 556–559.
- Ipsler, J.C., Carey, P., Dhansay, Y., Fakier, N., Seedat, S., & Stein, D.J. (2006). Pharmacotherapy augmentation strategies in treatment-resistant anxiety disorders (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD005473. DOI: 10.1002/14651858.
- Mantovani, A., Aly, M., Dagan, W., Allart, A., & Lisanby, S.H. (2013). Randomized sham controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid major depression. *Journal of Affective Disorders*, 144(1-2), 153–159.
- Ori, R., Amos, T., Bergman, H., Soares-Weiser, K., Ipsler, J.C., & Stein, D.J. (2015). Augmentation of cognitive and behavioural therapies (CGT) with d-cycloserine for anxiety and related disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10;5: CD007803.

- Otto, M.W., Tolin, D.F., Simon, N.M., Pearlson, G.D., Basden, S., Meunier, S.A., ... Pollock, F.H. (2010). Efficacy of d-cycloserine for enhancing response to cognitive-behaviour therapy for panic disorder. *Biological Psychiatry* 2010;67(4), 365–370.
- Prasko, J., Zalesky, R., Bares, M., Horacek, J., Kopecek, M., Novak, T. & Paskova, B. (2007). The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) add on serotonin reuptake inhibitors in patients with panic disorder: A randomized, double blind sham controlled study. *Neuro Endocrinology Letters*, 28(1), 33-38.
- Rodrigues, H., Figueira, I., Goncalves, R., Mendlowicz, M., Macedo, T., & Ventura, P. (2011). CGT for pharmacotherapy non-remitters: A systematic review of a next-step strategy. *Journal of Affective Disorders*, 129, 219-228.
- Siegmund A, Golfels F, Finck C, Halisch A, Rath D, Plag J, Strohle A. (2011). D-Cycloserine does not improve but might slightly speed up the outcome of in-vivo exposure therapy in patients with severe agoraphobia and panic disorder in a randomized double blind clinical trial. *Journal of Psychiatric Research*, 45(8), 1042–1047.
- Simon, N.M., Otto, M.W., Worthington, J.J., Hoge, E.A., Thompson, E.H., LeBeau, R.T., Moshier, S.J., Zalta, A.K., Pollack, M.H. (2009). Next-step strategies for panic disorder refractory to initial pharmacotherapy: A 3- phase randomized clinical trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(11), 1563–1570.
- Tolin, D., Hannan, S., Maltby, N., Diefenbach, G.J., Worthunsky, P., & Brady, R.E. (2007). A randomized controlled trial of self-directed versus therapist directed cognitive-behavioral therapy for obsessive–compulsive disorder patients with prior medication trials. *Behavioral Therapy*, 38, 179–191.

6. OCS

6.2. Resultaten

In bijlage 7 staan de evidence tabellen van de geïnccludeerde reviews en meta-analyses en de beoordeling van hun kwaliteit.

FARMACOTHERAPIE

VERHOOGDE DOSIS SSRI

In 2 reviews (Declodt & Stein, 2010; Fontenelle et al., 2007) wordt een overzicht gegeven van de evidentie van een hoge dosis SSRI bij therapieresistente OCS. In beide reviews werd slechts 1 RCT beschreven (Ninan et al., 2006). Ninan et al. (2006) voerden een multi-center dubbel-blinde gerandomiseerde effectstudie uit bij OCS patiënten die niet reageerden op een 16-weeken durende behandeling met een standaard dosis sertraline, blijkend uit een daling in Y-BOCS score van minder dan 25% of een minimale verbetering op de 'Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I) schaal. Behandeling met een hoge dosis sertraline leidde tot een sterkere daling in Y-BOCs score ($F = 4.6$, $p = 0.03$), op de NIMH Global OC Scale ($F = 9.0$, $p = 0.003$) en de CGI-I ($F=6.5$, $p = 0.01$), en een niet-significante daling in de CHI-S score ($F=3.7$, $p = 0.06$). Effectmaten (mean difference gedeeld door gepoolde SD) waren respectievelijk 0.38 (Y-BOCS), 0.27 (NIMH Global OC Scale), 0.33 (CGI-I) en 0.50 CHI-S. Functionele beperkingen t.g.v. obsessieve gedachten, of obsessief gedrag verbeterden op een aantal, maar niet op alle, meetmomenten. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen hoge en standaard dosis sertraline op responspercentage ($p = 0.58$). Uitval in de interventie ($n=9$) en controlegroep ($n=7$) verschilde niet. Het merendeel van de patiënten in zowel interventie als controlegroep ervoer tenminste 1 bijwerking van de medicatie, maar slechts 2 patiënten in de controlegroep en geen enkele in de interventiegroep staakte de behandeling voortijdig vanwege bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen waren slapeloosheid (20%), diarree (17%), misselijkheid (13%) en slaperigheid (13%), maar in geen enkel geval in een hogere mate dan geregistreerd bij een standaard (50-200 mg) dosis sertraline. Er waren geen verschillen tussen de groepen in klinisch significante laboratorium testen, vitale organen of ECG afwijkingen.

In overeenstemming met de conclusies uit de MDR angststoornissen (van Balkom et al., 2013) werd in een enkele kleine RCT in een therapieresistente patiëntenpopulatie een sterkere daling van klachten gevonden na 12 weken behandeling met een hoge t.o.v. een standaard dosis sertraline, terwijl geen verandering in bijwerkingen werden gezien. Deze verbetering was echter klein en niet klinisch relevant, en in de MDR angststoornissen (van Balkom et al., 2013) wordt genoemd dat hogere doseringen gepaard gaan met een toename in bijwerkingen. Kortom, er is nog zeer weinig bekend over de effectiviteit van een hoge dosis sertraline, of hoge dosis van andere eerste steps medicatie ter behandeling van therapieresistente OCS.

Reference	Intervention	Control	Country	Mean (age (SD))	Gender (female)	FU	N (I, C (T))*
Ninan et al. (2006)	Flexible dose of 250-400 mg sertraline daily during 12 weeks**	Fixed dose of 200 mg sertraline (+ flexible dose placebo) daily during 12 weeks	U.S.	38.1 (10.1)	40%	-	30, 36 (66)

*I = Intervention; C= control; T = Total; FU = follow-up time (nameting); ** mean (SD) dose = 357 mg (60)

AUGMENTATIE VAN ANTIPSYCHOTICUM

Elf van de reviews uit onze zoekstrategie beschrijven het effect van het toevoegen van een antipsychoticum t.o.v. placebo aan SSRI's bij therapie-resistente OCS (Abdel-Ahad & Kazour, 2013; Arumugham & Reddy, 2013; Bloch et al., 2006; Choi, 2009; Decloedt & Stein, 2010; Dold et al., 2013; Fineberg et al., 2006; Fineberg & Gale, 2005; Fontenelle et al., 2007; Keuneman et al., 2005; Veale et al., 2014). Daarnaast werd door de werkgroep nog een review aangedragen omtrent second-generation antipsychotics bij OCS, welke voornamelijk studies naar therapie-resistente OCS bevat (Komossa et al., 2010).

We zullen onze resultaten beschrijven a.h.v. de meest recente meta-analyse (Veale et al., 2014), zonodig aangevuld met gegevens uit de Cochrane review (Komossa et al., 2010), bijvoorbeeld wanneer informatie ontbreekt of tegenstrijdig is. Beide reviews definiëren therapieresistentie als resistent tegen de behandeling met een SSRI. De review van Veale et al. (2014) specificeert dit nog met dat patiënten tenminste 8 weken de maximaal getolereerde dosis SSRI of clomipramine hebben ontvangen. In de Richtlijn is additie van een antipsychoticum al een reguliere behandelstap. De resultaten uit de meta-analyses van Bloch et al. (2006), Dold et al. (2013) en Skapinakis et al. (2007) zullen waar nodig beschreven worden aangezien zij subgroep analyses hebben uitgevoerd naar bijvoorbeeld behandelingsdosis. De andere reviews zijn slechts beschrijvende reviews (Fineberg & Gale, 2005), includeerden studies van goede én van slechtere kwaliteit (zoals ongeblindeerde of enkelblinde studies (Arumugham & Reddy, 2013; Choi, 2009) of waren ouder en bevatten geen additionele RCT's (Abdel-Ahad & Kazour, 2013; Decloedt & Stein, 2010; Fineberg et al., 2006; Fontenelle et al., 2007; Keuneman et al., 2005). In deze reviews werden geen dubbelblinde RCT's genoemd welke niet in de meta-analyse van Veale et al., 2014 werden beschreven, daarom kunnen we onze primaire resultaten baseren op uitsluitend de resultaten uit de (meest recente) meta-analyse van Veale et al. (2014).

In een meta-analyse beschrijven Veale et al. (2014) de resultaten van 14 dubbelblinde placebogecontroleerde studies (N = 493) waarin het toegevoegde effect van atypische antipsychotica op SSRI/ clomipramine is vergeleken met het toevoegen van een placebo aan SSRI/ clomipramine bij mensen met therapieresistente OCS. Over het algemeen brengt het gebruik van atypische antipsychotica een significant sterkere daling in Y-BOCS score te weeg te brengen dan placebo (in tekst: Weighted Mean Difference (WMD) = 2.34; in figuur: WMD = 2.67 (1.71, 3.62), (overall effect-size $d = 0.40$; $I^2 = 79\%$, $p < 0.001$). Er bleken echter verschillen tussen de verschillende antipsychotica.

Vijf studies welke risperidon vergeleken met placebo (N = 166) zagen over het geheel genomen een daling van 3.89 punten op de Y-BOCS score (95% CI = 1.43-5.48; Cohen's $d = 0.53$; $I^2 = 6.1\%$, ns). Dichotome analyse naar responders t.o.v. non-responders op de Y-BOCS impliceerden dat de deelnemers in de Risperidone groep vaker positief reageerden op de behandeling (OR = 3.1, 95% CI = 1.43- 6.74; number needed to treat (NNT) = 4.65; $I^2 = 15.6\%$, ns).

Twee studies naar het effect van olanzapine (N = 70) vonden een kleine, niet-significante daling op de Y-BOCS score (WMD = -0.19; 95% CI = -2.52, 2.15; $I^2 = 80.5\%$, $p = 0.02$).

Ook de daling op de Y-BOCs score ten gevolge van quetiapine (t.o.v. placebo) was niet significant ($k = 5$, N= 178; 0.81 Y-BOCS units, 95% CI = -0.97, 2.58; $I^2 = 82.7\%$, $p < 0.001$).

Het algehele effect van de 2 studies (N = 79) naar aripiprazol t.o.v. placebo was statistisch en klinisch significant met een verschil in Y-BOCS score van 6.29 (Cohen's $d = 1.11$; $I^2 = 0.0\%$, ns).

Door Veale et al. (2014) wordt slechts beschrijvend ingegaan op dosis en duur van behandeling. In eerdere meta-analyse waarin een groot deel van deze RCT's zijn opgenomen

zijn aparte analyses gedaan voor bijv. behandelduur, behandeldosis en behandelduur met een SSRI voor randomisatie (Bloch et al., 2006; Dold et al., 2013; Skapinakis et al., 2007).

Bloch et al. (2006) voerden een subgroepanalyse uit naar behandelduur met antipsychotica waarin zij 8 van de 14 RCT's uit Veale et al. (2014) meenamen (plus een RCT naar haloperidol welke Veale et al. (2014) niet meenamen). Bloch et al. (2006) includeerden alleen studies waarvan de OCS patiënten na tenminste 2 maanden niet reageerden op behandeling met een SSRI. Stratificatie o.b.v. duur van de behandeling met antipsychotica augmentatie toonde geen bewijs dat behandeling langer dan 4 weken de behandelrespons verbeterde.

In de review van Dold et al. (2013), waarin therapieresistentie gedefinieerd werd als geen reactie op behandeling met een SSRI, wordt geen significant beter effect t.o.v. placebo gevonden voor de 4 studies waarin een lage dosis antipsychotica is gegeven t.o.v. placebo (afkappunt voor lage dan wel hoge dosis verschilt per antipsychoticum; $k = 4$, $N = 141$; $RR = 1.06$ (95% CI = 0.45, 2.53)). Wel vinden zij voor de 8 studies (waarvan 7 opgenomen in Veale et al., 2014 + een enkele studie naar haloperidol) waarin een medium dosis is gegeven ($k = 8$, $N = 253$; $RR = 3.99$ (95% CI = 1.92, 8.27)) een significant sterkere daling in Y-BOCS score t.o.v. placebo. In de meta-analyse van Skapinakis et al. (2007) vindt men o.b.v. 10 RCT's, waarvan de populatie bestaat uit OCS patiënten die niet reageren op behandeling met antidepressiva, een zelfde resultaat t.a.v. behandeldosis. Men maakt hierbij de kanttekening dat het niet-significante effect van behandeling met een lage dosis antipsychotica mogelijk verklaard kan worden door het gebruik van lage doses in RCT's met patiënten met tic-stoornissen.

Dold et al. (2013) voerden daarnaast een subgroep-analyse uit naar duur van SSRI behandeling voor randomisatie. Zij vonden geen significant effect voor de studies waarin patiënten voor randomisatie minder dan 10 weken behandeld waren met een SSRI ($k = 5$, $N = 191$; $RR = 1.40$ (95% CI = 0.45, 4.34; waarvan 4 studies opgenomen in Veale et al., 2014 + een enkele studie naar haloperidol), maar wel voor de groep die 10 weken of langer behandeld werd met een SSRI ($k = 7$, $N = 203$; $RR = 3.14$ (95% CI = 1.59, 6.21)).

Opvallend is dat in de review van Veale et al. (2014) alleen dichotome uitkomsten zijn gerapporteerd omtrent risperidon, maar niet over bijv. quetiapine. Bovendien rapporteren Dold et al. (2013) wel dichotome uitkomsten over de 5 studies naar quetiapine waarover Veale et al. (2014) alleen continue uitkomsten rapporteren (Y-BOCS score) en vinden geen significant effect t.a.v. behandelresponse ($k = 5$, $N = 178$; $RR = 1.38$ (95% CI = 0.55, 3.45)). Dit zelfde geldt voor olanzapine, waarvoor Dold et al. (2013) ook geen significant effect vinden op de 2 studies waarover Veale et al. (2014) alleen continue uitkomsten rapporteren ($k = 2$, $N = 70$; $RR = 2.27$ (95% CI = 0.35, 14.73)). Over het geheel van de verschillende antipsychotica wordt door Dold et al. (2013) wel een significant effect gerapporteerd t.o.v. placebo ten aanzien van behandelrespons ($k = 12$, $n = 394$, $RR = 2.10$ (1.16, 3.80), $I^2 = 29\%$, $p = 0.16$).

Kortom, in overeenstemming met de conclusies in de MDR angststoornissen (van Balkom et al., 2013) laat een meta-analyse van 14 RCT's met een redelijke N (totaal: 493) een klein tot matig effect zien op Y-BOCS score van atypische antipsychotica ter aanvulling op SSRI behandeling bij mensen met therapieresistente OCS. Tevens werd o.b.v. 12 studies (Dold et al., 2013; $N = 394$, inclusief 1 studie naar haloperidol welke niet is opgenomen in de meta-analyse van Veale et al. (2014)) een klein gunstig effect gevonden t.a.v. behandelrespons voor antipsychotica t.o.v. placebo ter aanvulling op SSRI behandeling.

In tegenstelling tot de meta-analyse van Veale et al. (2014) werden in de Cochrane review (Komossa et al. 2010) ook uitkomsten genoemd t.a.v. bijwerkingen. Zij concluderen dat de effecten van quetiapine afgewogen moeten worden tegen de slechtere verdraagbaarheid, frequentere sedatie en gewichtstoename vergeleken met monotherapie met een SSRI in combinatie met placebo. Bovendien leidde het gebruik van risperidon, welke gunstige resultaten laat zien op zowel Y-BOCS score als behandelrespons, tot een verminderde verdraagbaarheid en frequentere sedatie vergeleken met placebo.

Naast deze bijwerkingen moeten de gunstige effecten van antipsychotica in het algemeen en die van risperidon is het bijzonder, alsook de niet-significante effecten t.a.v. de andere antipsychotica, voorzichtig geïnterpreteerd worden. Ten eerste is het aantal studies dat

uitgevoerd is beperkt, en is in geen enkele studie een effectmeting gedaan op langere-termijn. Ten tweede blijkt in de meta-analyses sprake van heterogeniteit tussen de studies. In een poging de heterogeniteit te verklaren zijn subgroep-analyses uitgevoerd, welke echter moeilijk te interpreteren zijn gezien het geringe aantal studies. Tot slot moet men de kwaliteit van de reviews en de oorspronkelijke RCT's in acht nemen bij het interpreteren van deze uitkomsten. Ondanks dat zowel de meta-analyse van Veale et al. (2014) als die van Komossa et al. (2010) goed zijn uitgevoerd, beoordelen beide reviews de kwaliteit van de oorspronkelijke studies als tamelijk laag (zie bijlage 7).

AUGMENTATIE MET SEROTONERG MEDICATIE (PINDOLOL + PAROXETINE T.O.V. PLACEBO + PAROXETINE)

In 2 reviews (Fontenelle et al., 2007; Ipser et al., 2006), en een meta-analyse (Sassano-Higgins & Pato, 2015), wordt de evidentie van de behandeling met pindolol bij therapieresistente OCS beschreven. Twee RCT's worden in deze reviews, waarin gezocht is tot eind 2014, gevonden (Dannon et al., 2000; Mundo, Guglielmo & Bellodi, 1998). Ipser et al. (2006) excluseren de RCT van Mundo Guglielmo en Bellodi (1998) omdat deze niet zou zijn uitgevoerd bij deelnemers met therapieresistente OCD. Fontenelle et al. (2007) categoriseren de studie bij therapieresistente OCD. Dit verschil in interpretatie van de RCT van Mundo, Guglielmo en Bellodi (1998) komt mogelijk door het gelijktijdig starten van zowel pindolol als fluvoxamine, waarmee deze ook buiten onze inclusiecriteria van therapieresistente OCS valt. De enige overgebleven RCT van Dannon et al. (2000) betreft een dubbel-blinde placebo gecontroleerde trial (N = 14) waarin behandeling met pindolol (3x /dag 2.5 mg, 6 weken) wordt vergeleken met placebo als toevoeging op paroxetine. Het betreft deelnemers met gediagnosticeerde OCS, met uitblijvende respons na minimaal 15 weken behandeling met paroxetine alleen. Er wordt een significante daling op de Y-BOCS, SMD = -2.15 (95% CI = -3.56, -0.73), maar geen significante daling op de Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A: SMD = -1.45 (95% CI = -6.37, 3.47) gerapporteerd. In deze RCT en in de overige 2 (ongecontroleerde) studies, geïnccludeerd in de meta-analyse van Sassano-Higgins en Pato (2015), worden geen bijwerkingen van pindolol gerapporteerd.

Kortom, één zeer kleine RCT waarin behandeling met pindolol ter aanvulling op paroxetine wordt vergeleken met placebo (in combinatie met paroxetine) bij OCS met uitblijvende respons na minimaal 15 weken behandeling met paroxetine alleen, laat een significante daling zien op de Y-BOCS score, maar niet op de HAM-A.

Andere serotonerge medicatie is nauwelijks onderzocht. McDougle et al. (1993) vonden een beperkt effect van toevoeging van buspirone bij fluvoxamine-resistente OCS patiënten. Een open-trial werd uitgevoerd naar behandeling met mirtazapine (Koran, Gamel, Choung, Smith & Aboujaoude, 2005b) en een enkele oudere studie naar het effect van trazodone (Pigott et al., 1992b).

AUGMENTATIE MET BENZODIAZEPINES (CLONAZEPAM)

In 4 reviews werd een overzicht gegeven van de effectiviteit van toevoeging van benzodiazepines aan SSRI's (Abdel-Ahad & Kazour, 2013; Arumugham & Reddy, 2013; Choi, 2009; Fontenelle et al., 2007). In deze reviews werden in totaal slechts 2 RCT's genoemd (Crockett, Churchill & Davidson, 2004; Pigott, L'Heureux, Rubinstein, Hill & Murphy, 1992a), waarvan één RCT slechts als congrespresentatie is verschenen en niet als artikel is gepubliceerd (Pigott et al., 1992a). Laatstgenoemde voerden een gecontroleerde effectstudie uit waarin zij toevoeging van clonazepam aan clomipramine of fluoxetine vergeleken met toevoeging van een placebo. Clonazepam bleek effectiever dan placebo. Crockett, Churchill en Davidson (2007) onderzochten het effect van clonazepam (gemiddelde dosis van 2,7 mg/dag; n=20) t.o.v. placebo (n= 17) in een dubbelblinde RCT als toevoeging aan behandeling met sertraline (gemiddelde dosis van 95.6 mg/dag) gedurende 12 weken. Toevoeging van clonazepam liet in deze, meer recente, studie echter geen significant verschil in Y-BOCS score zien. Interpretatie van dit tegenstrijdige resultaat wordt bemoeilijkt door het hoge percentage patiënten dat de behandeling niet volledig afrondde (48%). De resultaten van de 2 RCT's die

zijn uitgevoerd naar augmentatie van benzodiazepines is dus inconsistent en gebaseerd op onderzoek met slechts een gering aantal patiënten, en een hoog uitvalspercentage.

Ook monotherapie met benzodiazepines is slechts onderzocht in 2 RCT's (Hollander, Kaplan & Stahl, 2003; Hewlett, Vinogradov & Agras, 1992), waarin inconsistente resultaten worden gevonden. Ook bij monotherapie wordt een gunstig effect gevonden van clonazepam t.o.v. placebo in een oudere studie (Hewlett et al., 1992), terwijl deze effecten in een meer recente studie (Hollander, Kaplan & Stahl, 2003) niet worden gevonden.

AUGMENTATIE AAN SSRI'S VAN STEMMINGSSTABILISATOREN

In 7 reviews (Abdel-Ahad & Kazour, 2013; Arumugham & Reddy, 2013; Decloedt & Stein, 2010; Fineberg & Gale, 2005; Fontenelle et al., 2007; Ipser et al., 2006) werden één of meerdere RCT's genoemd welke zijn uitgevoerd naar de effectiviteit van stemmingsstabilisatoren ter behandeling van therapieresistente OCS. Therapieresistentie werd o.a. gedefinieerd als geen reactie op (eerste steps) medicatie of het ontbreken van een respons op de primaire uitkomstmaten zoals gedefinieerd in de individuele studies. In totaal werden in deze reviews 5 RCT's genoemd (Berlin et al., 2011; Bruno et al., 2012; McDougale, Price, Goodman, Charney & Heninger, 1991; Mowla, Khajeian, Sahraian, Chohedri & Kashkoli, 2010; Pigott et al., 1991). In de Cochrane review uit 2006 wordt genoemd dat er geen duidelijk bewijs is voor de effectiviteit van lithium ter vermindering van ernst van de klachten (Ipser et al., 2006). Dit is gebaseerd op de RCT van McDougale et al. (1991) waarin OCS patiënten, die niet reageerden op fluvoxamine behandeling alleen, additioneel lithium of placebo kregen. Na 2 weken was een kleine, maar significante afname in Y-BOCS score in de lithium groep, maar deze afname was niet klinisch relevant. Na nog eens 4 weken behandeling werd geen verschil gevonden in Y-BOCS score tussen de lithium en de placebo groep. In de review van Ipser et al. (2006) werd de studie van Pigott et al. (1991) niet meegenomen, aangezien in deze studie een daling van Y-BOCS score van 15% vereist was voor deelname aan de studie. In deze studie werd zowel in de lithium als in de triiodothyroxin groep geen verandering in OCS klachten gezien na behandeling met lithium augmentatie. Recent zijn echter nog een aantal studies uitgevoerd naar toevoeging van topiramaat (Berlin et al., 2011; Mowla et al., 2010) en lamotrigine (Bruno et al., 2012) augmentatie. Berlin et al. (2011) vonden een significant effect op de Y-BOCS compulsies sub-schaal ($p = 0.014$), maar niet op de obsessies sub-schaal ($p = 0.99$), of de volledige score ($p = 0.11$). 28% van de deelnemers in de topiramaat groep maakte de behandeling niet af vanwege bijwerkingen en 39% had om deze reden een dosisreductie. In de studie van Mowla et al. (2010) was het percentage uitval t.g.v. bijwerkingen in de topiramaat groep 17%. In deze studie werd wel een significante daling van de volledige Y-BOCS score gezien in de Topiramate groep t.o.v. placebo ($p < 0.001$, $z = 3.42$). Bruno et al. (2012) voerden een vergelijkbare RCT uit waarin lamotrigine of placebo augmentatie werd toegepast bij OCS patiënten die behandeld werden met een SSRI. Zij zagen op zowel de sub-schalen (obsessies ($p < 0.01$), compulsies ($p < 0.001$)) als op de totale Y-BOCS score ($p = 0.003$) een significante verbetering voor de lamotrigine t.o.v. de placebo groep. Uitval uit de studie was 18%, waarvan slechts bij 1 patiënt in de lamotrigine groep vanwege bijwerkingen. Bijwerkingen waren volgens de auteurs niet ernstig en beperkten zich tot hoofdpijn, zwakte en huiduitslag, terwijl geen veranderingen in bloeddruk, hartslag of temperatuur gezien werden.

Kortom, in overeenstemming met de MDR angststoornissen (van Balkom et al., 2013) laten 2 oudere studies naar het toegevoegde effect van lithium laten geen duidelijke verbetering zien in Y-BOCS score. Recentere studies naar het effect van topiramaat lieten geen consistente verbetering zien in Y-BOCS score, maar wel een grote uitval t.g.v. bijwerkingen. De bijwerkingen van lamotrigine lijken minder ernstig, maar dit is gebaseerd op een enkele kleine studie. Er is geen duidelijk bewijs voor het effect van augmentatie met stemmingsstabilisatoren ter behandeling van therapieresistente OCS.

Reference	Intervention	Control	Country	Mean (age (SD))	Gender (female)	FU	N (I, C (T))*
McDougle et al. (1991)	900-955 mg lithium/ day for 2 wks for one sample and for 4 wks for another sample	Placebo	U.S.	35.2	63%	-	20, 10 (30)
Pigott et al. (1991)	300-1500 mg Lithium/ day for 8 wks	25 ug/d Triiodothyronin for 8 wks	U.S.	39	50%	-	9, 7 (16)
Berlin et al., (2011)	50- 400 mg/d Topiramate for 12 wks	50- 400 mg/d placebo for 12 wks	U.S.	40.5 (12.2)	78%	-	18, 18 (36) 27 completers
Mowla et al., (2010)	100-200 mg/d Topiramate for 12 wks	placebo for 12 wks	Iran	34.9	57%	-	24, 25 (49)
Bruno et al., (2012)	100 mg/ d Lamotrigine for 16 wks	Placebo for 16 wks	Italy	36.4	60%	-	20, 20 (40) 33 completers

*I = Intervention; C= control; T = Total; FU = follow-up time (naming)

Overige medicamenten

Voor heel resistente patiënten, als alle reguliere behandelingsstappen onvoldoende opgeleverd hebben en voordat de patiënt aan DBS of psychochirurgie toe is, zijn misschien een aantal opties wel te proberen maar dan vooral in de derdelijns instellingen en ook nog in onderzoekverband. Te denken valt aan toevoeging van nor-adrenergische medicatie aan SSRI's (desipramine (Barr, Goodman, Anand, McDougle & Price, 1997) en amitriptyline, wat onderzocht is in een ouder onderzoek (Ananth, Pecknold, Van den Steen & Engelsmann, 1981), en momenteel is combineren van amitriptyline met clomipramine niet gebruikelijk vanwege de risico's), NMDA-blokkeerders (memantine; Ghaleiha et al., 2013), stimulantia (Koran, Aboujaoude & Gamel, 2009), opioïden (orale morfine; Amiaz, Fostick, Gershon & Zohar, 2008; Koran et al., 2005a), inositol (wat in Nederland echter nauwelijks op de markt is (Fux, Benjamin & Belmaker, 1999), omega-3 vetzuren/ EPA (Fux, Benjamin & Nemets, 2004), schildklierhormoonbehandeling (thyroxine; Pigott et al., 1991), sumatriptan (5HT1d, Koran, Pallanti & Quercioli, 2001), ondansetron (Askari et al., 2012; Soltani et al, 2010), celecoxib (Sayyah, Boostani, Pakseresht & Malayeri, 2011, gebruik van deze pijnstillers dient in het algemeen voorzichtig te gebeuren gezien cardiale risico's), nicotine (Salín-Pascual & Basañez-Villa, 2003), en St. Janskruid (Kobak et al., 2005; in de MDR Depressie en Angststoornissen worden risico's van onbekende en wisselende concentratie van actieve stof in dit kruidenpreparaat genoemd). Daarnaast werden nog enkele studies gevonden naar middelen welke niet in Nederland op de markt zijn, namelijk glycine (Greenberg et al., 2009) en Riluzole (Coric et al., 2005).

C(G)T

Alhoewel in de MDR angststoornissen (van Balkom et al., 2013) is aangetoond dat Exposure in vivo met responspreventie (ERP) en Cognitieve therapie (CT) een effectieve behandeling is bij OCS werd slechts in 2 reviews gerapporteerd over de effectiviteit van C(G)T ter behandeling van therapie-resistente OCS. Arumugham & Reddy (2013) beschrijven de effectiviteit van CGT bij mensen met een gedeeltelijke of slechte respons op 1 of meerdere SSRI's. Zij noemen dat veel ongecontroleerde studies zijn uitgevoerd die de effectiviteit van CGT hebben laten zien bij mensen met een slechte respons op SSRI's, zowel op de korte als lange termijn, zij verwijzen daarbij echter maar naar 2 studies. Naast deze ongecontroleerde studies worden 2 RCT's genoemd (Tolin et al., 2007 en Simpson et al., 2008). Tolin et al. (2007) vergeleken 'therapist directed CGT' met 'self-directed CGT' bij 41 mensen die onvoldoende reageerden op tenminste één SSRI. Beide behandelingen toonden verbetering, maar de therapeut-geleide behandeling was beter (65 t.o.v. 25% respons na de behandeling en 50 t.o.v. 25% op de laatste meting (zie ook review van Rodrigues et al., 2011). In de andere RCT vergeleken Simpson et al. (2008) exposure en rituelen preventie (ERP) met stress management bij 94 mensen met onvoldoende respons op SSRI's. ERP bleek effectiever dan stress management op de primaire uitkomstmaat Y-BOCS (Cohen's d = 1.31 (0.86, 1.75) en secundaire uitkomstmaten zoals de Obsessive-compulsive inventory-revised (Cohen's d = 0.85 (0.37, 1.31) en de HAM-A (Cohen's d = 0.45 (0.04, 0.85). 33% van de ERP groep had na behandeling nog minimale symptomen (Y-BOCS score <= 12), vergeleken met 4% in de andere groep (p < 0.001). Arumugham en Reddy (2013) noemen dat ook in de NICE richtlijn OCS (2005) gedragstherapie of CGT wordt aanbevolen bij therapie-resistente OCS en dat dit gezien het bewijs en de effectiviteit van beide behandelingen op zichzelf te verantwoorden is.

In de review van Rodrigues et al. (2011) waarin de effectiviteit van CGT bij therapie-resistente (geen reactie op farmacologische interventie) angststoornissen is onderzocht wordt nog een derde RCT genoemd, namelijk die van Tenneij, Van Megen, Denys & Westenberg (2005) (N = 96) waarin combinatietherapie (CT: CGT in combinatie met medicamenteuze behandeling bestaande uit venlafaxine of paroxetine) werd vergeleken met medicamenteuze behandeling alleen. Na 27 weken zag men een vermindering van de Y-BOCS score in de CT-groep t.o.v. een toename in de alleen-medicamentie-groep werd gezien (p < 0.001), maar men zag in beide groepen geen daling op de HAM-A (p = 0.48). De controlegroep kreeg na een half jaar alleen CGT, waarbij een significante toename van angstklachten werd gezien. De reviewers veronderstellen dat CGT beter direct of binnen 3 maanden na start van de medicamenteuze behandeling aangeboden kan worden dan pas na 9 maanden medicamenteuze behandeling.

Kortom, er zijn slechts 3 RCT's gevonden omtrent de behandeling met CGT bij OCS-patiënten met onvoldoende respons op tenminste één SSRI. CGT in combinatie met een SSRI laat een grotere respons zien t.o.v. medicamenteuze behandeling alleen of in combinatie met een minimale interventie (stress management of self-directed CGT).

Reference (criteria for resistance)	Intervention	Control	Country	Mean (age (SD))	Gender (female)	FU	N (I, C (T))*
1. Tenneij et al. (2005)	18 sessions of CGT (in 6 months) in addition to drug therapy (Combination therapy (CT))	Drug therapy (DT) alone for 6 months. Thereafter CGT alone for 6 months.	The Netherlands	36.7 (11)	64.6	-	47, 49 (96)

2. Simpson et al. (2008)	17 sessions of exposure en ritual/respons-prevention (ERP)) in addition to SSRI	17 sessions of stress management skills in addition to SSRI	U.S.	39.2** (13.9)	43%**		48, 46 (94)
3. Tolin et al. 2007	17 sessions of therapist delivered CGT (ERP) twice a week	6 week self-directed CGT (ERP)	U.S.	38.2 (13.1)	63.4%	-	21,20 (41) (17 VS 17 completed treatment)

** O.b.v. N=108 op de voormeting.

Toegevoegde waarde van medicatie aan psychologische behandeling

TOEGEVOEGD EFFECT VAN D-CYCLOSERINE AAN EXPOSUREBEHANDELING

In de MDR angststoornissen (van Balkom et al., 2013) werden geen studies gevonden welke het toegevoegde effect van d-cycloserine voorafgaan aan exposure behandeling onderzochten. In bovengenoemde zoekstrategie (Rodrigues et al., 2014) en middels handmatig zoeken (Ori et al., 2015) werden echter twee recente reviews gevonden. Beide reviews onderzochten het effect van de toegevoegde waarde van d-cycloserine t.o.v. placebo voorafgaand aan exposurebehandeling. Aangezien beide reviews t.a.v. OCS bij volwassenen dezelfde studies bevatten, is de meest recente review van de hoogste kwaliteit (Cochrane review, Ori et al., 2015) beoordeeld (zie bijlage 7). Mogelijke verschillen in beoordeling van de individuele studies t.o.v. de review van Rodrigues et al. (2014) zullen worden benoemd.

Een recente meta-analyse onderzocht het effect van d-cycloserine t.o.v. placebo als toevoeging (1-4 uur voorafgaand) aan exposure behandeling (Ori et al., 2015). Slechts 3 RCT's werden uitgevoerd bij therapieresistente, volwassen OCS patiënten (N = 85). In deze review werd therapieresistentie gedefinieerd als het niet optimaal reageren op eerste steps behandeling met medicatie of met cognitieve- en gedragstherapie. Uitkomsten werden gerapporteerd t.a.v. Y-BOCS score (direct en 1-2 maanden na de behandeling), behandel-effectiviteit (behandelrespons direct en 2 maanden na de behandeling), behandelingstevredenheid (gemeten middels uitval aan het eind van de behandeling), remissie (direct en 2 maanden na de behandeling), co-morbide depressie (direct en 1-2 maanden na de behandeling) en bijwerkingen. Alleen ten aanzien van de uitkomst co-morbide depressie (en alleen direct na behandeling SMD (95% BI = 0.64 (-1.23, -0.04)), maar niet meer na 1- 2 maanden (SMD (95% BI = 0.03 (-0.86, 0.93)) was er een significant effect voor de DCS groep t.o.v. de placebo groep, maar in één van de 2 studies die opgenomen zijn in deze subgroep analyse ontving een groot deel van de patiënten (40%) antidepressiva, wat de uitkomsten zou kunnen hebben beïnvloed (zie bijlage 7).

Conclusie, de drie kleine RCT's die zijn uitgevoerd naar het toegevoegde effect van d-cycloserine aan exposure t.o.v. placebo in combinatie met exposurebehandeling laten vooralsnog geen significante verschillen zien tussen deze vormen van behandeling. Op dit moment is er te weinig evidentie (gezien het geringe aantal patiënten waarbij deze behandelvorm is onderzocht) om uitspraken te kunnen doen over het toegevoegde effect van d-cycloserine wanneer toegediend voorafgaand aan exposurebehandeling.

NEUROCHIRURGIE

Ondanks de negatieve lading van neurochirurgische (psychochirurgische) interventies bij psychische aandoeningen in het verleden, zoals frontale lobotomie, zijn moderne stereotactische neurochirurgische procedures reële behandelopties bij OCS. Met name cingulotomie (Jenike et al., 1991) en capsulotomie (Mindus et al., 1994) blijken bij een deel van de patiënten met ernstige therapieresistente OCS vermindering van symptomen te geven. De complicaties van de ingreep, zoals postoperatieve infecties, neurologische uitval, postoperatieve epilepsie en persoonlijkheidsveranderingen, blijken bij een zorgvuldige uitvoering van de procedure zeldzaam. Bij follow-up blijkt ongeveer eenderde deel van deze ernstige patiënten door de ingreep duidelijk te verbeteren en eenderde enigszins verbeteren (Jenike et al., 1991; Baer et al., 1995; Cosyns et al., 1994; Hodgekiss et al., 1995; Gabriëls et al., 2008). Er is nog geen vergelijkend onderzoek beschikbaar waarin de effectiviteit en risico's van de irreversibele psychochirurgische interventies vergeleken wordt met die van de reversibele DBS.

In Nederland is psychochirurgie gereserveerd voor zeer ernstige en therapieresistente patiënten met OCS, waarbij alle eerdere behandelstappen conform het behandelalgoritme in de multidisciplinaire richtlijn zorgvuldig zijn doorlopen. De beoordeling of een patiënt voor deze behandeling in aanmerking komt vindt plaats door de Werkgroep Indicatiestelling Psychochirurgie Nederland en de ingreep wordt in een gespecialiseerd centrum uitgevoerd. De ervaring leert dat deze vorm van behandeling in Nederland zeer weinig wordt toegepast (van Vliet et al., 2013).

Wat betreft ECT (elektroconvulsie therapie) geldt dat een positief effect hiervan bij zuivere OCS onvoldoende is aangetoond. ECT kan wel zinvol zijn bij een comorbide ernstige depressie, ter vermindering van de depressieve symptomen (maar niet de obsessies en/of compulsies).

Bovenstaande tekst is overgenomen uit de MDR angststoornissen 2013.

DEEP BRAIN STIMULATION

Vijf systematische reviews beoordeelden de effectiviteit van behandeling met "Deep brain stimulation" (DBS). Drie reviews worden hier buiten beschouwing gelaten (Arumugham & Reddy, 2013; Blomstedt, Sjoberg, Hansson, Bodlund & Hariz, 2013; Fontenelle et al., 2007) aangezien zij geen RCT's bevatten of omdat inmiddels nieuwere reviews van betere kwaliteit zijn verschenen. Een additionele meta-analyse, welke door de werkgroep werd aangedragen, werd, in overleg met de werkgroep, alsnog geëxcludeerd aangezien dit een meta-analyse betrof van zowel RCT's als studies van mindere kwaliteit en geen aparte analyses of uitspraken werden gedaan omtrent de RCT's (Alonso et al., 2015). In een recente meta-analyse (Kisely et al., 2014) worden de resultaten beschreven van vijf dubbelblinde gerandomiseerde effectstudies (N = 44) welke behandeling van ernstig geïnvallideerde en therapieresistente OCS patiënten met DBS vergeleken met een placebo (sham), waarbij onder een voorwendsel geen DBS behandeling plaatsvond. Over het geheel genomen bleek de behandeling met DBS een significant beter effect te hebben op de Y-BOCS score dan de 'sham' groep (MD = -8.49 (95% BI = -12.2, -4.8); $I^2 = 14\%$, $p = 0.33$; $d = 0.40$). Soortgelijke uitkomsten werden gevonden wanneer resultaten van de 2 cross-over studies uit de 2^e (i.p.v. 1^e) fase gebruikt werden. Ook het beperken van de meta-analyse tot de 3 overige studies gaf gelijksoortige resultaten. Subgroep analyses werden uitgevoerd naar slechts één specifiek operatief gebied, namelijk de "anterior limb of the internal capsule" (MD = -8.13 (95% BI = -14.2, -2.0, $p < 0.01$). Een enkele studie rapporteerde dichotome uitkomsten omtrent het al dan niet optreden van een klinisch relevante verbetering op de Y-BOCS en vonden een (niet-significante) hoger percentage verbeteringen in de DBS t.o.v. de 'sham' (RR = 2.0 (95% BI = 0.75, 5.33). Er werden geen significante effecten gevonden op comorbide depressie (HAMD; $k=2$, MD (95% BI = -7.69 (-

16.3, 0.9), $p = 0.08$), of angst ($k=2$, $SMD = -0.67$ (95% BI = -1.43, 0.10), $p = 0.09$) gemeten middels HAM-A of Brief Anxiety Scale (BAS).

Er werden een aantal bijwerkingen gerapporteerd, waarvan er 16 werden geclassificeerd als ernstig. De meest ernstige bijwerking waren een hersenbloeding, twee infecties waardoor verwijdering van de electrode noodzakelijk was en een elektrische stimulatie die zoveel energie vroeg dat 'capsulotomy' nodig was. Andere bijwerkingen waren grotendeels tijdens en gerelateerd aan de stimulatie, zoals (hypo)manie, angst, paresthesie, dyskinesie, impulsiviteit, gezichtsasymmetrie, dysarthrie, dysfagie en problemen met lopen. Enkele patiënten rapporteerden milde cognitieve problemen, maar formele neuropsychologische testen lieten geen consistent patroon van verandering in prestatiescores zien.

Samenvattend, in aanvulling op de MDR angststoornissen (van Balkom et al., 2013) waarin nog geen uitspraak over de effectiviteit van DBS kon worden gedaan, toont recent onderzoek aan dat er lage tot matige bewijskracht is voor een klein tot matig effect van 'Deep Brain Stimulation' t.o.v. 'sham' DBS in het verlagen van obsessieve klachten (Y-BOCS score) bij een ernstige en sterk geïnvaleerde groep OCS-patiënten. Het aantal studies en het totaal aantal patiënten waarbij deze behandeling is onderzocht is echter beperkt, klinisch significante uitkomsten waren niet significant en mogelijke bijwerkingen kunnen ingrijpend zijn.

REPETITIEVE TRANSCRANIELE MAGNETISCHE STIMULATIE (RTMS)

Twee systematische reviews beoordeelden de effectiviteit van behandeling met "Repetitive transcranial magnetic stimulation" (rTMS). Een enkele review wordt hier buiten beschouwing gelaten (Arumugham & Reddy, 2013) aangezien inmiddels een nieuwere review van betere kwaliteit (meta-analyse) is verschenen en in de review van Arumugham en Reddy (2013) geen studies zijn geïnccludeerd welke niet zijn opgenomen in de recentere review. In een recente meta-analyse (Ma & Shi, 2014) worden de resultaten beschreven van 9 dubbelblinde gerandomiseerde effectstudies ($N = 290$) welke behandeling van SSRI resistente OCS patiënten met rTMS vergeleken met een zogenaamde 'sham' groep, waarbij onder een voorwendsel geen rTMS behandeling plaatsvond. Over het geheel genomen bleek de behandeling met rTMS een significant beter effect te hebben op de Y-BOCS score dan de 'sham' groep ($WMD = 3.89$ (95% BI = 1.27, 6.50)). Deze resultaten indiceren dat de toevoeging van rTMS aan voortdurende medicamenteuze behandeling (SSRI) een effectieve additionele behandeling is voor SSRI-resistente OCS. Er was wel sprake van heterogeniteit tussen de 9 studies ($I^2 = 73\%$, $p < 0.001$). Aangezien 2 studies ook patiënten includeerden welke geen SSRI-resistente OCS hadden (Alonso et al. (2001) en Gomes (2012) includeerden respectievelijk 27.7% ($n = 5$) en 40% ($n = 9$) niet SSRI-resistente OCS patiënten) werden sensitiviteitsanalyses uitgevoerd over de overige 7 studies ($N = 250$). Resultaten waren vergelijkbaar ($WMD = 3.00$ (95% BI = 0.89, 5.11)), maar er was geen sprake meer van significant heterogeniteit ($I^2 = 47\%$, $p = 0.08$).

Uitkomsten t.a.v. responspercentage aan het eind van de behandeling was beschikbaar voor 8 studies ($N = 261$). Het algehele effect was significant ($OR = 2.65$ (95% CI = 1.36, 5.17)) en indiceerde dat actieve rTMS een hoger responspercentage zou kunnen hebben in de behandeling van therapieresistente OCS. Er was geen sprake van significante heterogeniteit ($I^2 = 0\%$, $p = 0.68$).

Visuele inspectie en resultaten van de Egger's test toonden aan dat er geen sprake was van publicatie bias ($p = 0.23$).

Uitvalpercentages waren beschikbaar voor 5 studies ($N=201$). Er werd geen significant verschil gevonden in uitval tussen interventie en controle groep ($OR = 0.97$ (95% CI = 0.35, 2.71)), waaruit men zou kunnen afleiden dat de behandeling acceptabel is voor deze patiëntengroep.

Er werd een enkele subgroepanalyse uitgevoerd naar duur van de behandeling, namelijk 2, 4 of 6 weken. De algehele effecten op de Y-BOCS score (WMD (95% BI)) waren 4.69 (95% BI = 0.20, 9.18) voor de 2 weekse behandeling ($k=4$), 1.25 (95% CI = -1.36, 3.86) voor de 4 weekse behandeling ($k=2$) en 4.08 (95% BI = 0.10, 8.06) voor de 6 weekse behandeling ($k=3$). Deze

resultaten indiceren dat patiënten met SSRI-resistente OCS na 2 of 6 weekse behandeling met een combinatie van rTMS en een SSRI een verlaagde Y-BOCS score hebben, maar dat deze daling niet zichtbaar was bij patiënten die gedurende 4 weken behandeld werden. Dit verschil is mogelijk toe te schrijven aan de kleine RCT's in deze laatste subgroep. Eventuele nadelige effecten van rTMS werden in deze systematische review niet besproken.

Samenvattend, werd, in tegenstelling tot de bewijskracht zoals genoemd in de MDR angststoornissen uit 2013 (van Balkom et al., 2013) nu wel een goed-uitgevoerde meta-analyse gevonden welke indiceert dat toevoeging van rTMS aan behandeling met SSRI's bij patiënten met SSRI-resistente OCS tot een daling van klachten (Y-BOCS score) zou kunnen leiden en door patiënten acceptabel geacht wordt. Deze resultaten moeten echter voorzichtig geïnterpreteerd worden gezien het kleine aantal patiënten waarop deze uitkomsten zijn gebaseerd. Er is nog onduidelijkheid over de (middel)lange termijn effecten van de behandeling.

6.2. Conclusies / samenvatting wetenschappelijke literatuur

Medicamenteuze behandelingen

VERHOOGDE DOSIS SSRI

	<p>Eén kleine RCT (n=66) bij OCS patiënten die niet reageerden op een 16-weeken durende behandeling met een standaard dosis sertraline laat, na 12 weken behandeling met een hoge t.o.v. een standaard dosis sertraline, een significante daling zien op de Y-BOCS score, op de NIMH Global OC scale en op de CGI-I. Deze verbetering was echter klein en niet klinisch relevant</p> <p><i>Ninan et al., 2006 (RCT)</i></p>
--	---

AUGMENTATIE MET ANTIPSYCHOTICA

⊕⊕○○	<p>Er zijn aanwijzingen dat behandeling met antipsychotica t.o.v. placebo bij mensen met OCS die resistent zijn tegen de behandeling met een SSRI of tenminste 8 weken de maximaal getolereerde dosis SSRI of clomipramine, een klein tot matig gunstig effect heeft op Y-BOCS score en behandelrespons op korte termijn. De effecten verschillen per middel. Lange termijn effecten zijn niet bekend.</p> <p><i>Bloch et al., 2006; Dold et al., 2013; Komossa et al., 2010; Skapinakis et al., 2007; Veale et al., 2014 (goed uitgevoerde meta-analyses, gebaseerd op 14 matig uitgevoerde RCT's).</i></p>
------	--

AUGMENTATIE MET SEROTONERG MEDICATIE

	<p>Eén zeer kleine RCT (n=14) waarin behandeling met pindolol ter aanvulling op paroxetine wordt vergeleken met placebo (in combinatie met paroxetine) bij OCS met uitblijvende respons na minimaal 15 weken behandeling met paroxetine alleen, laat een significante daling zien op de Y-BOCS score, maar niet op de HAM-A. Andere serotonerge medicatie is nauwelijks onderzocht</p> <p><i>Dannon et al., 2000 (RCT)</i></p>
--	--

AUGMENTATIE MET BENZODIAZEPINEN

	<p>Eén zeer kleine dubbelblinde RCT (n=17) waarin het effect van clonazepam t.o.v. placebo als toevoeging aan behandeling met Sertraline gedurende 12 weken werd onderzocht werden geen significante verschillen in Y-BOCS score gezien.</p> <p><i>Crockett et al., 2004 (RCT)</i></p>
--	--

AUGMENTATIE MET STEMMINGSSTABILISATOREN

	<p>In twee RCTs (McDougle et al., 1991; Pigott et al., 1991) naar het toegevoegde effect van lithium aan SSRI's werden geen significante verschillen gezien in Y-BOCS score. Recentere RCTs (Berlin et al., 2011; Mowla et al., 2010) naar het effect van topiramaat lieten geen consistente verbetering zien in Y-BOCS score, maar wel een grote uitval t.g.v. bijwerkingen.</p> <p>Er is geen duidelijk bewijs voor het effect van augmentatie met stemmingsstabilisatoren ter behandeling van therapieresistente OCS.</p> <p><i>McDougle et al., 1991; Pigott et al., 1991; Berlin et al., 2011; Mowla et al., 2010</i></p>
--	--

Psychologische behandelingen:

CGT

	<p>Behandeling met CGT in combinatie met een SSRI, t.o.v. medicamenteuze behandeling alleen of in combinatie met een minimale interventie (stress management of self-directed CGT) bij OCS-patiënten met onvoldoende respons op tenminste één SSRI, laat een gunstig matig-groot effect zien op respons.</p> <p>Er is een beperkt vertrouwen in de schattingen wat betreft het effect van de behandeling.</p>
--	---

	<i>Arumugham & Reddy (2013); Rodrigues et al., 2011 (beschrijvende reviews, gebaseerd op 3 RCT's)</i>
--	---

Toegevoegde waarde van medicatie aan psychologische behandeling:

TOEGEVOEGDE EFFECT VAN D-CYCLOSERINE (DCS) AAN EXPOSUREBEHANDELING

⊕○○○	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat DCS toegevoegd aan exposurebehandeling bij OCS-patiënten die niet optimaal reageren op eerste staps behandeling met medicatie of met cognitieve- en gedragstherapie, geen significant effect heeft op behandelrespons, tevredenheid (acceptatie), angstklachten (Y-BOCS) en bijwerkingen direct na de behandeling en 1-3 maanden later. <i>Ori et al., 2015 (goed uitgevoerde review, gebaseerd op gering aantal kleine studies)</i>
------	---

Niet-farmacologische biologische behandelmogelijkheden:

DEEP BRAIN STIMULATION

⊕○○○	Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat behandeling met DBS, t.o.v. 'sham' DBS bij mensen met ernstig invaliderende en therapieresistente OCS, een gunstig klein tot matig effect heeft in het verlagen van obsessieve klachten (Y-BOCS score), maar klinische uitkomsten zijn niet significant. Bijwerkingen kunnen ingrijpend zijn en dienen in acht genomen te worden. <i>Kisely et al., 2014</i> <i>(goed uitgevoerde meta-analyse, gebaseerd op 5 zeer kleine RCT's (totale N = 44)).</i>
------	---

RTMS

⊕⊕○○	Er zijn aanwijzingen dat toevoeging van rTMS, t.o.v. 'sham' TMS bij mensen met OCS die niet reageerden op farmacotherapeutische behandeling met een SSRI, een gunstig klein tot matig effect heeft op het verlagen van de klachten (Y-BOCS score). Bijwerkingen dienen in acht genomen te worden. <i>Ma & Shi, 2014 (goed uitgevoerde meta-analyse, gebaseerd op 9 kleine RCT's (totale N = 290)</i>
------	--

6.3. Referenties

Abdel-Ahad, P., & Kazour, F. (2013). Non-antidepressant pharmacological treatment of obsessive compulsive disorder: A comprehensive review. *Current Clinical Pharmacology* 10(2), 97-111.

Alonso, P., Pujol, J., Cardoner, N., Benlloch, L., Deus, J., Menchón, J.M., Capdevila, A., & Vallejo, J. (2001). Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 158(7), 1143-1145.

- Alonso, P., Cuadras, D., Gabriëls, L., Denys, D., Goodman, W., Greenberg, B.D., ... Menchon, J.M. (2015). Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis of treatment outcome and predictors of response. *PLoS One*, 10(7), e0133591.
- Amiaz, R., Fostick, L., Gershon, A., Zohar, J. (2008). Naltrexone augmentation in OCD: A double-blind placebo-controlled cross-over study. *European Neuropsychopharmacology* 18(6), 455–461.
- Ananth, J., Pecknold, J.C., Van den Steen, N., & Engelsmann, F. (1981). Double-blind comparative study of clomipramine and amitriptyline in obsessive neurosis. *Progress in Neuropsychopharmacology*, 5, 257-262.
- Arumugham, S.S., & Reddy, J.Y. (2013). Augmentation strategies in obsessive-compulsive disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 13(2), 187-202. doi:10.1586/ern.12.160
- Askari, N., Moin, M., Sanati, M., Tajdini, M., Hosseini, S.M., Modabbernia, A. ... Akhondzadeh, S. (2012). Granisetron adjunct to fluvoxamine for moderate to severe obsessive-compulsive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS Drugs*, 26(10), 883–892.
- Balkom, A.L.J.M. van, Vliet, I.M. van, Emmelkamp, P.M.G., Bockting, C.L.H., Spijker, J., Hermens, M.L.M., Meeuwissen, J.A.C. (2013). *Multidisciplinaire richtlijn angststoornissen: Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een angststoornis*. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Barr, L.C., Goodman, W.K., Anand, A., McDougale, C.I., Price, L.H. (1997). Addition of desipramine to serotonin re-uptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1293-1295.
- Baer, L., Rauch, S. L., Ballantine, H. T., Martuza, R., et al. (1995). Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 52, 384-392.
- Berlin, H.A., Koran, L.M., Jenike, M.A., Shapira, N.A., Chaplin, W., Pallanti, S. & Hollander, E. (2011). Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate augmentation in treatment resistant obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72(5), 716–721.
- Bloch, M.H., Landeros-Weisenberger, A., Kelmendi, B., Coric, V., Bracken, M.B., & Leckman, J.F. (2006). A systematic review: Antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*, 11(7), 622-632.
- Blomstedt, P., Sjöberg, R.L., Hansson, M., Bodlund, O., & Hariz, M.I. (2013). Deep brain stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *World Neurosurgery*, 80, e245-e253.
- Bruno, A., Micò, U., Pandolfo, G., Mallamace, D., Abenavoli, E., Di Nardo, F. ... Muscatello, M.R. (2012). Lamotrigine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Psychopharmacology*, 26(11), 1456–1462.
- Choi, Y.J. (2009). Efficacy of treatments for patients with obsessive-compulsive disorder: A systematic review. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 21(4), 207-213.
- Cosyns, P. R., Caemaert, J., Haaijman, W., van Veelen, C., Gybels, J., Van Manen, J., & Ceha, J. (1994). *Functional stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders: an experience in Belgium and The Netherlands*. Advances and Technical Standards in Neurosurgery, Springer-Verlag, Wien New York, Vol.21, 240-279.
- Crockett, B.A., Churchill, E., Davidson, J.R. (2004). A double-blind combination study of clonazepam with sertraline in obsessive-compulsive disorder. *Annals of Clinical Psychiatry*, 16(3), 127-132.
- Dannon, P.N., Sasson, Y., Hirschmann, S., Iancu, I., Grunhaus, L.J., & Zohar, J. (2000). Pindolol augmentation in treatment-resistant obsessive compulsive disorder: A double-blind placebo controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*, 10(3), 165-169.

- Decloedt, E.H., & Stein, D.J. (2010). Current trends in drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 6, 233–242.
- Dold, M., Aigner, M., Lanzenberger, R., & Kasper, S. (2013). Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(3), 557-574.
- Fineberg, N.A., & Gale, T.M. (2005). Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 8(1), 107-129.
- Fineberg, N.A., Stein, D.J., Premkumar, P., Carey, P., Sivakumaran, T., Vythilingum, B. ... Denys, D. (2006). Adjunctive quetiapine for serotonin reuptake inhibitor-resistant obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis of randomized controlled treatment trials. *International Clinical Psychopharmacology*, 21(6), 337-343.
- Fontenelle, L.F., Nascimento, A.L., Mendlowicz, M.V., Shavitt, R.G., & Versiani, M. (2007). An update on the pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Opinion in Pharmacotherapy*, 8(5), 563-583. doi:10.1517/14656566.8.5.563
- Fux, M., Benjamin, J., & Belmaker, R.H. (1999). Inositol versus placebo augmentation of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a double-blind cross-over study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2, 193–195.
- Fux, M., Benjamin, J., & Nemets, B. (2004). A placebo-controlled crossover trial of adjunctive EPA in OCD. *Journal of Psychiatric Research*, 38, 323-325.
- Gabriëls, L., Cosyns, P., Nuttin, B., et al. (2008). Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in 3 cases. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 107, 275-282.
- Ghaleiha, A, Entezari, N, Modabbernia, A., Najand, B., Askari, N., Tabrizi, M., et al. (2013). Memantine add-on in moderate to severe obsessive–compulsive disorder: Randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of Psychiatric Research*, 47(2), 175-180.
- Gomes, P.V., Brasil-Neto, J.P., Allam, N., & Rodrigues de Souza, E. (2012). A randomized, double-blind trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder with three-month follow-up. *Journal of Neuropsychiatry Clinical and Neurosciences*, 24(4), 437-443.
- Greenberg, W.M., Benedict, M.M., Doerfer, J., Perrin, M., Panek, L., Cleveland, W.L., & Javitt, D.C. (2009). Adjunctive glycine in the treatment of obsessive–compulsive disorder in adults. *Journal of Psychiatric Research*, 43(6), 664–670.
- Hewlett, W.A., Vinogradov, S. & Agras, W.S. (1992). Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 12, 420-430.
- Hodgekiss, A. D., Malizia, L. A., Bartlett, J. R., & Bridges, P. K. (1995). Outcome after the psychosurgical operation of stereotactic subcaudate tractotomy, 1975-1991. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 7: 230-234.
- Hollander, E., Kaplan, A. & Stahl, S.M. (2003). A double-blind, placebo-controlled trial of clonazepam in obsessive-compulsive disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*, 4, 30-34.
- Jenike, M. A., Baer, L., Ballantine, H. T., et al. (1991). Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder: a long-term follow-up of 33 pts. *Archives of General Psychiatry*, 48, 548-553.
- Keuneman, R.J., Pakos, V., Weerasundera, R., & Castle, D.J. (2005). Antipsychotic treatment in obsessive-compulsive disorder: A literature review. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 39(5), 336-343.

- Kisely, S., Hall, K., Siskind, D., Frater, J., Olson, S., & Crompton, D. (2014). Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44(16), 3533-3542.
- Kobak, K.A., Taylor, L.V., Bystritsky, A., Kohlenberg, C.J., Greist, J.H., Tucker, P. ... Vapnik, T. (2005). St John's wort versus placebo in obsessive-compulsive disorder: Results from a double-blind study. *International Clinical Psychopharmacology*, 20(6), 299-304.
- Komossa, K., Depping, A.M., Meyer, M., Kissling, W., & Leucht, S. (2010). Second-generation antipsychotics for obsessive compulsive disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Dec 8,(12). CD008141. doi: 10.1002/14651858.
- Koran, L.M., Aboujaoude, E., Bullock, K.D., Franz, B., Gamel, N., & Elliott, M. (2005a). Double-blind treatment with oral morphine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(3), 353-359.
- Koran, L.M., Aboujaoude, E., Gamel, N.N. (2009). Double-blind study of dextroamphetamine versus caffeine augmentation for treatment resistant obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(11), 1530-1535.
- Koran, L.M., Gamel, N.N., Choung, H.W., Smith, E.H., & Aboujaoude, E.N. (2005b). Mirtazapine for obsessive-compulsive disorder: An open trial followed by double-blind discontinuation. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(4), 515-520.
- Koran, L.M., Pallanti, S., Quercioli, L. (2001). Sumatriptan, 5-HT(1D) receptors and obsessive compulsive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 11, 169-172.
- Ma, Z.R., & Shi, L.J. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant obsessive-compulsive disorder (OCD): A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 15, 7(12), 4897-4905.
- McDougle, C.J., Goodman, W.K., Leckman, J. F., Holzer, J.C., Barr, L.C., McCance-Katz, E. ... Price, L.H. (1993). Limited therapeutic effect of addition of buspirone in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 150(4), 647-649. doi:10.1176/ajp.150.4.647
- McDougle, C.J., Price, L.H., Goodman, W.K., Charney, D.S. & Heninger, G.R. (1991). A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: Lack of efficacy. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 11, 175-184.
- Mowla, A., Khajeian, A.M., Sahraian, A., Chohedri, A.H., & Kashkoli, F. (2010). Topiramate augmentation in resistant OCD: A doubleblind placebo-controlled clinical trial. *CNS Spectrum*, 15(11), 613-617.
- Mundo, E., Guglielmo, E., Bellodi, L. (1998). Effect of adjuvant pindolol on the antiobsessional response to fluvoxamine: A double-blind, placebo-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology*, 13(5), 219-224.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2005). *Obsessive-compulsive disorder: Core interventions in the treatment of obsessive compulsive disorder and body dysmorphic disorder*. London (NICE Clinical Guideline; 31).
- Ninan, P.T., Koran, L.M., Kiev, A., Davidson, J.R.T., Rasmussen, S.A., Zajecka, J.M. ... Austin, C. (2006). High-dose sertraline strategy for nonresponders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: A multicenter double-blind trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(1), 15-22.
- O'Connor, K., Ecker, W., Lahoud, M., Roberts, S. (2012). A review of the inference-based approach to obsessive-compulsive disorder. *Verhaltenstherapie*, 22, 47-55.
- Ori, R., Amos, T., Bergman, H., Soares-Weiser, K., Ipser, J.C., & Stein, D.J. (2015). Augmentation of cognitive and behavioural therapies (CGT) with d-cycloserine for anxiety and related disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10(5), CD007803.

Pigott, T.A., L'Heureux F., Rubenstein C.S., Bernstein S.E., Hill J.L., Murphy D.L. (1992b). A double-blind, placebo controlled study of trazodone in patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 12(3), 156–162.

Pigott, T.A., L'Heureux F., Rubenstein C.F., Hill J.L., Murphy D.L. (1992a). A controlled trial of clonazepam augmentation in OCD patients treated with clomipramine or fluoxetine. New Research Abstracts Nr 144 presented at the *145th Annual Meeting of the American Psychiatric Association*, Washington, DC, USA.

Pigott, T.A., Pato M.T., L'Heureux F., Hill, J.L., Grover, G.N., Bernstein, S.E. & Murphy, D.L. (1991). A controlled comparison of adjuvant lithium carbonate or thyroid hormone in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 11, 242-248.

Rodrigues, H., Figueira, I., Goncalves, R., Mendlowicz, M., Macedo, T., & Ventura, P. (2011). CGT for pharmacotherapy non-remitters: A systematic review of a next-step strategy. *Journal of Affective Disorders*, 129, 219-228.

Rodrigues, H., Figueira, I., Lopes, A., Goncalves, R., Mendlowicz, M.V., Coutinho, E. S.F. & Ventura, P. (2014). Does d-cycloserine enhance exposure therapy for anxiety disorders in humans? A meta-analysis. *PLoS ONE*, 9.

Sassano-Higgins, S. A., & Pato, M. T. (2015). Pindolol augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors and clomipramine for the treatment of obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapy*, 6(1), 36-38. doi:10.4103/0976-500X.149144

Sayyah, M., Boostani, H., Pakseresht, S., Malayeri, A. (2011). A preliminary randomized double blind clinical trial on the efficacy of celecoxib as an adjunct in the treatment of obsessive - compulsive disorder. *Psychiatric Research*, 189(3), 403-406.

Simpson, M.D., Foa, E.B., Liebowitz, M.R., Ledley, D.R., Huppert, J.D., Cahill, S. ... Petkova, E. (2008). A randomized, controlled trial of cognitive behavioral therapy for augmenting pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 165(5), 621–630.

Skapinakis, P., Papatheodorou, T., & Mavreas, V. (2007). Antipsychotic augmentation of serotonergic antidepressants in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis of the randomized controlled trials. *European Neuropsychopharmacology*, 17(2), 79-93.

Soltani, F., Sayyah, M., Feizy, F., Malayeri, A., Siahpoosh, A., & Motlagh, I. (2010). A double-blind, placebo-controlled pilot study of ondansetron for patients with obsessive-compulsive disorder. *Human Psychopharmacology*, 25(6), 509–513.

Tenneij, N.H., Van Megen, H.J.G.M., Denys, D.A.J.P., & Westenberg, H.G.M. (2005). Behavior therapy augments response of patients with obsessive-compulsive disorder responding to drug treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66 (9), 1169–1175.

Van Vliet IM, Van Well E, Bruggeman R, à Campo J, Hijman R, van Megen HJGM, van Rijen P, Van Balkom AJLM (2013). Irreversible psychosurgical treatment for obsessive compulsive disorder in the Netherlands. An evaluation of the patients admitted for psychosurgery in the Netherlands in the period 2001-2008. *Journal of Nervous and Mental Disease*: 2013; 201 (3): 226-228.

Veale, D., Miles, S., Smallcombe, N., Ghezai, H., Goldacre, B., & Hodsoll, J. (2014). Atypical antipsychotic augmentation in SSRI treatment refractory obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 14.

Visser, H., van Megen, M., van Oppen, P., Eikelenboom, M., Hoogendoorn, A., Kaarsemaker, M., van Balkom, A. (2015) Inference-based approach versus cognitive

behavioural therapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder with poor insight.
Psychother Psychosom,84, 284-293.

7. Overwegingen

7.1. Overwegingen Angststoornissen algemeen

Voor patiënten met een persisterende angststoornis die nog geen behandeling hebben gehad wordt, gezien de lange duur van de klachten, geadviseerd te starten met het betreffende behandelalgoritme in de multidisciplinaire richtlijn en dit verder te vervolgen.

Voor patiënten met een persisterende angststoornis die inadequate behandeling hebben gehad, is het advies is om de behandeling te evalueren en te starten bij die stap van het betreffende behandelalgoritme die nog niet of niet adequaat uitgevoerd is en dit verder te vervolgen.

Voor patiënten met een therapieresistente angststoornis die wel adequaat is behandeld is het advies om het betreffende behandelalgoritme in overleg met de patiënt verder te vervolgen vanaf de volgende behandelstap na de laatste behandelstap die adequaat uitgevoerd is.

Bij uitblijven van voldoende herstel kan, in overleg met de patiënt, intensivering van behandeling overwogen worden met toevoeging van bijvoorbeeld activerende en vaktherapeutische interventies of intensivering van de behandeling in ambulant professioneel netwerk of een (dag)klinische setting. Daarnaast kunnen begeleide zelfhulp, lotgenotencontact en complementaire/alternatieve behandelwijzen worden besproken. Indien dit onvoldoende oplevert kan een second opinion en eventueel behandeling bij een gespecialiseerd professioneel netwerk aangevraagd worden, bij voorkeur in een in angststoornissen gespecialiseerd centrum. Bij een second opinion is aandacht voor de diagnostiek, comorbiditeit waaronder persoonlijkheidspathologie, en de behandeling daarvan, alsmede therapie-evaluatie belangrijk.

Bij het volgen van al deze behandelstappen is aandacht voor een aantal factoren die het beloop van de aandoening en de behandeling ervan kunnen beïnvloeden, van belang: comorbiditeit van andere psychische en/of somatische aandoeningen (denk hierbij aan stemmingsstoornissen, andere angststoornissen, traumatisering, persoonlijkheidsstoornissen, verslavingen, psychotische stoornissen en dissociatieve stoornissen); afwijkingen in cytochromozymen leidend tot fast metabolizerschap (waardoor een inadequate concentratie van medicatie bij een adequate dosering); comediatie (denk aan interacties die de bloedspiegel van de medicatie kunnen beïnvloeden); is de behandelstap voldoende lang geprobeerd; steunende factoren (denk hierbij aan steunsysteem thuis, werk); hinderende cq instandhoudende factoren. Ook de duur van een ingezette behandelstap, het moment van evaluatie en een in de ogen van de patiënt en zijn naaste juiste methode van effectmeting is van belang.

De vraag wanneer de behandeling bij onvoldoende resultaat, over moet gaan in rehabilitatie en reïntegratie is met de huidige kennis niet goed te beantwoorden en zal berusten op een combinatie van klinisch oordeel, voorkeur van de patiënt en inschatting van contextuele factoren.

Wanneer men bij therapieresistentie kiest voor een rehabilitatie- en reïntegratieaanpak is het belangrijk de patiënt en diens omgeving hier actief bij te betrekken en ook aandacht te hebben voor alternatieve en complementaire behandelwijzen die in de overtuiging van de patiënt perspectief kunnen geven op een verbetering van de kwaliteit van leven. Zowel de psychiater, klinisch psycholoog, verpleegkundig specialist, huisarts, bedrijfsarts, maatschappelijk werk, patiëntenorganisatie kunnen hier een rol bij hebben.

Bij therapieresistentie en het ontbreken van verdere behandelingsopties is het advies van de werkgroep om een laagfrequent contact met een BIG geregistreerde hulpverlener (psychiater/ GZ psycholoog, verpleegkundig specialist) te houden, in de speculatieve ggz, generalistische basis ggz of bij de praktijkondersteuner van de huisarts, ter begeleiding en optimalisering van de huidige behandeling en evaluatie, om te voorkomen dat er complicaties optreden en om eventueel nieuw beschikbare behandelingen in te kunnen zetten.

Zeker bij therapieresistentie, maar ook bij eerdere behandelingstappen, is het advies van de werkgroep om te inventariseren bij de direct-betrokkenen van de patiënt wat de invloed van de angststoornis van de patiënt op hen is, en hen zo nodig hulp te bieden. Verder is het advies hen te betrekken bij de behandeling om de patiënt te kunnen ondersteunen alsook eventuele hinderende factoren (zoals onderhouden van de vermijding) te verminderen. Ook kan men de patiënt en zijn naaste wijzen op de eventuele meerwaarde van lotgenotencontact; zich gesteund voelen door anderen in een vergelijkbare situatie, taboes helpen doorbreken en eventueel sociaal isolement voorkomen.

7.2. Overwegingen Sociale angststoornis

Bij sociale angststoornis duurt het vaak langer voordat effect van de behandeling merkbaar is en neemt het ook meer tijd voordat het maximale effect van een gedragstherapie behaald is. Daarom is het zinvol om door te gaan met een ingezette behandelstap zolang er verbetering is, ook al overschrijdt dit het aantal reguliere behandelsessies. Wat betreft farmacotherapie is er een termijn van 12 weken alvorens het effect geëvalueerd kan worden.

Indien alle behandelingsstappen conform de Richtlijn gevolgd zijn, of niet alle maar beargumenteerd waarom niet, dan zijn er op basis van het wetenschappelijk onderzoek met betrekking tot de sociale angststoornis slechts beperkte suggesties op het gebied van medicatie (augmentatie gabapentine of mirtazapine), op basis van 1 RCT of open onderzoek, bij slechts kleine patiëntenaantallen en verschillend gedefinieerde patiëntengroepen. Het is het advies van de werkgroep om deze medicamenteuze behandelopties bij voorkeur te laten plaatsvinden door specialisten op het gebied van angststoornissen (psychiater) in een derdelijnsinstelling (bijvoorbeeld academische of top GGZ-instelling), totdat de effectiviteit daarvan op basis van onderzoek meer/beter is aangetoond.

Bij een stagnerende sociale angststoornis is het belangrijk om de comorbiditeit goed in kaart te brengen. Bij comorbide cluster C persoonlijkheidsstoornissen, met name afhankelijke of ontwijkende persoonlijkheidsstoornis kan overwogen worden de behandeling meer op de persoonlijkheidsstoornis te richten. Voor dit practice-based advies bestaat nog weinig wetenschappelijke evidentie.

7.3. Overwegingen Paniekstoornis

Bij een ernstige/therapieresistente paniekstoornis kan het langer duren voordat effect van de behandeling merkbaar is en kan het ook meer tijd in beslag nemen voordat het maximale effect van een gedragstherapie behaald is. Daarom is het zinvol om door te gaan met een ingezette behandelstap zolang er verbetering is, ook al overschrijdt dit het aantal reguliere behandelsessies.

7.4. Overwegingen OCS

Dosisverhoging van een SSRI, venlafaxine en clomipramine bij patiënten met OCS die onvoldoende reageren op een SSRI is reeds in de Richtlijn opgenomen bij de verschillende behandelstappen.

Alhoewel er geen duidelijke relatie is tussen de bloedspiegel en het therapeutisch effect kan een bloedspiegelmeting zinvol zijn bij vermoeden op therapie-ontrouw of fast-metabolizerschap. Bij gebruik van clomipramine kan het bepalen van de bloedspiegel nuttig zijn om de verhouding clomipramine-desmethylclomipramine te bepalen, omdat uitsluitend van de heropnameremmer van serotonine (clomipramine) en niet van de noradrenalineheropnameremmer (desmethylclomipramine) een therapeutisch effect verwacht mag worden. Als de plasmaspiegel desmethylclomipramine hoger is dan die van clomipramine, dan kan de omzetting van die laatste vertraagd worden door 25 tot 50 mg fluvoxamine toe te voegen.

Augmentatietherapie met een antipsychoticum is reeds in de Richtlijn opgenomen, wanneer een SSRI, een tweede SSRI en dosisverhoging onvoldoende resultaat gegeven hebben. Bij de keuze van het antipsychoticum is er een voorkeur voor haloperidol, risperidon en aripiprazol. Er dient regelmatige aandacht voor mogelijke bijwerkingen te zijn (denk hierbij ook aan verschijnselen van metabool syndroom).

Bij OCS duurt het vaak langer voordat effect van de behandeling merkbaar is en neemt het ook meer tijd voordat het maximale effect van een behandeling behaald is. Daarom is het zinvol om door te gaan met een ingezette behandelstap zolang er verbetering is, ook al overschrijdt dit het aantal reguliere behandelsessies.

Bij OCS kan er sprake zijn van minder goed reageren op behandeling wanneer er sprake is van gering inzicht. Dan kan aanbevolen worden om na CCT inference based approach (IBA) aan te bieden. IBA is nog beperkt onderzocht (O'Connor et al., 2012; Visser et al. 2015) maar lijkt veelbelovend voor specifiek deze categorie patiënten.

Aanwijzingen voor effectiviteit bij deze therapieresistente groep betreft de reversibele (DBS) en irreversibele vormen van psychochirurgie. Er is toenemend bewijs dat deze behandelingen bij de zeer ernstige groep van therapieresistente dwangpatiënten een optie kunnen zijn. Het zijn ingrijpende behandelingen waarbij een juiste indicatiestelling extra van belang is. De reversibele vorm (DBS) dient eerst overwogen te worden, vóór de irreversibele vorm van psychochirurgie.

8. Aanbevelingen

Het is het advies van de Werkgroep om bij therapieresistente angststoornissen in samenspraak met de patiënt en desgewenst een naaste:

1. Eerst te controleren of de reguliere behandelstappen conform de Richtlijn in frequentie, duur, en dosering adequaat uitgevoerd zijn, zowel wat betreft de psychologische alsook medicamenteuze behandelstappen. Als dit niet zo is dan is het advies de behandeling wat dat betreft te optimaliseren. Indien wel, dan is er sprake van therapieresistentie en kunnen de volgende stappen gedaan worden.
2. Bij therapieresistentie te overwegen de behandeling te intensiveren in een ambulante professioneel netwerk of (dag) klinische setting. Wanneer dit onvoldoende resultaat oplevert, dan stap 3.
3. Een second opinion te doen bij een expert op het gebied van angststoornissen (psychiater/psycholoog), bij voorkeur in een in angststoornissen gespecialiseerd centrum en deze expert een advies te laten geven aan de verwijzende behandelaar over wat aan vervolgbehandeling nodig is, zodat bij voorkeur de verwijzende behandelaar de behandeling kan vervolgen
4. Bij comorbiditeit aandacht te geven aan adequate behandeling van de comorbide aandoening(en) en deze te evalueren.
5. Indien voorgaande stappen en bewezen behandelmethoden onvoldoende resultaat opleveren, dan andere psychologische en/of medicamenteuze behandelopties te overwegen waarbij het advies is van de Werkgroep om deze behandelopties bij voorkeur te laten plaatsvinden door specialisten op het gebied van angststoornissen in een derdelijnsinstelling (bijvoorbeeld academische of TOPGGz-afdeling)
6. Te onderzoeken hoe de patiënt zou willen werken aan verbetering van kwaliteit van leven, rehabilitatie en re-integratie ondanks de stoornis en laagfrequent te blijven evalueren.
7. Bij invaliderende therapieresistente OCS DBS cq psychochirurgie te overwegen.
8. Bij het ontbreken van verdere behandelingsopties een laagfrequent contact te houden met een specialist (psychiater/klinisch psycholoog/ verpleegkundig specialist), ter begeleiding, behandelingsoptimalisatie en evaluatie en voorkoming van complicaties.

Bijlage 1. De zoekstrategie

Onderwerp: Behandeling van therapie-resistente angststoornissen

Door: Angita Peterse, 2 juli 2015.

Search history therapie-resistente angststoornissen

(niet gelimiteerd op taal of jaar)

Gesplitst in RCT's en Systematische reviews en meta-analyses.

PsycInfo

#	Query	Limiters/Expanders	Last Run Via	Results
S15	S13	Limiters - Publication Type: All Journals; Methodology: - Systematic Review, - Meta Analysis Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	96
S14	(S9 AND S12) AND (rct OR random*)	Limiters - Publication Type: All Journals Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	812
S13	S9 AND S12	Limiters - Publication Type: All Journals Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	8,503
S12	S10 OR S11	Limiters - Publication Type: All Journals Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	255,435
S11	TI (Refractory OR treatment-resistant OR treatment- resistance OR "treatment resistant" OR "treatment resistance" OR chronic OR severe OR persistent OR augmentation OR augment* OR	Limiters - Publication Type: All Journals Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	248,235

<p> resist* OR refract* OR "sequential treatment" OR nonrespond* OR switching OR "partial response" OR "adjunctive therapy" OR second-line OR "second-level option*" OR "treatment failure*" OR non-response OR non- responders OR "partial response" OR "partial respond*" OR "residual symptoms" OR "not fully remit" OR "fail* to respond*" OR "fail* to fully respond*" OR "prior medication trial*" OR non-remit* OR nonremit* OR treatment- refractory OR "next-step strategy" OR "next-step treatment" OR "remain* sympt*") OR KW (Refractory OR treatment-resistant OR treatment- resistance OR "treatment resistant" OR "treatment resistance" OR chronic OR severe OR persistent OR augmentation OR augment* OR resist* OR refract* OR "sequential treatment" OR nonrespond* OR </p>			
--	--	--	--

switching OR “partial response” OR “adjunctive therapy” OR second-line OR “second-level option*” OR “treatment failure*” OR non-response OR non- responders OR “partial response” OR “partial respond*” OR “residual symptoms” OR “not fully remit” OR “fail* to respond*” OR “fail* to fully respond*” OR “prior medication trial*” OR non-remit* OR nonremit* OR treatment- refractory OR “next-step strategy” OR “next-step treatment” OR “remain* sympt*”) OR KW (Refractory OR treatment-resistant OR treatment- resistance OR “treatment resistant” OR “treatment resistance” OR chronic OR severe OR persistent OR augmentation OR augment* OR resist* OR refract* OR “sequential treatment” OR nonrespond* OR switching OR “partial response” OR “adjunctive therapy” OR			
---	--	--	--

<p>second-line OR “second-level option*” OR “treatment failure*” OR non-response OR non- responders OR “partial response” OR “partial respond*” OR “residual symptoms” OR “not fully remit” OR “fail* to respond*” OR “fail* to fully respond*” OR “prior medication trial*” OR non-remit* OR nonremit* OR treatment- refractory OR “next-step strategy” OR “next-step treatment” OR “remain* sympt*”) OR KW () Refractory OR treatment-resistant OR treatment- resistance OR “treatment resistant” OR “treatment resistance” OR chronic OR severe OR persistent OR augmentation OR augment* OR resist* OR refract* OR “sequential treatment” OR nonrespond* OR switching OR “partial response” OR “adjunctive therapy” OR second-line OR “second-level option*” OR “treatment failure*”</p>			
---	--	--	--

<p>OR non-response OR non-responders OR “partial response” OR “partial respond*” OR “residual symptoms” OR “not fully remit” OR “fail* to respond*” OR “fail* to fully respond*” OR “prior medication trial*” OR non-remit* OR nonremit* OR treatment-refractory OR “next-step strategy” OR “next-step treatment” OR “remain* sympt*”) OR AB (Refractory OR OR treatment-resistant OR treatment-resistance OR “treatment resistant” OR “treatment resistance” OR chronic OR severe OR persistent OR augmentation OR augment* OR resist* OR refract* OR “sequential treatment” OR nonrespond* OR switching OR “partial response” OR “adjunctive therapy” OR second-line OR “second-level option*” OR “treatment failure*” OR non-response OR non-responders OR “partial response”</p>			
---	--	--	--

	<p>OR "partial respond*" OR "residual symptoms" OR "not fully remit" OR "fail* to respond*" OR "fail* to fully respond*" OR "prior medication trial*" OR non-remit* OR nonremit* OR treatment-refractory OR "next-step strategy" OR "next-step treatment" OR "remain* sympt*") OR KW (Refractory OR treatment-resistant OR treatment-resistance OR "treatment resistant" OR "treatment resistance" OR chronic OR severe OR persistent OR augmentation OR augment* OR resist* OR refract* OR "sequential treatment" OR nonrespond* OR switching OR "partial response" OR "adjunctive therapy" OR second-line OR "second-level option*" OR "treatment failure*" OR non-response OR non-responders OR "partial response" OR "partial respond*" OR "residual symptoms" OR "not</p>			
--	--	--	--	--

	fully remit" OR "fail* to respond*" OR "fail* to fully respond*" OR "prior medication trial*" OR non-remit* OR nonremit* OR treatment-refractory OR "next-step strategy" OR "next-step treatment" OR "remain* sympt*")			
S10	(DE "Treatment Resistant Disorders") OR (DE "Chronic Mental Illness" OR DE "Chronicity (Disorders)" OR DE "Severity (Disorders)")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	20,164
S9	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	55,494
S8	TI ("Generalized Anxiety Disorder*" OR "Generalised Anxiety Disorder*") OR KW ("Generalized Anxiety Disorder*" OR "Generalised Anxiety Disorder*") OR DE "Generalized Anxiety Disorder"	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	3,061
S7	TI "Obsessive Compulsive Disorder*" OR KW "Obsessive Compulsive Disorder*"	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	8,679

S6	DE "Obsessive Compulsive Disorder"	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	10,850
S5	(DE "Ophidiophobia" OR DE "Acrophobia" OR DE "Claustrophobia" OR DE "Phobias" OR DE "Agoraphobia") OR TI (Ophidiophobia OR Acrophobia OR Claustrophobia OR Phobias OR Agoraphobia OR aviophobia OR arachnophobia OR phobia) OR KW (Ophidiophobia OR Acrophobia OR Claustrophobia OR Phobias OR Agoraphobia OR aviophobia OR arachnophobia OR phobia)	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	10,850
S4	DE "Social Phobia" OR TI (("social phobia" OR "social anxiety disorder*") OR KW (("social phobia" OR "social anxiety disorder*")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	6,310
S3	DE "Posttraumatic Stress Disorder" OR TI ("post- traumatic stress disorder*" OR "posttraumatic stress disorder*" OR ptsd) OR KW ("post-traumatic stress disorder*"	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	24,280

	OR "posttraumatic stress disorder*" OR ptsd)			
S2	TI "panic disorder*" OR KW "panic disorder**"	Search modes Boolean/Phrase	- Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	6,266
S1	DE "Panic Disorder"	Search modes Boolean/Phrase	- Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - PsycINFO	6,979

PubMed

Recent queries				
Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#67	Add	Search systematic[sb] AND (#61)	271	09:46:33
#64	Add	Search (Therapy/Narrow[filter]) AND (#61)	663	09:41:34
#61	Add	Search (#19 AND #60)	8491	09:25:15
#60	Add	Search (#51 OR #59)	1930382	09:24:57
#59	Add	Search (Refractory [tiab] OR treatment-resistant [tiab] OR treatment-resistance [tiab] OR "treatment resistant" [tiab] OR "treatment resistance" [tiab] OR chronic [tiab] OR severe [tiab] OR persistent [tiab] OR augmentation [tiab] OR augmenting [tiab] OR augmented [tiab] OR resist [tiab] OR resisted [tiab] OR resisting [tiab] OR refract [tiab] OR refracted [tiab] OR refracting [tiab] OR "sequential treatment" [tiab] OR nonresponding [tiab] OR nonresponded [tiab] OR non-responding [tiab] OR non-responded [tiab] OR switching [tiab] OR "partial response" [tiab] OR "adjunctive therapy" [tiab] OR second-line [tiab] OR "second-level option" [tiab] OR "second-level options" [tiab] OR "treatment failure" [tiab] OR "treatment failures" [tiab] OR non-response [tiab] OR non-responders [tiab] OR "partial response" [tiab] OR "partial responder" [tiab] OR "partial responders" [tiab] OR "residual symptoms" [tiab] OR "not fully remit" [tiab] OR "not fully remitted" [tiab] OR "not fully remitting" [tiab] OR "failure to respond" [tiab] OR "failed to respond" [tiab] OR "failure to responding" [tiab] OR "failed to responding" [tiab] OR "failure to fully respond" [tiab] OR "failure to fully responding" [tiab] OR "failed to	1868272	09:24:33

Recent queries				
Search	Add to builder	Query	Items found	Time
		fully respond" [tiab] OR "prior medication trial" [tiab] OR "prior medication trials" [tiab] OR non-remitters [tiab] OR nonremitters [tiab] OR non-remitted [tiab] OR nonremitted [tiab] OR non-remitting [tiab] OR nonremitting [tiab] OR treatment-refractory [tiab] OR "next-step strategy" [tiab] OR "next-step treatment" [tiab] OR "remaining symptom" [tiab] OR "remaining symptoms" [tiab] OR "remained symptom" [tiab] OR "remained symptoms" [tiab])		
#51	Add	Search (#40 OR #50)	637338	08:56:50
#50	Add	Search "Chronic Disease"[Mesh]	222995	08:56:11
#40	Add	Search Refractory [TI] OR treatment-resistant [TI] OR treatment-resistance [TI] OR "treatment resistant" [TI] OR "treatment resistance" [TI] OR chronic [TI] OR severe [TI] OR persistent [TI] OR augmentation [TI] OR augmenting [TI] OR augmented [TI] OR resist [TI] OR resisted [TI] OR resisting [TI] OR refract [TI] OR refracted [TI] OR refracting [TI] OR "sequential treatment" [TI] OR nonresponding [TI] OR nonresponded [TI] OR non-responding [TI] OR non-responded [TI] OR switching [TI] OR "partial response" [TI] OR "adjunctive therapy" [TI] OR second-line [TI] OR "second-level option" [TI] OR "second-level options" [TI] OR "treatment failure" [TI] OR "treatment failures" [TI] OR non-response [TI] OR non-responders [TI] OR "partial response" [TI] OR "partial responder" [TI] OR "partial responders" [TI] OR "residual symptoms" [TI] OR "not fully remit" [TI] OR "not fully remitted" [TI] OR "not fully remitting" [TI] OR "failure to respond" [TI] OR "failed to respond" [ti] OR "failure to responding" [TI] OR "failed to responding" [ti] OR "failure to fully respond" [TI] OR "failure to fully responding" [TI] OR "failed to fully respond" [TI] OR "prior medication trial" [TI] OR "prior medication trials" [TI] OR non-remitters [TI] OR nonremitters [TI] OR non-remitted [TI] OR nonremitted [TI] OR non-remitting [TI] OR nonremitting [TI] OR treatment-refractory [TI] OR "next-step strategy" [TI] OR "next-step treatment" [TI] OR "remaining symptom" [ti] OR "remaining symptoms" [ti] OR "remained symptom" [ti] OR "remained symptoms" [ti] OR Refractory [OT] OR treatment-resistant [OT] OR treatment-resistance [OT] OR "treatment resistant" [OT] OR "treatment resistance" [OT] OR chronic [OT] OR severe [OT] OR persistent [OT] OR augmentation [OT] OR augment [OT] OR	537825	08:49:59

Recent queries				
Search	Add to builder	Query	Items found	Time
		augmenting [OT] OR augmented [OT] OR resist [OT] OR resisted [OT] OR resisting [OT] OR refract [OT] OR refracted [OT] OR refracting [OT] OR "sequential treatment" [OT] OR nonresponding [OT] OR nonresponded [OT] OR non-responding [OT] OR non-responded [OT] OR switching [OT] OR "partial response" [OT] OR "adjunctive therapy" [OT] OR second-line [OT] OR "second-level option" [OT] OR "second-level options" [OT] OR "treatment failure" [OT] OR "treatment failures" [OT] OR non-response [OT] OR non-responders [OT] OR "partial response" [OT] OR "partial responder" [OT] OR "partial responders" [OT] OR "residual symptoms" [OT] OR "not fully remit" [OT] OR "not fully remitted" [OT] OR "not fully remitting" [OT] OR "failure to respond" [OT] OR "failed to respond" [OT] OR "failure to responding" [OT] OR "failed to responding" [OT] OR "failure to fully respond" [OT] OR "failure to fully responding" [OT] OR "failed to fully respond" [OT] OR "failure to fully respond" [OT] OR "prior medication trial" [OT] OR "prior medication trials" [OT] OR non-remitters [OT] OR nonremitting [OT] OR non-remitters [OT] OR nonremitters [OT] OR non-remitted [OT] OR nonremitted [OT] OR non-remitting [OT] OR nonremitting [OT] OR treatment-refractory [OT] OR "next-step strategy" [OT] OR "next-step treatment" [OT] OR "remaining symptom" [OT] OR "remaining symptoms" [ot] OR "remained symptom" [ot] OR "remained symptoms" [ot]		
#19	Add	Search (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #8 OR #11 OR #18)	53419	08:16:36
#18	Add	Search "Generalized Anxiety Disorder" [ti] OR "Generalised Anxiety Disorder" [ti] OR "Generalized Anxiety Disorders" [ti] OR "Generalised Anxiety Disorders" [ti] OR "Generalized Anxiety Disorder" [ot] OR "Generalised Anxiety Disorder" [ot] OR "Generalized Anxiety Disorders" [ot] OR "Generalised Anxiety Disorders" [ot]	1563	08:15:22
#11	Add	Search "Obsessive Compulsive Disorder" [ti] OR "Obsessive Compulsive Disorders" [ti] OR "obsessive compulsive disorder" [ot] OR "obsessive compulsive disorders" [ot]	5484	08:11:54
#8	Add	Search "Obsessive-Compulsive Disorder"[Mesh:NoExp]	11559	08:09:42

Recent queries				
Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#5	Add	Search "social phobia" [ti] OR "social anxiety disorder" [ti] OR "social anxiety disorders" [ti] OR "social phobia" [ot] OR "social anxiety disorder" [ot] OR "social anxiety disorders" [ot]	2166	08:08:25
#4	Add	Search "Panic Disorder"[Mesh] OR "Panic Disorder" [ti] OR "panic disorder" [ot] OR "Panic Disorders" [ti] OR "panic disorders" [ot]	7135	08:07:32
#3	Add	Search "Phobic Disorders"[Mesh] OR Ophidiophobia [TI] OR Acrophobia [TI] OR Claustrophobia [TI] OR Phobias [TI] OR Agoraphobia [TI] OR aviophobia [TI] OR arachnophobia [TI] OR phobia [ti] OR Ophidiophobia [ot] OR Acrophobia [ot] OR Claustrophobia [ot] OR Phobias [ot] OR Agoraphobia [ot] OR aviophobia [ot] OR arachnophobia [ot] OR phobia [ot]	10509	08:06:35
#2	Add	Search ("Stress Disorders, Post-Traumatic"[Mesh] OR "post-traumatic stress disorder" [ti] OR "posttraumatic stress disorder" [ti] OR ptsd [ti] OR "post-traumatic stress disorders" [ti] OR "posttraumatic stress disorders" [ti] OR "post-traumatic stress disorder" [ot] OR "posttraumatic stress disorder" [ot] OR ptsd [ot] OR "post-traumatic stress disorders" [ot] OR "posttraumatic stress disorders" [ot])	24854	08:03:37

CINAHL

#	Query	Limiters/Expanders	Last Run Via	Results
S17	S13	Limiters - Publication Type: Meta Analysis, Systematic Review Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	37
S16	S14 OR S15	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	61
S15	S7 AND S12	Limiters - Clinical Queries: Therapy - High Specificity	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen -	36

		Search modes - Boolean/Phrase	Advanced Search Database - CINAHL	
S14	S7 AND S12	Limiters - Randomized Controlled Trial Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	31
S13	S7 AND S12	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	1,486
S12	S8 OR S9 OR S10 OR S11	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	211,256
S11	(MH "Severity of Disability")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	897
S10	(MH "Mental Disorders, Chronic")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	1,702
S9	TI (Refractory OR treatment-resistant OR treatment- resistance OR "treatment resistant" OR "treatment resistance" OR chronic OR severe OR persistent OR augmentation OR augment* OR resist* OR refract* OR "sequential treatment" OR nonrespond* OR switching OR "partial response" OR "adjunctive therapy"	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	209,581

<p>OR second-line OR “second-level option*” OR “treatment failure*” OR non-response OR non-responders OR “partial response” OR “partial respond*” OR “residual symptoms” OR “not fully remit” OR “fail* to respond*” OR “fail* to fully respond*” OR “prior medication trial*” OR non-remit* OR nonremit* OR treatment-refractory OR “next-step strategy” OR “next- step treatment” OR “remain* sympt*”) OR KW (Refractory OR treatment- resistant OR treatment-resistance OR treatment resistant” OR “treatment resistance” OR chronic OR severe OR persistent OR augmentation OR augment* OR resist* OR refract* OR “sequential treatment” OR nonrespond* OR switching OR “partial response” OR “adjunctive therapy” OR second-line OR “second-level option*” OR “treatment failure*” OR non-response OR non-responders OR “partial response” OR</p>			
---	--	--	--

	<p> “partial respond*” OR “residual symptoms” OR “not fully remit” OR “fail* to respond*” OR “fail* to fully respond*” OR “prior medication trial*” OR non-remit* OR nonremit* OR treatment-refractory OR “next-step strategy” OR “next- step treatment” OR “remain* sympt*”) OR AB (Refractory OR treatment- resistant OR treatment-resistance OR “treatment resistant” OR “treatment resistance” OR chronic OR severe OR persistent OR augmentation OR augment* OR resist* OR refract* OR “sequential treatment” OR nonrespond* OR switching OR “partial response” OR “adjunctive therapy” OR second-line OR “second-level option*” OR “treatment failure*” OR non-response OR non-responders OR “partial response” OR “partial respond*” OR “residual symptoms” OR “not fully remit” OR “fail* to respond*” OR “fail* to fully respond*” OR “prior medication trial*” OR </p>			
--	---	--	--	--

<p> non-remit* OR nonremit* OR treatment-refractory OR "next-step strategy" OR "next- step treatment" OR "remain* sympt*") OR KW (Refractory OR treatment- resistant OR treatment-resistance OR "treatment resistant" OR "treatment resistance" OR chronic OR severe OR persistent OR augmentation OR augment* OR resist* OR refract* OR "sequential treatment" OR nonrespond* OR switching OR "partial response" OR "adjunctive therapy" OR second-line OR "second-level option*" OR "treatment failure*" OR non-response OR non-responders OR "partial response" OR "partial respond*" OR "residual symptoms" OR "not fully remit" OR "fail* to respond*" OR "fail* to fully respond*" OR "prior medication trial*" OR non-remit* OR nonremit* OR treatment-refractory OR "next-step strategy" OR "next- step treatment" OR "remain* sympt*") </p>			
---	--	--	--

S8	<p>TI Refractory OR treatment-resistant OR treatment-resistance OR "treatment resistant" OR "treatment resistance" OR chronic OR severe OR persistent OR augmentation OR augment* OR resist* OR refract* OR "sequential treatment" OR nonrespond* OR switching OR "partial response" OR "adjunctive therapy" OR second-line OR "second-level option*" OR "treatment failure*" OR non-response OR non-responders OR "partial response" OR "partial respond*" OR "residual symptoms" OR "not fully remit" OR "fail* to respond*" OR "fail* to fully respond*" OR "prior medication trial*" OR non-remit* OR nonremit* OR treatment-refractory OR "next-step strategy" OR "next-step treatment" OR "remain* sympt*") OR KW (Refractory OR treatment-resistant OR treatment-resistance OR "treatment resistant" OR "treatment resistance" OR chronic OR severe</p>	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	78,512
----	--	-------------------------------	--	--------

	OR persistent OR augmentation OR augment* OR resist* OR refract* OR "sequential treatment" OR nonrespond* OR switching OR "partial response" OR "adjunctive therapy" OR second-line OR "second-level option*" OR "treatment failure*" OR non-response OR non-responders OR "partial response" OR "partial respond*" OR "residual symptoms" OR "not fully remit" OR "fail* to respond*" OR "fail* to fully respond*" OR "prior medication trial*" OR non-remit* OR nonremit* OR treatment-refractory OR "next-step strategy" OR "next-step treatment" OR "remain* sympt*"			
S7	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	14,424
S6	(MH "Generalized Anxiety Disorder") OR TI ("Generalized Anxiety Disorder*" OR "Generalised Anxiety Disorder*")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	311
S5	MH "Obsessive-Compulsive Disorder" OR TI	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen -	1,922

	"Obsessive-Compulsive Disorder**"		Advanced Search Database - CINAHL	
S4	MH "Social Anxiety Disorders" OR TI ("Social Anxiety Disorders" OR "Social Anxiety Disorder" OR "social phobia")	Search modes Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	411
S3	MH "Panic Disorder" OR TI "panic disorder**"	Search modes Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	995
S2	(MH "Belonephobia" OR MH "Agoraphobia" OR MH "Acrophobia" OR MH "Phobic Disorders" OR MH "Claustrophobia" OR MH "Dental Anxiety" OR MH "Homophobia") OR TI (Belonephobia OR Ophidiophobia OR Acrophobia OR Claustrophobia OR Phobias OR Agoraphobia OR aviophobia OR arachnophobia OR phobia OR homophobia)	Search modes Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	2,333
S1	MH "Stress Disorders, Post-Traumatic" OR TI ("post-traumatic stress disorder**" OR "posttraumatic stress disorder**" OR ptsd)	Search modes Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	9,213

EMBASE

No.

Query

Results

290

#27

#25 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)

652

#26

#23 AND #24 AND [randomized controlled trial]/lim

7,051

#25

#23 AND #24

2,744,837

#24

refractory OR 'treatment resistant' OR 'treatment resistance' OR chronic OR severe OR persistent OR augmentation OR augmenting OR augmented OR resist OR resisted OR resisting OR refracted OR refracting OR 'sequential treatment' OR nonresponding OR nonresponded OR 'non responding' OR 'non responded' OR switching OR 'adjunctive therapy' OR 'second line' OR 'second-level option' OR 'second-level options' OR 'treatment failure' OR 'treatment failures' OR 'non response' OR 'non responders' OR 'partial response' OR 'partial responder' OR 'partial responders' OR 'residual symptoms' OR 'not fully remit' OR 'not fully remitted' OR 'not fully remitting' OR 'failure to respond' OR 'failed to respond' OR 'failure to responding' OR 'failed to responding' OR 'failure to fully respond' OR 'failure to fully responding' OR 'failed to fully respond' OR 'prior medication trial' OR 'prior medication trials' OR 'non remitters' OR nonremitters OR 'non remitted' OR nonremitted OR 'non remitting' OR nonremitting OR 'treatment refractory' OR 'next-step strategy' OR 'next-step treatment' OR 'remaining symptom' OR 'remaining symptoms' OR 'remained symptom' OR 'remained symptoms'

30,796

#23

#22 AND ('disease management'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'rehabilitation'/lnk OR 'therapy'/lnk)

94,476

#22

#4 OR #5 OR #8 OR #9 OR #11 OR #13 OR #15 OR #17 OR #18 OR #19 OR #21

3,735

#21

'social phobia':ti OR 'phobia':ti OR 'social phobias':ti OR 'phobias':ti

1,989

#19

'generalized anxiety disorder':ti OR 'generalized anxiety disorders':ti OR 'generalised anxiety disorder':ti OR 'generalised anxiety disorders':ti

6,571

#18

'generalized anxiety disorder'/exp

6,735

#17

'obsessive compulsive disorder':ti OR 'obsessive compulsive disorders':ti

17,274

#15

'obsessive compulsive disorder'/de

39,132

#13

'posttraumatic stress disorder'/exp

24,624

#11

social AND ('anxiety'/exp OR 'anxiety'/de) AND ('disorder'/exp OR 'disorder'/de)

12,884

#9

'posttraumatic stress disorder':ti OR 'post-traumatic stress disorder':ti OR ptsd:ti OR
'posttraumatic stress disorders':ti OR 'post-traumatic stress disorders':ti

5,015

#8

'panic disorder':ti OR 'panic disorders':ti

5,792

#5

'phobia'/exp/dm_dt,dm_th

2,227

#4

'social phobia'/exp/dm_dt,dm_th

COCHRANE

ID Search Hits

#1 MeSH descriptor: [Stress Disorders, Post-Traumatic] this term only 996

#2 "post-traumatic stress disorder" or "posttraumatic stress disorder" or ptsd or "post-traumatic stress disorders" or "posttraumatic stress disorders":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1986

#3 "panic disorder" or "panic disorders":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1728

#4 MeSH descriptor: [Panic Disorder] explode all trees 758

#5 "social phobia" or "social anxiety disorder" or "social anxiety disorders":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 980

- #6 Belonephobia or Ophidiophobia or Acrophobia or Claustrophobia or Phobias or Agoraphobia or aviophobia or arachnophobia or phobia or homophobia:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1984
- #7 MeSH descriptor: [Phobic Disorders] explode all trees 857
- #8 MeSH descriptor: [Obsessive-Compulsive Disorder] explode all trees 667
- #9 "obsessive compulsive disorder":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1404
- #10 "generalized anxiety disorder" or "generalised anxiety disorder":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1123
- #11 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 7733
- #12 Refractory or treatment-resistant or treatment-resistance or "treatment resistant" or "treatment resistance" or chronic or severe or persistent or augmentation or augmenting or augmented or resist or resisted or resisting or refracted or refracting or "sequential treatment" or nonresponding or nonresponded or non-responding or non-responded or switching or "partial response" or "adjunctive therapy" or second-line or "second-level option" or "second-level options" or "treatment failure" or "treatment failures" or non-response or non-responders or "partial response" or "partial responder" or "partial responders" or "residual symptoms" or "not fully remit" or "not fully remitted" or "not fully remitting" or "failure to respond" or "failed to respond" or "failure to responding" or "failed to responding" or "failure to fully respond" or "failure to fully responding" or "failed to fully respond" or "prior medication trial" or "prior medication trials" or non-remitters or nonremitters or non-remitted or nonremitted or non-remitting or nonremitting or treatment-refractory or "next-step strategy" or "next-step treatment" or "remaining symptom" or "remaining symptoms" or "remained symptom" or "remained symptoms":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 144367
- #13 MeSH descriptor: [Chronic Disease] this term only 11251
- #14 #12 or #13 144367
- #15 #11 and #14 1301

There are 25 results from 8968 records for your search on #15 - #11 and #14 in Cochrane Reviews in the strategy currently being edited.

Totalen:

RCT's

PsycInfo	812
PubMed	663
CINAHL	61
EMBASE	652
Totaal:	2188

Ontdubbeld en 821 dubbele titels verwijderd. Blijft over: 1367 referenties.

SR's MA's

PsycInfo	96
----------	----

PubMed	271
CINAHL	37
EMBASE	290
Cochrane	25 (Cochrane reviews)
Totaal:	719

Ontdubbeld en 164 dubbele titels verwijderd. Blijft over: 555 referenties.

Bijlage 2. Review protocol


Reviewprotocol – Therapie-resistente angststoornissen (sociale angststoornis, paniekstoornis, gegeneraliseerde angststoornis (GAS), post-traumatische stress stoornis (PTSS) en obsessieve compulsieve stoornis (OCS).

Topic	Interventions/ epidemiology
Review question(s)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Welke interventies zijn effectief ingezet in de behandeling van een patiënt (> 18 jaar) met therapie-resistente sociale angststoornis rekening houdend met de aard, ernst en het beloop van de aandoening? 2. Welke interventies zijn effectief in de behandeling van een patiënt (> 18 jaar) met een therapie-resistente paniekstoornis (met en zonder agorafobie), rekening houdend met de aard, ernst en het beloop van de aandoening? 3. Welke interventies zijn effectief ingezet in de behandeling van een patiënt (> 18 jaar) met therapie-resistente gegeneraliseerde angststoornis rekening houdend met de aard, ernst en het beloop van de aandoening? 4. Welke interventies zijn effectief in de behandeling van een patiënt (> 18 jaar) met therapie-resistente obsessieve compulsieve stoornis (OCS) rekening houdend met de aard, ernst en het beloop van de aandoening?
Sub-question(s)	
Objectives	<ol style="list-style-type: none"> 1. Effectiviteit van behandeling van therapie-resistente sociale angststoornis 2. Effectiviteit van behandeling van therapie-resistente paniekstoornis 3. Effectiviteit van behandeling van therapie-resistente GAS 4. Effectiviteit van behandeling van therapie-resistente OCS
Criteria for considering studies for the review	
<ul style="list-style-type: none"> • Types of participants 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Volwassenen (> 18 jaar) met een therapie-resistente sociale angststoornis 2. Volwassenen (> 18 jaar) met een therapie-resistente paniekstoornis, met en zonder agorafobie 3. Volwassenen (> 18 jaar) met een therapie-resistente gegeneraliseerde angststoornis 4. Volwassenen (> 18 jaar) met een therapie-resistente obsessieve compulsieve stoornis
<ul style="list-style-type: none"> • Intervention 	Alle (Farmacotherapie, psychologische behandeling, combinatietherapie, overig, ook alternatieve therapieën)
<ul style="list-style-type: none"> • Comparator 	<ul style="list-style-type: none"> • Treatment as usual • Wait-list control • Active control
<ul style="list-style-type: none"> • Critical outcomes 	Symptoomvermindering, herstel
<ul style="list-style-type: none"> • Important outcomes 	Kwaliteit van leven, Bijwerkingen, Contra-indicaties
<ul style="list-style-type: none"> • Time 	
<ul style="list-style-type: none"> • Study design 	Systematic reviews, meta-analyses (eventueel ook RCTs)
<ul style="list-style-type: none"> • Dosage 	-
<ul style="list-style-type: none"> • Study setting/country 	All
Search strategy	Databases searched: CINAHL, Pubmed, PsycInfo Date limiters:



	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vanaf inception 2. Vanaf inception 3. Vanaf inception 4. Vanaf inception <p>Other limiters, e.g. design, language, age: Age: > 18 Language: All in search (zonodig abstracts selecteren op Engels, Nederlands, en Duits)</p>
Study design filter used	Systematic reviews, meta-analyses (RCTs)
Question specific search strategy	No (search was for all interventions)
Searching other resources	<ul style="list-style-type: none"> • Recent existing guidelines • Checking references of included articles • Handsearch (Articles received from experts)
The review strategy	<p>The literature will be presented via a narrative/meta-analytic synthesis of the available evidence. Well performed systematic reviews and meta-analysis appropriate to the review question will be described conform GRADE guidelines and, when available and complementary, supplemented with RCTs published since the review.</p> <p>The information specialist will carry out the search strategy. The reviewer(s) will select the studies in two phases, based on the 'Criteria for considering studies for the review' above:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Based on title and abstract. When included or in doubt: 2. Based on full text. <p>A second reviewer is available for cross-checking, help and advice.</p> <p>Existing systematic reviews, meta-analysis (and RCTs) will be assessed on methodology, summarised and described using GRADE guidelines.</p> <p>Exclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comorbid anxiety disorders. Subgroup analyses/ moderation for comorbidity. • Systematic reviews describing anxiety disorders in general instead of for particular anxiety disorders in specific.
<i>Note.</i>	

Bijlage 3. GRADE: Factoren voor downgraden en upgraden

Het niveau van de kwaliteit van het bewijs (zeer laag, laag, matig en hoog) verwijst naar de mate van vertrouwen dat men heeft in de schatting van het effect van een behandeling.

 <p>We downgraden het niveau van de kwaliteit van bewijs van studies met een hoge uitgangspositie (RCT's), bij:</p>	 <p>We upgraden het niveau van de kwaliteit van bewijs van observationele studies bij:</p>
<p>1. Beperkingen in de onderzoekopzet of uitvoering (<i>study limitations</i>)⁴: hierbij gaat het om de methodologische kwaliteit. Voorbeelden zijn dat de randomisatieprocedure niet optimaal was, dat beoordelaars van subjectieve uitkomsten niet geblindeerd waren, dat er selectief is gerapporteerd over de uitkomsten en dat er veel uitvallers waren.</p>	<p>1. Een groot effect (<i>large magnitude of effect</i>) : hiervan is sprake als er in de resultaten een groot effect of een sterk bewijs van associatie gevonden wordt. Dit kan tot uitdrukking komen in de hoogte van het relatieve risico (RR).</p>
<p>2. Inconsistentie van de resultaten (<i>inconsistency</i>): hierbij gaat het om heterogeniteit van de resultaten van verschillende studies. Er kunnen beperkingen zijn als er een grote variatie is in de schattingen van het effect van een behandeling of als er nauwelijks overlap is tussen de 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI's).</p>	<p>2. Mogelijke confounders die het 'ware' effect verminderd hebben (<i>plausible confounding</i>): hiervan kan sprake zijn als er een achterliggende variabele is, zoals de ernst van de aandoening van de patiënten die met het onderzoek meedoen, die van invloed is op het effect van de interventie.</p>
<p>3. Indirect bewijs (<i>indirectness</i>): er worden twee soorten indirect bewijs onderscheiden. Enerzijds gaat het om indirecte vergelijkingen, bijvoorbeeld wanneer er alleen interventies met een placebo worden vergeleken en geen interventies met elkaar worden vergeleken. Anderzijds gaat het om verschillen in patiëntenpopulatie, inhoud van de interventie of keuze van de uitkomstmaten tussen de beschikbare studies en de uitgangsvraag die in de richtlijn wordt gesteld.</p>	<p>3. Bewijs van een verband tussen de dosering en de repons (<i>dose-response gradient</i>): hiervan kan sprake zijn als een stijgende dosering van een bepaald medicijn meer effect geeft.</p>
<p>4. Onnauwkeurigheid van de resultaten (<i>imprecision</i>): hierbij gaat het om de onzekerheid van de uitkomst, bijvoorbeeld als de 95%-BI's heel breed zijn vanwege kleine patiëntenaantallen.</p>	

⁴ Het blinderen van deelnemers en therapeuten is in deze richtlijn niet meegenomen in de beoordeling van studies rond psychosociale interventies, omdat blinderen van de deelnemers en therapeuten niet goed mogelijk is bij deze interventies.

 <p>We <i>downgraden</i> het niveau van de kwaliteit van bewijs van studies met een hoge uitgangspositie (RCT's), bij:</p>	 <p>We <i>upgraden</i> het niveau van de kwaliteit van bewijs van observationele studies bij:</p>
<p>5. Kans op selectieve publicatie (<i>publication bias</i>) van onderzoeken of uitkomstmaten. Een voorbeeld van een beperking is wanneer niet <i>alle studies</i> gepubliceerd worden, bijvoorbeeld kleine studies die geen effecten ten gunste van de interventie konden aantonen.</p>	

Bijlage 4. Gehanteerde definties van therapieresistentie in geïnccludeerde studies

Sociale angststoornissen	
Ori e.a. 2005	Patients who fail to respond optimally to first-line treatment with medication or cognitive and behavioural therapies.
Ipser e.a. 2006	Studies of participants with treatment-resistant or refractory anxiety disorders were included. Treatment resistance was defined for the purposes of this review as lack of response on the primary outcome measures employed in the studies.
Paniekstoornissen	
Li e.a. 2014	Individuals with PD who are resistant to pharmacological or psychological treatments.
Ori e.a. 2015	Patients who fail to respond optimally to first-line treatment with medication or cognitive and behavioural therapies
Rodrigues e.a. 2011	patients with anxiety disorders who did not remit after a pharmacological intervention/ pharmacological treatment resistant
Ipser e.a. 2006	Studies of participants with treatment-resistant or refractory anxiety disorders were included. Treatment resistance was defined for the purposes of this review as lack of response on the primary outcome measures employed in the studies
OCS	
Declodt e.a. 2010	Treatment refractory OCD
Fontenelle e.a. 2007	Treatment resistant OCD
Abdel-Ahad & Kazour 2013	Treatment resistant OCD patients
Arumugham & Reddy, 2013	This study included OCD patients who were refractory to medications alone
Bloch et al., 2006	OCD patients who had not responded to at least 2 months of treatment with traditional SRI therapy
Choi, 2009:	Patients using SSRI with refractory OCD
Dold et al., 2013	SSRI-resistant OCD
Fineberg e.a., 2006	SRI-treatment refractory OCD
Fineberg & Gale, 2005	OCD patients who were refractory to first-line agents

Keuneman e.a., 2005	SRI-resistant OCD
Veale et al., 2014	<i>SSRI-treatment refractory OCD</i> : Participants had had at least one adequate trial of a SSRI or clomipramine. An adequate trial of a SSRI or clomipramine was defined as a maximum dose tolerated for at least 8 weeks prior to randomization.
Komossa et al., 2010	OCD participants resistant to previous treatment with, for example, an SSRI.
Ipser e.a. 2006	Studies of participants with treatment-resistant or refractory anxiety disorders were included. Treatment resistance was defined for the purposes of this review as lack of response on the primary outcome measures employed in the studies
Rodriquez e.a. 2011	patients with anxiety disorders who did not remit after a pharmacological intervention/ pharmacological treatment resistant
Rodriquez e.a. 2014	?
Ori e.a. 2015	Patients who fail to respond optimally to first-line treatment with medication or cognitive and behavioural therapies
Blomstedt e.a. 2013	Patients suffering for at least 5 years from severe OCD. The symptoms should be therapy-refractory, typically described as no or insufficient improvement after adequate administration during adequate time of: 1) three treatment attempts with selective serotonin-reuptake inhibitors, of which one had to be clomipramine; 2) augmentation with a neuroleptic and/or a benzodiazepine; 3) a minimum of 16 to 20 sessions of CBT.
Kisely e.a. 2014	Severe treatment resistant OCD
Ma e.a. 2014	SSRI-resistant OCD
Skapinakis e.a. 2007	It patients with obsessive—compulsive disorder non-responsive to previous antidepressant treatment;

Bijlage 5. Evidence tabellen Sociale Angststoornis

<p>Reference: Ipser JC, Carey P, Dhansay Y, Fakier N, Seedat S, Stein DJ. Pharmacotherapy augmentation strategies in treatment-resistant anxiety disorders (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD005473. DOI: 10.1002/14651858.CD005473.pub2</p>	
Methods	<p>Study aim: To assess the effects of medication versus placebo augmentation in the treatment of patients with anxiety disorders who have failed to respond adequately to first-line drug therapies.</p> <p>Study design: systematic review of randomized controlled trials</p> <p>Analysis: Overall effect estimates were calculated using a random-effects model, heterogeneity was assessed and subgroup/sensitivity analyses were undertaken</p> <p>Setting: no limitations</p>
Patients	<p>Number of studies: K= 1 study; patients diagnosed with social phobia (total K=17)</p> <p>Number of patients: N= 14</p> <p>Mean age: ?</p> <p>Sex: ?</p> <p>Inclusion: All randomised controlled trials of pharmacotherapy augmentation for anxiety disorders, published and unpublished studies written in any language.</p> <p>Exclusion: -</p> <p>Baseline characteristics: Not reported</p>
Interventions	<p>Intervention: The review only included controlled pharmacotherapeutic augmentation trials in which ongoing medication was augmented with a separate agent. Specific medication interventions were grouped according to medication class. These include:</p> <ul style="list-style-type: none"> - antipsychotics (haloperidol, olanzapine, quetiapine, risperidone) - benzodiazepines (alprazolam, bromazepam, clonazepam) - selective serotonin reuptake inhibitors (citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) - tricyclic antidepressants (amitriptyline, clomipramine, desipramine, imipramine) - mono-amine oxidase inhibitors (brofaromine, moclobemide, phenelzine) <p>Control: placebo, other medication</p>

	Follow-up time: ?
Outcome	<p>Primary: 1) treatment response (number of responders), 2) symptom severity (HAM-A, Y-BOCS, PDSS, CAPS, LSAS)</p> <p>Secondary: 1) Scores on symptom rating scales for disorders, other than the primary anxiety disorder, included: <ul style="list-style-type: none"> - Depression symptom severity scales - Anxiety symptom severity scales </p> <p>2) effectiveness of medication was also assessed through measurement of: <ul style="list-style-type: none"> - Functional disability - Quality of life, such as the SF-36 Health Survey </p> <p>3) acceptability of medication, determined by: <ul style="list-style-type: none"> - Calculating the proportion of participants who withdrew from the interventions due to adverse events - A narrative review of significant differences between the medication and control groups in the prevalence of the most common drug-related adverse events </p>
Results	<p>Cross-over potentiation of paroxetine with pindolol over a period of 12 weeks was reported as not being more effective than placebo for 14 patients diagnosed with treatment resistant generalised social anxiety disorder (GSAD)</p> <p>Conclusion: there is no evidence that pindolol might be effective as an adjunct to SSRIs in the treatment of generalized social phobia.</p>
Quality Assessment (AMSTAR)	<p>+; -; ?; NA (Not applicable) Yes, No, Can't answer (Not applicable)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Was an 'a priori' design provided? + 2. Was there duplicate study selection and data extraction? + 3. Was a comprehensive literature search performed? + 4. Were limitations in the literature search reported? + 5. Was a list of studies (included and excluded) provided? + 6. Were the characteristics of the included studies provided? + 7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? + 8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? + 9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? + 10. Was the likelihood of publication bias assessed? + 11. Was the conflict of interest stated? + <p>GRADE: geen meta-analyse uitgevoerd</p>

Reference: Ori, R., Amos, T., Bergman, H., Soares-Weiser, K., Ipser, J. C., & Stein, D. J. (2015). Augmentation of cognitive and behavioural therapies (CGT) with d-cycloserine for anxiety and related disorders. The Cochrane database of systematic reviews, 5, CD007803-CD007803.

Methods	<p>Study aim: To assess the effect of DCS augmentation of cognitive and behavioral therapies compared to placebo augmentation of cognitive and behavioral therapies in the treatment of anxiety and related disorders (for this review we only included studies on social anxiety disorder (SAnD) among adults aged 18 and over) in persons that failed to respond optimally to first-line treatment with medication or cognitive and behavioural therapies.</p> <p>Study design: Systematic review of RCT's</p> <p>Analysis: Meta-analysis</p> <p>Setting: Recruitment from university students, university or hospital, community or research clinic</p>
Patients	<p>Number of studies: K= 5 studies on SAnD (Guastella 2008 (N=56 adults); Hofmann 2006 (N=27 adults); Hofmann 2013 (N=169 (mean age 34.6 vs 30.5)); Sheerin 2014 (N=16 adults)). Cameron 2005 is included in this evidence table, without the 36% of N=39 who were <18y).</p> <p>Number of patients: N=307</p> <p>Age: Ori et al., 2015 included all ages</p> <p>Sex: range 30-63% female</p> <p>Inclusion: No restrictions on language, setting, date or publication status. All patients diagnosed with an anxiety disorder (only studies on SAnD for this evidence table) according to DSMIII (APA 1980), DSM-IV (APA 1994), DSM-IV-TR (APA 2000) and DSM-V (APA 2013) criteria, irrespective of age, gender or ethnicity were included. Patients diagnosed with a comorbid DSM Axis I anxiety disorder were included on the condition that the primary anxiety disorder was the most significant source of distress. Participants who were receiving pharmacotherapy were also included if trial investigators identified them as having achieved a stable dose of medication.</p> <p>Exclusion:-</p> <p>Baseline characteristics: Mean age in the intervention groups ranged from 19.81-35.48 across studies.</p>
Interventions	<p>Intervention: 50 mg or 250 mg of DCS prior to exposure therapy and/or CGT</p> <p>Control: Placebo pill prior to exposure therapy and/or CGT</p> <p>Follow-up time: Ranging from 1 to 12 months</p>
Outcome	Response, withdrawal and anxiety

<p>Results</p>	<p>Conclusion: Only on the outcome quality of life (PT and FU) there was evidence of treatment efficacy for DCS augmentation in the SAnD subgroup.</p> <p>GRADE conclusion: The GRADE'ing of outcomes is low to very low due to imprecision (low amount of events or included patients or difference between intervention effects could not be demonstrated) and/or Inconsistency (heterogeneity between study results).</p> <p>DCS augmentation of cognitive and behavioural therapies (CGT) vs. placebo augmentation of CGT for adults.</p> <p><i>1.1 Treatment efficacy: treatment responders at end of Treatment</i></p> <p>No evidence of a difference was found within the subgroups that reported on this outcome (OCD, PTSD, SAnD, SPh). Based on the following subgroup analysis:</p> <p style="text-align: center;"><u>RR [95%CI]</u></p> <p>Hofmann2013 1.13 [1.00, 1.27]</p> <p><i>1.2 Treatment efficacy: treatment responders at 1 to 12 months follow-up</i></p> <p>No evidence of a difference was found within the subgroups that reported on this outcome (OCD, PTSD, SAnD, SPh). Based on the following subgroup analysis:</p> <p style="text-align: center;"><u>RR [95%CI]</u></p> <p>Hofmann2013 1.10 [0.93, 1.31]</p> <p><i>1.3 Treatment acceptability: withdrawals from treatment at end of treatment</i></p> <p>No evidence of a difference was found within the subgroups that reported on this outcome (OCD, PTSD, SAnD, SPh). Based on the following subgroup analysis:</p> <p style="text-align: center;"><u>RR [95%CI]</u></p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">Cameron2005</td> <td>1.43 [0.48, 4.27]</td> </tr> <tr> <td>Guastella2008</td> <td>0.20 [0.02, 1.60]</td> </tr> <tr> <td>Hofmann2006</td> <td>Not estimable (no events in both groups)</td> </tr> <tr> <td>Hofmann2013</td> <td>0.65 [0.29, 1.44]</td> </tr> <tr> <td>Sheerin2014</td> <td>0.64 [0.24, 1.70]</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>0.72 [0.42, 1.22]</td> </tr> </table> <p>I²=3%</p> <p><i>1.4 In remission at end of treatment</i></p> <p>No evidence of a difference was found within the subgroups that reported on this outcome (OCD, PTSD, SAnD, SPh). Based on the following subgroup analysis:</p> <p style="text-align: center;"><u>RR [95%CI]</u></p> <p>Hofmann2013 1.47 [0.87, 2.47]</p> <p><i>1.6 Condition-specific anxiety symptoms (LSAS) - end of treatment.</i></p> <p>No evidence of a difference was found within the subgroups that reported on this outcome (OCD, PTSD, SAnD, SPh). Based on the following subgroup analysis:</p> <p style="text-align: center;"><u>SMD [95%CI]</u></p>	Cameron2005	1.43 [0.48, 4.27]	Guastella2008	0.20 [0.02, 1.60]	Hofmann2006	Not estimable (no events in both groups)	Hofmann2013	0.65 [0.29, 1.44]	Sheerin2014	0.64 [0.24, 1.70]	Total	0.72 [0.42, 1.22]
Cameron2005	1.43 [0.48, 4.27]												
Guastella2008	0.20 [0.02, 1.60]												
Hofmann2006	Not estimable (no events in both groups)												
Hofmann2013	0.65 [0.29, 1.44]												
Sheerin2014	0.64 [0.24, 1.70]												
Total	0.72 [0.42, 1.22]												

	<p>Cameron2005 0.72 [-0.10, 1.53] Guastella2008 -0.65 [-1.19, -0.11] Hofmann2006 -0.30 [-1.06, 0.46] Hofmann2013 -0.16 [-0.46, 0.14] Sheerin2014 -2.41 [-3.79, -1.03] Total -0.39 [-0.99, 0.21]</p> <p>I²=77%</p> <p><i>Analysis 1.7. Condition-specific anxiety symptoms (LSAS) - 1-12 month follow up.</i> No evidence of a difference was found within the subgroups that reported on this outcome (OCD, PTSD, SAnD, SPh). Based on the following subgroup analysis: <u>SMD [95%CI]</u> Guastella2008 -0.47 [-1.00, 0.06] Hofmann2006 -0.37 [-1.14, 0.40] Hofmann2013 0.09 [-0.22, 0.39] Total -0.17 [-0.57, 0.22] I²=47%</p> <p><i>1.12. Quality of life - end of treatment.</i> There is evidence of effectiveness of DCS augmentation in the SAnD subgroup. Based on the following subgroup analysis: <u>MD [95%CI]</u> Guastella2008 -5.32 [-9.87, -0.77]</p> <p><i>1.13. Quality of life - 1 month follow up.</i> There is evidence of effectiveness of DCS augmentation in the SAnD subgroup. Based on the following subgroup analysis: <u>MD [95%CI]</u> Guastella2008 -5.71 [-11.12, -0.30]</p> <p><i>1.14. Adverse events leading to hospitalisation or discontinuation - end of treatment.</i> No evidence of a difference was found within the subgroups that reported on this outcome (OCD, PTSD, SAnD, SPh). Based on the following subgroup analysis: <u>RR [95%CI]</u> Hofmann2013 2.83 [0.12, 68.49]</p>
<p>Quality Assessment (AMSTAR)</p>	<p>+; -; ?; NA (Not applicable) Yes, No, Can't answer (Not applicable)</p> <p>1. Was an 'a priori' design provided? + 2. Was there duplicate study selection and data extraction? + 3. Was a comprehensive literature search performed? + 4. Were limitations in the literature search reported? + 5. Was a list of studies (included and excluded) provided? * - 6. Were the characteristics of the included studies provided? +</p>

	<p>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? +</p> <p>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? +</p> <p>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? +</p> <p>10. Was the likelihood of publication bias assessed? **?</p> <p>11. Was the conflict of interest stated? ?</p> <p>General conclusion: Good review, small number of studies on SAnD</p>
--	---

Bijlage 6. Evidence tabellen Paniekstoornis

Reference: Li H, Wang J, Xiao Z. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for panic disorder in adults (review). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2014, Issue 9.	
Methods	<p>Study aim: To assess the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for panic disorder (PD) in adults aged 18 to 65 years, either as a monotherapy or as an augmentation strategy.</p> <p>Study design: meta-analysis of (quasi) randomized trials</p> <p>Analysis: For binary outcomes standard estimations were calculated using fixed-effect models. For continuous outcomes standardized mean differences (SMD) were calculated using fixed-effect model. If results were very heterogeneous random-effects model was used.</p> <p>Setting: no limitations</p>
Patients	<p>Number of studies: K= 2</p> <p>Number of patients: N= 40</p> <p>Age:18-65 years</p> <p>Sex: 16 male (40%), 24 female (60%)</p> <p>Inclusion: randomized controlled trials, quasi-randomised studies, cluster-randomised trials or cross-over trials or rTMS in the treatment of PD, participants with PD aged 18-65 years and diagnosed by DSM-IV, ICD-10, diagnostic instruments or self-rated or clinician-rated validated instruments.</p> <p>Exclusion: participants suffering panic attacks due to general medical conditions (for instance, hyperthyroidism, hypothyroidism, cardiac disease, etc), due to substance abuse (for instance, alcohol, amphetamine, heroin, etc) or diagnosed with schizophrenia, schizoaffective disorder or mood disorder with a comorbid PD.</p> <p>Baseline characteristics: Not reported</p>
Interventions	<p>Intervention: rTMS of high (stimulus rates of more than 1Hz) or low frequency(stimulus rates of 1 Hz or less). The stimulating coil could be placed over the right or left dorso-lateral prefrontal cortex (DLPFC). The rTMS could be administered in combination with other interventions (for instance, pharmacotherapy, psychotherapy, etc).</p> <p>Control: 1) Sham rTMS, 2) Electroconvulsive therapy (ECT), 3) Pharmacotherapy (for example, antidepressants, benzodiazepines, anticonvulsants, azapirones, antipsychotic drugs), 4) Psychotherapy (for example, behavioral therapies, cognitive therapies, cognitive behavioral therapies, humanistic therapies, psychodynamic therapies, integrative therapies), 5) Variations of rTMS</p>

	Follow-up time: 4 weeks to 8 weeks
Outcome	<p>Primary: 1) effectiveness: symptom severity (Panic Disorder Severity Scale (PDSS)), 2) Acceptability: (a) dropouts for any reason, (b) dropouts for adverse effects</p> <p>Secondary: 1) Treatment response (responders vs. non-responders): determined with Clinical Global Impressions scale – Improvement (CGI-I), 2) Scores on symptom rating scales for disorders other than the primary anxiety disorder, including: (a) depression symptom severity scales (Hamilton Depression scale (HAMD), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)), (b) anxiety symptom severity scales (Hamilton Anxiety Scale (HAM-A), 3) Cognitive functioning: change of cognitive functioning as defined by individual studies, 4) functional disability: Sheehan Disability Scale (SDS) , 5) Quality of life: SF-36, 6) Safety of rTMS: difference between of any adverse events between treatment and control groups</p>
Results	<p>The included trials (K= 2, n=40) compared rTMS with sham rTMS. Both included studies used 1 Hz rTMS over the right dorso-lateral prefrontal cortex (DLPFC) for two or four weeks as an augmentation treatment for PD. However, in both studies the data for the primary outcome, panic symptoms as measured by the Panic Disorder Severity Scale (PDSS), were skewed and could not be pooled for a quantitative analysis. For this primary outcome one trial with 25 participants reported a superior effect of rTMS in reducing panic symptoms compared with sham rTMS ($t = 3.04$, $df = 16.57$, $P = 0.007$), but this trial had a 16% dropout rate and so was deemed as having a high risk of attrition bias. The other trial found that all 15 participants exhibited a reduction in panic symptoms but there was no significant difference between rTMS and sham rTMS (Mann Whitney U test, $P > 0.05$). Regarding the acceptability of rTMS, no significant difference was found between rTMS and sham rTMS in dropout rates or in reports of side effects. The quality of evidence contributing to this review was assessed as very low. Assessments of the risk of bias for the two studies were hampered by the lack of information provided in the reports, especially on methods of sequence generation and whether allocation concealment had been applied. Of the remaining sources of bias, we considered one of the studies to have been at risk of attrition bias.</p> <p>Conclusion: the available data were insufficient to draw any conclusions about the efficacy of rTMS for PD. Further trials with large sample sizes and adequate methodology are needed to confirm the effectiveness of rTMS for PD.</p>
Quality Assessment (AMSTAR)	<p>+: -; ?; NA (Not applicable) Yes, No, Can't answer (Not applicable)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Was an 'a priori' design provided? + 2. Was there duplicate study selection and data extraction? + 3. Was a comprehensive literature search performed? + 4. Were limitations in the literature search reported? + 5. Was a list of studies (included and excluded) provided? + 6. Were the characteristics of the included studies provided? + 7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? +

	<p>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?+</p> <p>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? NA</p> <p>10. Was the likelihood of publication bias assessed? +</p> <p>11. Was the conflict of interest stated? +</p> <p>GRADE: geen meta-analyse uitgevoerd</p>
--	---

Reference: Ori R, Amos T, Bergman H, Soares-Weiser K, Ipser JC, Stein DJ. Augmentation of cognitive and behavioural therapies (CGT) with d-cycloserine for anxiety and related disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 5.

Methods	<p>Study aim: To assess the effect of DCS augmentation of cognitive and behavioural therapies compared to placebo augmentation of cognitive and behavioural therapies in the treatment of anxiety and related disorders. Additionally, to assess the efficacy and tolerability of DCS across different anxiety and related disorders.</p> <p>Study design: systematic review of randomized controlled trials</p> <p>Analysis: Categorical and continuous treatment effects were obtained from a random-effects model. The outcomes were expressed in terms of an average effect size as well as by means of 95% confidence intervals.</p> <p>Setting: no limitations</p>
Patients	<p>Number of studies: K= 2 studies; patients diagnosed with PD or PD & agoraphobia (total K=21)</p> <p>Number of patients: N= 75</p> <p>Mean age: 35.0 – 37.85 years</p> <p>Sex: 47 male (63%), 28 female (37%)</p> <p>Inclusion: Randomised controlled trials (RCTs), cluster randomised controlled trials, cross-over trials and studies with multiple treatment groups were considered for inclusion, both published and unpublished trials were considered; all patients diagnosed with panic disorder ± agoraphobia (PD and PD&A).</p> <p>Exclusion: -</p> <p>Baseline characteristics: Not reported</p>
Interventions	<p>Intervention: Participants received 50 mg doses of DCS administered 1 hour prior to sessions 3 to 5 of 5 sessions of exposure-based cognitive behavioural therapy (Otto 2010), Participants received 50 mg doses of DCS administered 1 hour prior to 8 sessions of group exposure therapy plus three individual exposures (Siegmund 2011)</p> <p>Control: Participants received placebo pill administered 1 hour prior to sessions 3 to 5 of 5 sessions of exposure-based cognitive behavioural therapy (Otto 2010), Participants received placebo pill administered 1 hour</p>

	<p>prior to 8 sessions of group exposure therapy plus three individual exposures (Siegmund 2011)</p> <p>Follow-up time: 1 – 5 months</p>
Outcome	<p>Primary: 1) treatment efficacy: treatment responders as defined by each study, for instance using the Clinical Global Impressions scale Improvement item(CGI-I), 2) Treatment acceptability: withdrawals from treatment, indicating the number of participants who dropped out of cognitive and behavioural therapies for any reason.</p> <p>Secondary:1) Remission, as defined by each study, 2) Anxiety symptoms specific to the condition: determined from a variety of outcome measures tailored to each anxiety disorder, 3) Co-morbid symptoms of depression: these were assessed using scales such as the Beck Depression Inventory (BDI) and the Child Depression Inventory (CDI), 4) Co-morbid symptoms of anxiety: assessed using clinician- rated measures of anxiety, 5) Quality of life: the efficacy of treatment was determined using measures of quality of life as well as measures of functional disability, such as the Life Interference Scale (LIS), 6) Adverse events leading to discontinuation or hospitalization, 7) The most common adverse events (defined as those occurring in at least 20% of the participants), as well as significant differences in the rate of occurrence of drug-related adverse events between intervention and control groups.</p>
Results	<p>There was evidence for a difference between DCS augmentation of CGT and placebo augmentation of CGT for the treatment of PD concerning treatment responders at the endpoint (treatment responders, N = 1, RR 2.25; 95% CI 1.04 to 4.86; n = 31), but not between 1 and 12 months follow-up (N = 1, RR 1.41; 95% CI 0.81 to 2.44; n = 31).</p> <p>There was no evidence of a difference in treatment acceptability for DCS augmentation of CGT with placebo augmentation of CGT (N = 1, RR 0.67; 95% CI 0.12 to 3.61; n = 44).</p> <p>DCS augmentation of CGT was found to be more efficacious than placebo augmentation of CGT in reducing condition-specific anxiety symptoms at the end of treatment (N = 2, SMD -0.84; 95% CI -1.33 to -0.34; n = 70) but not at 1 to 12 months (N = 2, SMD -0.45; 95% CI -1.10 to 0.21; n = 70).</p> <p>There was no evidence of a difference in co-morbid symptoms of depression between DCS augmentation of CGT and placebo augmentation of CGT at the end of treatment (N = 1, SMD -0.34; 95% CI 0.98 to 0.30; n = 38) or at 1 to 6 months (N = 1, SMD -0.32; 95% CI -0.95 to 0.31; n = 39).</p> <p>No evidence of a difference was noted between DCS augmentation of CGT and placebo augmentation of CGT (N = 1, RR 0.33; 95% CI 0.01 to 7.76; n = 44) in events leading to discontinuation or hospitalization at the end of treatment.</p> <p>Conclusion: These findings are based on low quality evidence from heterogenous studies with small sample sizes and incomplete data for</p>

	clinical response, which precludes us from drawing conclusions on the use of DCS augmentation of cognitive and behavioural therapies at this stage.
Quality Assessment (AMSTAR)	<p>+: -; ?; NA (Not applicable) Yes, No, Can't answer (Not applicable)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Was an 'a priori' design provided? + 2. Was there duplicate study selection and data extraction? + 3. Was a comprehensive literature search performed? + 4. Were limitations in the literature search reported? + 5. Was a list of studies (included and excluded) provided? + 6. Were the characteristics of the included studies provided? + 7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? + 8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?+ 9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? + 10. Was the likelihood of publication bias assessed? + 11. Was the conflict of interest stated? + <p>GRADE: geen meta-analyse uitgevoerd</p>

Reference: Ipser JC, Carey P, Dhansay Y, Fakier N, Seedat S, Stein DJ. Pharmacotherapy augmentation strategies in treatment-resistant anxiety disorders (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD005473. DOI: 10.1002/14651858.CD005473.pub2	
Methods	<p>Study aim: To assess the effects of medication versus placebo augmentation in the treatment of patients with anxiety disorders who have failed to respond adequately to first-line drug therapies.</p> <p>Study design: systematic review of randomized controlled trials</p> <p>Analysis: Overall effect estimates were calculated using a random-effects model, heterogeneity was assessed and subgroup/sensitivity analyses were undertaken</p> <p>Setting: no limitations</p>
Patients	<p>Number of studies: K= 1 study; patients diagnosed with PD (total K=17)</p> <p>Number of patients: N= 25</p> <p>Mean age: 41.8 years</p> <p>Sex: 12 male (48%), 13 female (52%)</p> <p>Inclusion: All randomised controlled trials of pharmacotherapy augmentation for anxiety disorders, published and unpublished studies written in any language.</p> <p>Exclusion: -</p>

	Baseline characteristics: Not reported
Interventions	<p>Intervention: The review only included controlled pharmacotherapeutic augmentation trials in which ongoing medication was augmented with a separate agent. Specific medication interventions were grouped according to medication class. These include:</p> <ul style="list-style-type: none"> - antipsychotics (haloperidol, olanzapine, quetiapine, risperidone) - benzodiazepines (alprazolam, bromazepam, clonazepam) - selective serotonin reuptake inhibitors (citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) - tricyclic antidepressants (amitriptyline, clomipramine, desipramine, imipramine) - mono-amine oxidase inhibitors (brofaromine, moclobemide, phenelzine) <p>Control: placebo, other medication</p> <p>Follow-up time: ?</p>
Outcome	<p>Primary:</p> <p>1) treatment response (number of responders), 2) symptom severity (HAM-A, Y-BOCS, PDSS, CAPS, LSAS)</p> <p>Secondary:</p> <p>1) Scores on symptom rating scales for disorders, other than the primary anxiety disorder, included:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Depression symptom severity scales - Anxiety symptom severity scales <p>2) effectiveness of medication was also assessed through measurement of:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Functional disability - Quality of life, such as the SF-36 Health Survey <p>3) acceptability of medication, determined by:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Calculating the proportion of participants who withdrew from the interventions due to adverse events - A narrative review of significant differences between the medication and control groups in the prevalence of the most common drug-related adverse events
Results	<p>The beta-blocker pindolol was effective in reducing symptom severity (SMD -3.73, 95%CI -5.1 to -2.36, n = 25) and in reducing comorbid symptoms as depressive symptoms (SMD -1.87, 95%CI -2.83 to -0.90, n=25) and anxiety symptoms (SMD -6.50, 95%CI -8.86 to -4.14, n=25) in the only medication augmentation trial of medication for panic disorder</p> <p>Conclusion: there is less evidence for the efficacy of augmentation in panic disorders. The only trial of patients with SSRI-resistant panic disorders suggested that augmentation of pindolol may be useful for this population</p>
Quality Assessment (AMSTAR)	<p>+, -, ?, NA (Not applicable) Yes, No, Can't answer (Not applicable)</p> <p>1. Was an 'a priori' design provided? +</p>

	<p>2. Was there duplicate study selection and data extraction? +</p> <p>3. Was a comprehensive literature search performed? +</p> <p>4. Were limitations in the literature search reported? +</p> <p>5. Was a list of studies (included and excluded) provided? +</p> <p>6. Were the characteristics of the included studies provided? +</p> <p>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? +</p> <p>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?+</p> <p>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? +</p> <p>10. Was the likelihood of publication bias assessed? +</p> <p>11. Was the conflict of interest stated? +</p> <p>GRADE: geen meta-analyse uitgevoerd</p>
--	--

Reference: Rodrigues H, Figueira I, Gonçalves R, Mendlowicz M, Macedo T, Ventura P. J Affect Disord. 2011 Mar;129(1-3):219-28.	
Methods	<p>Study aim: to find and review the available evidence of the efficacy of CGT as a next-step strategy in the treatment of patients who failed to improve significantly despite drug therapy</p> <p>Study design: systematic review</p> <p>Analysis: -</p> <p>Setting: no limitations</p>
Patients	<p>Number of studies: K= 5 studies (of which 1 RCT); patients diagnosed with PD (total K=17)</p> <p>Number of patients: N= 46 (RCT)</p> <p>Mean age: 37.7 (SD 11.2) years (RCT)</p> <p>Sex: 22 male (43%), 24 female (57%) (RCT)</p> <p>Inclusion: only “articles” and “notes”, all types of CGT (i.e. cognitive therapy, behavior therapy, exposure therapy, flooding, anxiety managing, cognitive restructuring, cognitive behavior therapy)</p> <p>Exclusion: review articles, book chapters and dissertations; studies that used psychotherapeutic techniques other than CGT; studies that employed the term “resistance” with a different meaning; case reports with 10 or fewer cases</p> <p>Baseline characteristics: Not reported</p>
Interventions	<p>Intervention and control : 24-week treatment comprising three stages: (a) a 6-week lead-in with openlabel sertraline flexibly dosed up to 100 mg (or an equivalent dosage of escitalopram) to prospectively define treatment refractoriness (n=39); (b) patients who did not meet remission criteria by the sixth week were randomized in a double-blind fashion for 6 weeks of</p>

	<p>increased-dose SSRI versus continued SSRI plus placebo (n=24); and (c) patients were randomized for 12 weeks to added CGT or “medication optimization” with SSRI and clonazepam (n=19). Twelve weekly 50-minute individual CGT sessions were held for a total of 12 weeks.</p> <p>Follow-up time: 24 weeks</p>
Outcome	<p>Primary: 1) proportion of patients successfully achieving remission status (zero panic attacks for at least 1 week and CGI-S score of 1 or 2), and 2) change in Panic Disorder Severity Scale (PDSS)</p> <p>Secondary: 1) HAM-A, HAM-D, ASI and SDS</p>
Results	<p>In the first stage, 8 (20.5%) of the patients remitted. In the second stage, increasing the SSRI dose did not result in greater improvement or remission rates. In the third stage, both augmentation with CGT and “medication optimization” were associated with significant reduction in panic disorder and associated symptoms. However, there was no significant difference between groups.</p> <p>Conclusion: there is no benefit of increased SSRI dose versus continuation of current dose for panic disorder symptomatic after 6 weeks at moderate dose. Further, augmentation with CGT or medication optimization with clonazepam augmentation were associated with significant additional reduction in panic disorder and associated symptoms for subjects remaining symptomatic after 12 weeks of an SSRI; however, there was no significant difference between groups.</p>
Quality Assessment (AMSTAR)	<p>+; -; ?; NA (Not applicable) Yes, No, Can't answer (Not applicable)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Was an 'a priori' design provided? ? 2. Was there duplicate study selection and data extraction? ? 3. Was a comprehensive literature search performed? + 4. Were limitations in the literature search reported? + 5. Was a list of studies (included and excluded) provided? - 6. Were the characteristics of the included studies provided? - 7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? - 8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? - 9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? ? 10. Was the likelihood of publication bias assessed? - 11. Was the conflict of interest stated? + <p>GRADE: geen meta-analyse uitgevoerd</p>

Bijlage 7. Evidence tabellen OCS

<p>Reference: Veale, D. M., Miles, S. K., Smallcombe, N., Ghezai, H., Goldacre, B., & Hodsoll, J. (2014). Atypical antipsychotic augmentation in SSRI treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC psychiatry</i>, 14(1), 317.</p>	
<p>Methods</p>	<p>Study aim: To systematically review and conduct a meta-analysis on the clinical effectiveness of atypical anti-psychotics augmenting an SSRI.</p> <p>Study design: Meta-analysis of double-blind RCTs of atypical antipsychotics vs placebo</p> <p>Analysis: meta-analysis</p> <p>Setting: -</p>
<p>Patients</p>	<p>Number of studies: K= 14 (Risperidone (5); Olanzapine (2); Quetiapine (5); Aripiprazole (2)</p> <p>Number of patients: N=493 (atypical antipsychotics: 242, placebo: 251)</p> <p>Age: not reported</p> <p>Sex: not reported</p> <p>Inclusion: 1) Adults diagnosed with OCD (DSM/ICD) with persistent symptoms of OCD defined as a Y-BOCS of 16 and more. Participants had had at least one adequate trial of a SSRI or clomipramine, defined as a max dose tolerated for at least 8 weeks prior to randomization. 2) Y-BOCS was used as a primary outcome 3) Participants remained on the SSRI or clomipramine for the duration of the trial. 4) Trial end point of at least 4 weeks.</p> <p>Exclusion: The antipsychotic: haloperidol, as there is only one early RCT, and of all the antipsychotics it is the most likely to cause extra-pyramidal side effects or be discontinued for any reason.</p> <p>Baseline characteristics: not reported</p>
<p>Interventions</p>	<p>Intervention: (Risperidone (5); Olanzapine (2); Quetiapine (5); Aripiprazole (2) in addition to SSRI/ clomipramine</p> <p>Control: Placebo in addition to SSRI/ clomipramine</p> <p>Follow-up time: no long-term follow-up in any of the studies.</p>
<p>Outcome</p>	<p>Primary: Y-BOCS change</p> <p>Secondary: -</p>
<p>Results</p>	<p>Overall mean difference in Y-BOCS score change between drug and placebo groups was 2.34 points (in figure: WMD: 2.67 (1.71, 3.62), (overall effect-size d = 0.40).</p>

	<p>The results of the individual atypical anti-psychotics were as follows:</p> <p>(a) Risperidone: Five studies were identified (N = 77 + 89). The overall difference was significant with an overall mean reduction of 3.89 points on the Y-BOCS (95% CI = 1.43-5.48) and an effect size of D = 0.53. The categorical analyses of responders in comparison to non-responders, on the Y-BOCS, indicated that overall those participants taking risperidone were 3.10 times more likely to respond to treatment (95% CI = 1.43- 6.74). The number needed to treat (NNT) for this ratio was 4.65.</p> <p>(b) Olanzapine: Two studies were identified (N = 70). The overall difference between was -0.19 (95% CI = -2.52, 2.15), less than one unit point on the YBOCS (NS).</p> <p>(c) Quetiapine: The overall difference between quetiapine and placebo was not significant (k = 5, N= 178; 0.81 Y-BOCS units, 95% CI = -0.97, 2.58).</p> <p>(d) Aripiprazole: The overall difference between aripiprazole and placebo was statistically and clinically significant with a difference in Y-BOCS outcome scores of 6.29 units and overall effect size of D = 1.11 (k = 2, N = 79).</p>
<p>Quality Assessment (AMSTAR)</p>	<p>+; -; ?; NA (Not applicable) Yes, No, Can't answer (Not applicable)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Was an 'a priori' design provided? + 2. Was there duplicate study selection and data extraction? + 3. Was a comprehensive literature search performed? + 4. Were limitations in the literature search reported?* + 5. Was a list of studies (included and excluded) provided? - * 6. Were the characteristics of the included studies provided? +/- ** 7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? + 8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? + 9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? + 10. Was the likelihood of publication bias assessed? + 11. Was the conflict of interest stated? + <p>GRADE: According to Veale et al. (authors): RoB: 2x downgraden due to: "small sample sizes, no long-term follow-up, intent-to-treat based on Last Observation Carried Forward. None of the trials had any self-report outcome measures of OCD-symptoms or QoL thus making the conclusions less safe as blindness may have been compromised". Inconsistency: Significant heterogeneity (total: I²= 79%), but varying when medications are considered separately: Risperidone I²= 6.1-15.6%, ns; Olanzapine I²= 80.5%, p = 0.02; Quetiapine I²= 82.7%, p < 0.001; Aripiprazole I²= 0.0%, ns) Indirectness: 1x downgraden as there were different inclusion criteria and dosing of drugs, the populations were narrow in terms of not recruiting those that failed CGT. Imprecision: Not all effect sizes were > 2 or < 0.5 and statistically significant.</p> <p>According to Komossa et al. (Cochrane review including 9 of the 14 RCTs.</p>

	<p>RoB: Allocation concealment unclear; Risk of bias for subjective outcome on blinding as no trial reported whether blinding was effective. Incompleteness: no. of participants leaving the trial early low to moderate, LOCF imperfect method. Selective reporting in all trials, 5 of the included studies were sponsored by the manufacturer of the antipsychotics (RoB unclear). Conclusion based on RoB: Quality rater low.</p> <p>General conclusion: Well-performed meta-analysis of limited no. of double-blind placebo controlled (not very well described) trials.</p>
--	---

* Er is wel een flowchart en lijst met geïnccludeerde studies, maar geen referentielijst met geëxcludeerde studies.

** A limited number of important study characteristics is provided.

<p>Reference: Kisely, S., Hall, K., Siskind, D., Frater, J., Olson, S., & Crompton, D. (2014). Deep brain stimulation for obsessive–compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. <i>Psychological medicine</i>, 44(16), 3533-3542.</p>	
Methods	<p>Study aim: To systematically review and conduct a meta-analysis on the effectiveness of Deep Brain Stimulation in psychiatric conditions (OCD, depression and Anorexia Nervosa, only studies on OCD were identified).</p> <p>Study design: Meta-analysis of double-blind RCTs of active versus sham treatment</p> <p>Analysis: meta-analysis</p> <p>Setting: -</p>
Patients	<p>Number of studies: K= 5</p> <p>Number of patients: N=44</p> <p>Age: not reported</p> <p>Sex: not reported</p> <p>Inclusion: 1) double-blind (placebo-controlled, cross-over and parallel-group) RCTs in which DBS was compared with sham treatment for at least 2 weeks.</p> <p>Exclusion: Studies of transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation and magnetic seizure therapy and articles addressing only physical measurements such as cerebral blood flow.</p> <p>Baseline characteristics: only baseline Y-BOCS score reported; Mean (SD) = 31.98 (4.47).</p>
Interventions	<p>Intervention: Deep Brain Stimulation (In three studies the most common intervention site was the internal capsule. In the other two, it was the nucleus accumbens or the subthalamic nucleus.</p> <p>Control: Sham treatment</p>

	Follow-up time: Treatment duration from randomization to assessment ranged from 2-12 weeks.
Outcome	<p>Primary: Y-BOCS change (the effect of DBS on the primary diagnosis that was the main focus of the study as assessed by validated scales).</p> <p>Secondary: comorbid psychiatric symptoms, global functioning, cognition and adverse effects. Two studies reported on HAMD, another two studies reported on HAMA and Brief Anxiety Scale (BAS).</p>
Results	<p>Overall mean difference in Y-BOCS score change between DBS and sham groups was -8.49 (-12.2, -4.8). $I^2 = 14\%$ ($p = 0.33$) (overall effect-size $d = 0.40$). With similar results when data from the second phase of 2 cross-over trials were used (MD = -9.05 (-12.7, -5.5). Restricting the analyses to three trials with only end-point data gave similar results.</p> <p>Subgroup analyses were only performed on one operation site: the anterior limb of the internal capsule (MD = -8.13 (-14.2, -2.0, $p < 0.01$).</p> <p>A single study reported dichotomous outcomes of clinically significant improvement on the YBOCS and reported a (non-significant) higher percentage of improvement in the DBS versus the sham group (RR = 2.0 (0.75, 5.33).</p> <p>There was no significant difference between DBS and sham treatments on the HAMD ($k=2$, MD (95% CI) = -7.69 (-16.3, 0.9), $p = 0.08$), nor on general anxiety measured with either HAM-A or BAS ($k=2$, SMD = -0.67 (-1.43, 0.10), $p = 0.09$).</p> <p>Two studies reported on global functioning (Global Assessment of Functioning and Clinical Global Impression). Although results could not be combined, outcomes showed significantly greater improvement in the DBS versus the sham groups.</p> <p>A number of adverse events were reported, of which 16 were classed as serious. The most serious were one intracerebral haemorrhage, two infections requiring removal of the electrode and an electrical stimulation consuming so much energy that capsulotomy was required. Other side-effects were mostly transient and related to the stimulation, including hypomania, anxiety, paraesthesias, dyskinesias, impulsivity, facial asymmetry, dysarthria, dysphagia and walking difficulties. Some patients reported mild cognitive problems, but formal neuropsychological tests showed no consistent patterns of change in performance scores.</p>
Quality Assessment (AMSTAR)	<p>+, -, ?; NA (Not applicable) Yes, No, Can't answer (Not applicable)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Was an 'a priori' design provided? + 2. Was there duplicate study selection and data extraction? + 3. Was a comprehensive literature search performed? + 4. Were limitations in the literature search reported? + 5. Was a list of studies (included and excluded) provided? * - 6. Were the characteristics of the included studies provided? ** +/-

	<p>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? +</p> <p>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? +</p> <p>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? +</p> <p>10. Was the likelihood of publication bias assessed? -</p> <p>11. Was the conflict of interest stated? +</p> <p>GRADE:</p> <p>RoB: two studies used adequate methods to generate the random allocation sequence, including allocation concealment; in all studies assessors were blinded to treatment group; there was no loss to follow-up after randomization and ITT analyses were reported (for at least some of the outcomes) in all studies. Yet, only one study reported all outcomes.</p> <p>Inconsistency: No significant heterogeneity (total: $I^2 = 14\%$, $p = 0.33$).</p> <p>Indirectness: No clear indications to suggest indirectness.</p> <p>Imprecision: Single downgrade as the total no. of subjects is small (44), overall decrease of YBOCS of nine represents partial rather than full remission and dichotomous outcomes on clinical significant improvements were not significant.</p> <p>Publication bias: not reported due to limited no. of studies.</p> <p>General conclusion: Well-performed meta-analysis of limited no. of double-blind placebo controlled trials.</p>
--	---

* Er is wel een flowchart en lijst met geïnccludeerde studies, maar geen referentielijst met geëxcludeerde studies.

** A limited number of important study characteristics is provided.

<p>Reference: Ma, Z. R., & Shi, L. J. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant obsessive-compulsive disorder (OCD): a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>International journal of clinical and experimental medicine</i>, 7(12), 4897.</p>	
Methods	<p>Study aim: To assess the efficacy of rTMS for SSRI-resistant OCD.</p> <p>Study design: Meta-analysis of single or double-blind RCTs comparing rTMS versus sham treatment</p> <p>Analysis: meta-analysis</p> <p>Setting: -</p>
Patients	<p>Number of studies: K= 9</p> <p>Number of patients: N=290</p> <p>Age: mean age across studies ranged from 26.5- 40.6</p> <p>Sex: 43,2% female (from total N before dropout of 294)</p> <p>Inclusion: 1) Randomized single or double-blind trials in which rTMS was compared with sham treatment; 2) only data from initial randomization of parallel or cross-over design studies were used; 3) at least 5 subjects over</p>

	<p>18 years with SSRI-resistant OCD randomized per study arm; 4) primary OCD diagnosed with DSM IV or ICD criteria; 5) rTMS given over at least 5 sessions as an augmentation strategy for OCD; 6) studies provided pre- and post-rTMS Y-BOCS scores.</p> <p>Exclusion: rTMS concomitantly with a new psychotropic medication (e.g. antidepressants, antipsychotics).</p> <p>Baseline characteristics: Comorbid depression in primary studies ranged from 0-85%; frequency of rTMS ranged from 1-20 Hz; treatment duration ranged from 2-6 weeks (mean (SD) = 3.8 (1.9)).</p>
Interventions	<p>Intervention: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)</p> <p>Control: Sham treatment</p> <p>Follow-up time: Treatment duration from randomization to assessment ranged from 2-12 weeks. No long-term effects were assessed.</p>
Outcome	<p>Primary: Y-BOCS change</p> <p>Secondary: Response rates (based on the RCT's definition (global reduction > 25% in YBOCS-score or at least 50% reduction in the absolute Y-BOCS score). Dropout was assessed as the tertiary outcome to assess the acceptability of rTMS treatment.</p>
Results	<p>Y-BOCS score: In these 9 RCTs (N= 290) the pooled WMD was 3.89 (95% CI = 1.27, 6.50) for the random effect model, favoring rTMS over sham treatment. These results indicated that the addition of rTMS to ongoing medication treatment (SSRIs) was an effective augmentation strategy in SSRI-resistant OCD. Heterogeneity was significant ($I^2 = 73\%$, $p < 0.001$). Sensitivity analyses were performed excluding studies from Alonso et al. (2001) and Gomes (2012) as these included 27.7% ($n = 5$) and 40% ($n = 9$) subjects, respectively, that had no SSRI-resistant OCD. Results were comparable (WMD = 3.00 (95% CI = 0.89, 5.11), but there was no significant heterogeneity any more ($I^2 = 47\%$, $p = 0.08$).</p> <p>Response rates: Response rates at the treatment end point were available for eight RCTs (N = 261). The pooled odds ratio (OR) was 2.65 (95% CI = 1.36, 5.17), indicating that active rTMS could have higher response rates in treating resistant-OCD. There was no significant heterogeneity ($I^2 = 0\%$, $p = 0.68$).</p> <p>Visual inspection and Egger's test showed no evidence of publication bias ($p = 0.23$) over the 9 studies.</p> <p>Acceptability of rTMS: Drop-out rates from active rTMS versus sham rTMS were available in 5 RCTs (N = 201). No significant difference was observed in drop-out rates between these two treatment modalities (OR = 0.97 (95% CI = 0.35, 2.71)).</p> <p>Subgroup analysis: A subgroup analysis was conducted based on the time of treatment: two, four and six weeks. With regard to Y-BOCS score change, four RCTs conducted two weeks treatment, two RCTs conducted four weeks treatment and three RCTs conducted six weeks treatment. The pooled WMD was 4.69 (95% CI = 0.20, 9.180 in 2 weeks, 1.25 (95% CI = -1.36, 3.86) in 4 weeks and 4.08 (95% CI = 0.10, 8.06) in 6 weeks. These</p>

	<p>results indicated that after 2 or 6 weeks' treatment by the combination of rTMS and SSRIs, subjects with SSRI-resistant OCD had a significant decreased Y-BOCS score, but this change was not presented in subjects receiving 4 weeks' treatment. This difference might be caused by the small included RCTs in the subgroup of 4 weeks.</p> <p>Complications have not been reported.</p>
<p>Quality Assessment (AMSTAR)</p>	<p>+; -; ?; NA (Not applicable) Yes, No, Can't answer (Not applicable)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Was an 'a priori' design provided? + 2. Was there duplicate study selection and data extraction? + 3. Was a comprehensive literature search performed? + 4. Were limitations in the literature search reported? + 5. Was a list of studies (included and excluded) provided? * - 6. Were the characteristics of the included studies provided? + 7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? + 8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? + 9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? + 10. Was the likelihood of publication bias assessed? + 11. Was the conflict of interest stated? + <p>GRADE: RoB: All 9 RCT's were double-blind and reported on incompleteness. The authors conclude that all 9 RCT's show no to minimal risk of bias. Inconsistency: Significant heterogeneity ($I^2 = 73\%$, $p < 0.001$), but no longer significant after excluding 2 studies that had no SSRI-resistant OCD ($I^2 = 47\%$, $p = 0.08$). Indirectness: No clear indications to suggest indirectness. Imprecision: Single downgrade as the total no. of subjects is relatively small ($N = 290$) and number of events in dichotomous outcomes is small (82 for response rate on Y-BOCS score and 15 on dropout rate). Publication bias: There was no evidence to suggest publication bias (Egger's test: $p = 0.23$). General conclusion: Well-performed meta-analysis of limited no. of double-blind placebo controlled trials.</p>

* Er is wel een flowchart en lijst met geïnccludeerde studies, maar geen referentielijst met geëxcludeerde studies.

<p>Reference: Ori, R., Amos, T., Bergman, H., Soares-Weiser, K., Ipser, J. C., & Stein, D. J. (2015). Augmentation of cognitive and behavioural therapies (CGT) with d-cycloserine for anxiety and related disorders. The Cochrane database of systematic reviews, 5, CD007803-CD007803.</p>	
<p>Methods</p>	<p>Study aim: To assess the effect of DCS augmentation of cognitive and behavioral therapies compared to placebo augmentation of cognitive and behavioral therapies in the treatment of anxiety and related disorders (for this review we only included studies on obsessive compulsive disorder (OCD) among adults aged 18 and over) in persons that failed to respond optimally to first-line treatment with medication or cognitive and behavioural therapies.</p> <p>Study design: Systematic review of RCT's</p> <p>Analysis: Meta-analysis</p> <p>Setting: Recruitment from university students, university or hospital, community or research clinic</p>
<p>Patients</p>	<p>Number of studies: K= 3 studies on OCD among adults (Kushner 2007 (N = 32 adults); Storch 2007 (N = 24 adults) and Wilhelm 2008 (N = 29 adults). Farrell 2013, Mataix-Cols 2014 and Storch 2010 were excluded as its samples consisted of children and/or adolescents.</p> <p>Number of patients: N=85</p> <p>Age: Ori et al., 2015 included all ages</p> <p>Sex: not reported in 2 out of 3 studies; Storch 2007 50% female</p> <p>Inclusion: No restrictions on language, setting, date or publication status. All patients diagnosed with an anxiety disorder (only studies on OCD for this evidence table) according to DSMIII (APA 1980), DSM-IV (APA 1994), DSM-IV-TR (APA 2000) and DSM-V (APA 2013) criteria, irrespective of age, gender or ethnicity were included. Patients diagnosed with a comorbid DSM Axis I anxiety disorder were included on the condition that the primary anxiety disorder was the most significant source of distress. Participants who were receiving pharmacotherapy were also included if trial investigators identified them as having achieved a stable dose of medication.</p> <p>Exclusion: -</p> <p>Baseline characteristics: Mean age in the intervention groups ranged from 29.9- 40.0 across studies.</p>
<p>Interventions</p>	<p>Intervention: 100 mg to 250 mg of DCS 1 to 4 hours prior to exposure based therapy</p> <p>Control: Placebo pill 1 to 4 hours prior to exposure based therapy</p> <p>Follow-up time: Ranging from 1 to 3 months</p>
<p>Outcome</p>	<p>Y-BOCS, withdrawal, anxiety, adverse events (response, co-morbid depression, BDI-II)</p>

<p>Results</p>	<p>Conclusion: Only on the outcome comorbid depression (and only at end of treatment, but not within 2 months follow-up) there was evidence of treatment efficacy for DCS augmentation in the OCD subgroup, yet in one out of 2 studies in this subgroup analyses 40% of patients received concomitant antidepressants which might have confounded the outcomes.</p> <p>GRADE conclusion: The GRADE'ing of outcomes is low due to imprecision (low amount of events or included patients or difference between intervention effects could not be demonstrated).</p> <p>DCS augmentation of exposure based therapies (exp) vs. placebo augmentation of exp for adults.</p> <p><i>1.1 Treatment acceptability: withdrawals at end of treatment</i> No evidence of a difference was found within the subgroups that reported on this outcome. Based on the following analysis:</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;"><u>RR [95%CI]</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kushner 2007</td> <td>0.12 [0.02, 0.88]</td> </tr> <tr> <td>Storch 2007</td> <td>1.00 [0.35, 2.83]</td> </tr> <tr> <td>Wilhelm 2008</td> <td>1.43 [0.39, 5.28]</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>0.69 [0.20, 2.37]</td> </tr> </tbody> </table> <p>I²=58% (p = 0.09)</p> <p><i>1.2 Condition specific anxiety: Y-BOCS end of treatment</i> No evidence of a difference was found within the subgroups that reported on this outcome. Based on the following analysis:</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;"><u>SMD [95%CI]</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kushner 2007</td> <td>-0.05 [-0.84, 0.74]</td> </tr> <tr> <td>Storch 2007</td> <td>0.18 [-0.62, 0.99]</td> </tr> <tr> <td>Wilhelm 2008</td> <td>-0.61 [-1.46, 0.23]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td>-0.14 [-0.61, 0.33]</td> </tr> </tbody> </table> <p>I²=0% (p = 0.39)</p> <p><i>1.3 Condition specific anxiety: Y-BOCS 1-2 months follow up</i> No evidence of a difference was found within the subgroups that reported on this outcome. Based on the following analysis:</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;"><u>SMD [95%CI]</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Storch 2007</td> <td>0.34 [-0.50, 1.19]</td> </tr> <tr> <td>Wilhelm 2008</td> <td>-0.65 [-1.50, 0.20]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td>-0.15 [-1.13, 0.83]</td> </tr> </tbody> </table> <p>I²=63% (p = 0.10)</p> <p><i>1.4 Adverse events</i> No evidence of a difference was found within the subgroups that reported on this outcome. Based on the following analysis:</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;"><u>RR [95%CI]</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kushner 2007</td> <td>1.51 [0.40 to 5.69]</td> </tr> <tr> <td>Storch 2007</td> <td>1.00 [0.25 to 4.00]</td> </tr> <tr> <td>Wilhelm 2008</td> <td>(no adverse events reported)</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>1.24 [0.48 to 3.23]</td> </tr> </tbody> </table> <p>I²=0.0% (p = 0.67)</p> <p><i>1.5 Treatment efficacy: treatment responders - end of treatment.</i></p>		<u>RR [95%CI]</u>	Kushner 2007	0.12 [0.02, 0.88]	Storch 2007	1.00 [0.35, 2.83]	Wilhelm 2008	1.43 [0.39, 5.28]	Total	0.69 [0.20, 2.37]		<u>SMD [95%CI]</u>	Kushner 2007	-0.05 [-0.84, 0.74]	Storch 2007	0.18 [-0.62, 0.99]	Wilhelm 2008	-0.61 [-1.46, 0.23]	Total (95% CI)	-0.14 [-0.61, 0.33]		<u>SMD [95%CI]</u>	Storch 2007	0.34 [-0.50, 1.19]	Wilhelm 2008	-0.65 [-1.50, 0.20]	Total (95% CI)	-0.15 [-1.13, 0.83]		<u>RR [95%CI]</u>	Kushner 2007	1.51 [0.40 to 5.69]	Storch 2007	1.00 [0.25 to 4.00]	Wilhelm 2008	(no adverse events reported)	Total	1.24 [0.48 to 3.23]
	<u>RR [95%CI]</u>																																						
Kushner 2007	0.12 [0.02, 0.88]																																						
Storch 2007	1.00 [0.35, 2.83]																																						
Wilhelm 2008	1.43 [0.39, 5.28]																																						
Total	0.69 [0.20, 2.37]																																						
	<u>SMD [95%CI]</u>																																						
Kushner 2007	-0.05 [-0.84, 0.74]																																						
Storch 2007	0.18 [-0.62, 0.99]																																						
Wilhelm 2008	-0.61 [-1.46, 0.23]																																						
Total (95% CI)	-0.14 [-0.61, 0.33]																																						
	<u>SMD [95%CI]</u>																																						
Storch 2007	0.34 [-0.50, 1.19]																																						
Wilhelm 2008	-0.65 [-1.50, 0.20]																																						
Total (95% CI)	-0.15 [-1.13, 0.83]																																						
	<u>RR [95%CI]</u>																																						
Kushner 2007	1.51 [0.40 to 5.69]																																						
Storch 2007	1.00 [0.25 to 4.00]																																						
Wilhelm 2008	(no adverse events reported)																																						
Total	1.24 [0.48 to 3.23]																																						

	<p>No evidence of a difference was found within the subgroups that reported on this outcome. Based on the following subgroup analysis:</p> <p style="text-align: center;"><u>RR [95%CI]</u></p> <p>Storch 2007 0.91 [0.67, 1.23]</p> <p><i>1.6 Treatment efficacy: treatment responders - 2 month follow up</i></p> <p style="text-align: center;"><u>RR [95%CI]</u></p> <p>Storch 2007 0.84 [0.63, 1.13]</p> <p><i>1.7 In remission - end of treatment</i></p> <p>No evidence of a difference was found within the subgroups that reported on this outcome. Based on the following subgroup analysis:</p> <p style="text-align: center;"><u>RR [95%CI]</u></p> <p>Storch 2007 0.71 [0.31, 1.63]</p> <p><i>1.8 In remission – 2 month follow up</i></p> <p>No evidence of a difference was found within the subgroups that reported on this outcome. Based on the following subgroup analysis:</p> <p style="text-align: center;"><u>RR [95%CI]</u></p> <p>Storch 2007 0.61 [0.23, 1.60]</p> <p><i>1.9 Co-morbid symptoms of depression - end of treatment</i></p> <p>Evidence of a difference was found within the subgroups that reported on this outcome. Based on the following subgroup analysis:</p> <p style="text-align: center;"><u>SMD [95%CI]</u></p> <p>Storch 2007 -0.40 [-1.21 to 0.41] Wilhelm 2008 -0.91 [-1.78 to -0.04] Total -0.64 [-1.23 to -0.04] I²=0.0% (p = 0.40)</p> <p><i>1.10 Co-morbid symptoms of depression – 1 to 2 month follow up</i></p> <p>No evidence of a difference was found within the subgroups that reported on this outcome. Based on the following subgroup analysis:</p> <p style="text-align: center;"><u>SMD [95%CI]</u></p> <p>Storch 2007 0.50 [-0.36, 1.35] Wilhelm 2008 -0.42 [-1.25, 0.42] Total 0.03 [-0.86, 0.93] I²=56% (p = 0.13)</p>
<p>Quality Assessment (AMSTAR)</p>	<p>+; -; ?; NA (Not applicable) Yes, No, Can't answer (Not applicable)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Was an 'a priori' design provided? + 2. Was there duplicate study selection and data extraction? + 3. Was a comprehensive literature search performed? + 4. Were limitations in the literature search reported? + 5. Was a list of studies (included and excluded) provided? * - 6. Were the characteristics of the included studies provided? + 7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? +

	<p>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? +</p> <p>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? +</p> <p>10. Was the likelihood of publication bias assessed? **?</p> <p>11. Was the conflict of interest stated? ?</p> <p>General conclusion: Good review, small number of studies on OCD</p>
--	--

*Er is wel een flowchart en lijst met geïnccludeerde studies, maar geen referentielijst met geëxcludeerd studies.

**Publication bias was assessed using the eye-ball method, as according to the authors and with reference to Higgins (2011) tests for funnel-plot asymmetry could be used only when at least 10 studies are included.