



UNIVERSITEIT TWENTE.

**Faculteit Behavioral, Management and Social
Sciences**

**Psychologische en farmacologische
behandelmogelijkheden bij
gegeneraliseerde angststoornis: een
systematische review**

Eline Bakker

Masterscriptie (M. Sc.)

Enschede, Augustus 2018

Begeleiders: Prof. Dr. Gerben Westerhof & Wouter
Smink
Positieve Psychologie en Technologie
Universiteit Twente

Abstract (Nederlands)

De gegeneraliseerde angststoornis (GAS) is een van de meest voorkomende en tegelijkertijd een van de meest complexe angststoornissen bij volwassenen. De afgelopen jaren is veel onderzoek gedaan naar behandelingen die een effect op herstel hebben bij GAS. Er bestaan traditionele, bekende behandelingen die gebruik maken van farmacotherapie of psychotherapie. Daarnaast wordt er veel onderzoek gedaan naar recente, nog onbekende behandelmethoden voor GAS die gebruik maken van positieve psychologie, virtual reality en online aangeboden cognitieve gedragsverandering. Het doel van de systematische review was om deze recente behandelingen te beschrijven en met de traditionele behandelingen te vergelijken. Op die manier werd onderzocht welke recente behandelingen een vergelijkbaar of beter effect op symptomen van GAS hebben dan de traditionele behandelingen. In totaal werden negen kwantitatieve studies met 1178 GAS patiënten in de bibliografische databases Scopus, PubMed, PsycINFO en GoogleScholar gevonden, geselecteerd en met elkaar vergeleken. Twee studies beschreven traditionele psychologische behandelingen, drie studies beschreven traditionele farmacologische behandelingen en vier studies beschreven recente psychologische behandelingen. Zowel de traditionele psychologische en farmacologische behandelingen als ook de recente psychologische behandelingen hadden een gemiddeld tot groot effect op symptoomreductie bij GAS. De traditionele en de recente psychologische behandelingen hadden op korte termijn een minder groot effect dan de farmacologische behandelingen, maar in tegendeel tot de farmacologische behandelingen bleef dit effect bij de meeste traditionele en recente psychologische behandelingen ook na afloop van de behandeling groeien. Op basis van de review studie kan er vastgesteld worden dat er een variatie aan veelbelovende behandelmogelijkheden voor GAS bestaat, maar dat er vervolgonderzoek gedaan moet worden naar welke behandeling voor wie het beste werkt.

Abstract (English)

General anxiety disorder (GAD) is one of the most common and, at the same time, one of the most complex anxiety disorders in adults. In recent years, a lot of research has been done into treatments that have an effect on recovery at GAD. There are traditional, well-known treatments that make use of pharmacotherapy or psychotherapy. In addition, a lot of research is being done into recent, yet unknown treatment methods for GAD that make use of positive psychology, virtual reality and cognitive behavioral change offered online. The aim of the systematic review was to describe these recent treatments and to compare them with traditional treatments. In this way, it was investigated which recent treatments have a similar or better effect on symptoms of GAD than the traditional treatments. A total of nine quantitative studies with 1178 GAD patients were found, selected and compared in the bibliographic databases Scopus, PubMed, PsycINFO and GoogleScholar. Two studies described traditional psychological treatments, three studies described traditional pharmacological treatments and four studies described recent psychological treatments. The traditional psychological and pharmacological treatments as well as recent psychological treatments had a medium to high impact on symptom reduction in GAD. On short term, the traditional and recent psychological treatments had less large effects than the pharmacological treatments, however, those effects kept growing even after the treatment had been conducted. Based on the review study, it can be concluded that there is a variety of promising treatment options for GAD, although follow-up research needs to be carried out to find out which treatment works best for which patient.

Inleiding

Kenmerken gegeneraliseerde angststoornis

Angststoornissen zijn een van de meest voorkomende psychische condities in de Amerikaanse bevolking (Fricchione, 2004). Een frequent voorkomende angststoornis is de ‘Gegeneraliseerde Angststoornis’ (GAS) met een levensprevalentie van 4% tot 7% (Rickels et al., 2005). GAS is persistent, pervasief, chronisch (Robinson et al., 2010) en wordt gekarakteriseerd door ongecontroleerd, ongepast en excessief piekeren (Stolerman & Price, 2015) voor een duur van minstens zes maanden (Fricchione, 2004). Tijdens het piekeren worden door een storing in de verwerking van bedreigende informatie catastrofale voorspellingen van onwaarschijnlijk voorkomende negatieve gebeurtenissen gemaakt met de tendentie om risico's te overschatten en eigen krachten te onderschatten (Orsillo et al., 2003). Dit komt door een genetisch bepaalde hyperresponsiviteit in de amygdala en de anterior cingulate cortex in de hersenen. Hierdoor wordt zowel bij aversieve gebeurtenissen als ook bij neutrale gebeurtenissen een angstrespons getriggerd (Nitschke et al., 2009). In tegendeel tot een specifieke fobie wordt er bij GAS niet iedere keer over hetzelfde thema, maar over verschillende thema's gepiekerd. Erg kenmerkend voor GAS is ook het ‘meta-piekeren’: het piekeren over het piekeren (Roemer & Orsillo, 2013). Piekeren kan door hyperactiviteit van het autonome zenuwstelsel gepaard gaan met lichamelijke symptomen zoals hardkloppingen, trillen (Stolerman & Price, 2015), hyperventileren, een droge mond en duizeligheid (Hunot, Churchill, Silva de Lima, & Teixeira, 2006), maar ook met psychische symptomen zoals rusteloosheid, spanning (Stolerman & Price, 2015) en een verhoogde waakzaamheid (Hunot, Churchill, Silva de Lima, & Teixeira, 2006). De gevolgen zijn psychische problemen zoals hypervigilantie (Wittchen, 2002), oververmoeidheid, concentratieproblemen, snel geïrriteerd worden en het hebben van een verstoorde slaaphygiëne (Behar, DiMarco, Hekler, Mohlman, & Staples, 2009). Hierdoor rapporteren GAS-patiënten een verminderde levenskwaliteit (Rickels et al., 2005).

Het grootste probleem bij GAS is, dat de hoeveelheid piekeren, de duur van het piekeren en de thema's waarover gepiekerd wordt bij iedereen verschillen (Rodriguez et al., 2006). Omdat er bij GAS niet over één specifiek thema, maar over vele verschillende thema's gepiekerd wordt, is het voor behandelaren onmogelijk om alle thema's afzonderlijk te behandelen. Dit zou te veel tijd kosten. Daarnaast is de kans groot dat als een thema behandeld is, patiënten over nieuwe thema's gaan piekeren (Evans et al., 2007). Het constante piekeren maakt mensen ook gevoelig voor het ontwikkelen van andere mentale stoornissen, waardoor GAS in 75% van de gevallen (Wittchen, 2002) comorbide is met andere mentale stoornissen zoals de paniekstoornis, diverse specifieke fobieën en depressieve stoornissen (Orsillo et al., 2003). Dit maakt een behandeling erg moeilijk en reduceert de kans op volledig of gedeeltelijk herstel (Bruce et al., 2005). Een andere factor die de behandeling belemmert is dat GAS patiënten door hun lichamelijke klachten in eerste instantie vaak huisartsen of andere medische specialisten opzoeken. Hierdoor worden ze makkelijk verkeerd gediagnosticeerd en lang foutief behandeld (Wittchen, 2002). Daarnaast zoeken mensen met een minder zware vorm van

GAS vaak geen psychologische hulp. Mensen die wel psychologische hulp zoeken, hebben vaak al een zo zwaarwegende problematiek dat herstel heel moeilijk wordt. Ook kan de stoornis bij geheel of gedeeltelijk herstelde patiënten weer terugkomen, wat ten dele door comorbide problematiek begunstigd wordt (Bruce et al., 2005).

Misdiagnoses en behandelingen zonder effect hebben ook gevolgen voor de gezondheidszorg. De hoge comorbiditeit en het overmatige, vaak onnodige gebruik van zorgsystemen zorgen voor hoge directe en indirecte kosten (Orsillo et al., 2003). Tot de onnodige directe kosten horen foutieve behandelingen op basis van misdiagnoses en behandelingen die geen effect hebben. Tot de onnodige indirecte kosten horen een lage productiviteit op het werk en veel ziekteverzuim (Orsillo, Roemer, & Barlow, 2003; Wittchen, 2002). In het jaar 2002 zijn de totale kosten van verschillende angststoornissen, waaronder GAS, in de Verenigde Staten becijferd op circa 42 tot 47 miljard dollar (Olatunji, Cisler, & Tolin, 2007; Wittchen, 2002). Wittchen (2002) concludeerde dat deze getallen, begunstigd door misdiagnoses en behandelingen zonder effect, met de jaren steeds hoger werden en ook toekomstig zullen groeien. Het vinden van een effectieve behandeling voor GAS zou een reductie van deze kosten kunnen betekenen.

Traditionele behandelingen voor GAS

Behandelingen voor GAS zijn door bovengenoemde complicaties vaak combinaties uit farmaco- en psychotherapieën (Goisman, Warshaw, & Keller, 1999). Farmacotherapie bestaat door de hoge comorbiditeit met depressie in eerste instantie uit het geven van antidepressiva. Dit helpt bij depressie maar niet bij angstsymptomen (Cuijpers et al., 2014). Voor de chronische angst worden daarom vaak Benzodiazepines gegeven. Benzodiazepines werken goed, hebben echter ook een hoog verslavingsgehalte (Goisman, Warshaw, & Keller, 1999; Barlow, Rapee, & Brown, 1992). Recenter wordt daarom ook Lorazepam of Pregabaline gegeven bij angstsymptomen (Pande et al., 2003; Rickels et al., 2005). Van Lorazepam is echter bekend dat patiënten veel last van aversieve bijwerkingen hebben (Pande et al., 2003). Er wordt van uit gegaan dat dit bij Pregabaline niet het geval is (Rickels et al., 2005), echter is dit nog niet voldoende onderzocht.

Psychotherapie bestaat uit cognitieve gedragstherapie (CGT). Afhankelijk van wat goed bij de persoonlijkheid van de patiënt en de omvang van het ziektebeeld aansluit wordt of imaginaire exposure, en/of exposure in vivo, en/of toegepaste relaxatie (Arntz, 2002), en/of het aanleren van probleemoplossende vaardigheden, en/of biofeedback (Pallavicini et al., 2009) aangeboden. Dit wordt gecombineerd met cognitieve herstructurering van gedachten, zodat patiënten leren om hun angstige piekergedachten te veranderen in realistischere gedachten (Rickels et al., 2005).

Succesvolle psychotherapieën richten zich daarnaast op de stimuli en omgevingen die piekeren oproepen en stimuleren, de zogenaamde angst oproepende stimuli (Roemer & Orsillo, 2013). Patiënten leren in hoeverre interne en externe signalen het piekeren kunnen starten of in stand kunnen houden (Evans et al., 2007). Daarnaast leren zij veiligheids- en vluchtgedrag te vermijden (Roemer &

Orsillo, 2013) en strategieën te ontwikkelen om angstsignalen vroegtijdig op te merken en met de door deze angstsignalen opgewekte psychologische en fysieke symptomen om te gaan (Evans et al., 2007).

Via imaginaire exposure of exposure in vivo wordt de patiënt blootgesteld aan de piekergedachten of stressvolle gebeurtenissen. Door herhaalde blootstelling leert de patiënt met deze gebeurtenissen om te gaan (Arntz, 2002). Bij toegepaste relaxatie leert de patiënt om zich tijdens piekersituaties kalmerende situaties of gedachten voor te stellen of ontspanningsoefeningen te doen om de piekergedachten los te kunnen laten (Pallavicini et al., 2009). Patiënten die tijdens stresssituaties gebruik maken van belemmerende coping mechanismen, leren probleemoplossende vaardigheden om actief met hun problemen om te gaan (Roemer & Orsillo, 2013). Biofeedback wordt met name gebruikt om somatische klachten te behandelen. Dit wordt vaak toegepast in combinatie met relaxatieoefeningen (Pallavicini et al., 2009).

Welke psycho- of farmacotherapie het effectiefst is, is niet bekend. Onderzoekresultaten tonen aan, dat psychotherapie op korte termijn een minder groot effect, en op lange termijn een groter effect heeft dan farmacologie (Cuijpers et al., 2014). Tot nu toe heeft ongeveer 50% van de patiënten baat bij een traditionele farmacologische of psychotherapeutische behandeling, mits de behandeling aansluit bij de behoeften van de patiënt (Roemer & Orsillo, 2013). Een aantal problemen bij deze behandelingen zorgen ervoor dat dit getal niet hoger wordt. Daarom is er onderzoek gedaan naar nieuwe behandelmethoden, die deze problemen oplossen en beter aansluiten bij de behoeften van de patiënten. De problemen en de nieuwe behandelingen worden in de volgende alinea beschreven.

Recente behandelingen voor GAS

Een probleem bij traditionele psychotherapeutische behandelingen is, dat veel mensen tijdens hun kantooruren geen tijd hebben om naar de psychotherapeut te gaan en er daardoor voor kiezen om geen behandeling te starten (Olatunji, Cisler, & Tolin, 2007). Daarom wordt CGT tegenwoordig ook online aangeboden. Deze nieuwe methode verhoogt de laagdrempeligheid niet alleen bij mensen met een druk werkschema, maar ook bij mensen die door lichamelijke en/of psychische klachten niet fysiek naar de therapeut toe kunnen komen (Robinson et al., 2010). Onderzoek geeft aan dat resultaten van een internet-gebaseerde CGT behandeling inmiddels met face-to-face contact vergelijkbaar zijn, mits de patiënten tijdens de online behandeling door een professional begeleid worden (Robinson et al., 2010).

Een andere relatief nieuwe behandelmethode werkt met exposure via virtual reality (Pallavicini et al., 2009). Het verschil met exposure in vivo is, dat exposure via virtual reality kosten effectiever is, minder tijd kost, beter controleerbaar is en er ook situaties nagebootst kunnen worden die via exposure in vivo niet nagebootst kunnen worden omdat ze te zelden voorkomen. Onderzoek heeft aangetoond, dat de resultaten van exposure via virtual reality vergelijkbaar zijn met de resultaten van exposure in vivo (Morina, Ijntema, Meyerbröker, & Emmelkamp, 2015).

Daarnaast worden er tegenwoordig ook behandelingen vanuit de positieve psychologie aangeboden. Volgens de positieve psychologie is gezondheid meer dan alleen de afwezigheid van ziekte. Deze richting focust zich daarom op krachten in plaats van klachten van de patiënt, waardoor persoonlijk herstel in vorm van welbevinden ook ervaren kan worden wanneer een patiënt klinisch als ziek beschouwd wordt (Westerhof & Keyes, 2010). Welbevinden vergroot persoonlijke en sociale veerkracht en zelfredzaamheid bij patiënten waardoor deze beter kunnen omgaan met stressvolle, negatieve levensgebeurtenissen. Dit kan wederom helpen bij klinisch herstel, zoals bij het verminderen van piekergedachten en angsten in verband met meta-piekergedachten (Bolier et al., 2013). Een voorbeeld van een behandeling binnen de positieve psychologie is mindfulness, waar de patiënten leren om zich op het heden in plaats van de toekomst te focussen en op die manier hun piekergedachten te verminderen. Ook leren zij om op een accepterende manier met hun piekergedachten om te gaan. Het is de bedoeling dat zij niet de strijd met hun piekergedachten aan gaan, maar deze observeren, laten komen en weer laten gaan (Evans et al., 2007).

Conclusie

Alhoewel er nog geen ultieme behandelmethodode voor GAS gevonden is, zijn er wel al behandelmethoden ontdekt die op lange termijn succesvol, gedeeltelijk herstel bereikt hebben. Tot deze behandelmethoden horen zowel farmacologische als ook psychologische behandelingen. Ook zijn er in de laatste jaren nieuwe behandelmethoden voor GAS ontdekt die veelbelovende resultaten vertonen. De nieuwe behandelmethoden die tijdens deze review studie beschreven worden zijn internet-gebaseerde CGT, exposure met behulp van virtual reality en mindfulness. Het doel van deze review studie is om een duidelijk overzicht te maken van zowel de traditionele als ook de recente behandelmethodieken die tot nu toe voor GAS worden aangeboden. De focus van het overzicht ligt op de recente behandelmethoden. Het effect van deze behandelingen wordt beschreven en vervolgens met het effect van de reeds gedeeltelijk succesvolle, traditionele behandelmethoden vergeleken. De onderzoeksvraag luidt als volgt: ‘Welke recente behandelingen hebben een vergelijkbaar of beter effect op GAS dan de traditionele behandelingen?’.

Methoden

Zoekstrategie en selectie van studies

Als leidraad voor het zoeken en rapporteren van de juiste artikelen voor een systematische review werden de zogenaamde PRISMA criteria (Moher et al., 2009) gebruikt. Op basis van deze criteria werden volgende databases gebruikt: Scopus, GoogleScholar, PubMed en PsycINFO, waarbij het laatste zoekdatum 02-05-2018 was. Omdat de doelstelling was om recente onderzoeken te gebruiken, werden alleen artikelen gebruikt die in 2000 of later werden gepubliceerd. De gebruikte zoekterm luidde als volgt: (GAD OR 'General Anxiety Disorder') AND (Treatment) AND (Recovery OR Recovered) met 991 hits op GoogleScholar, 36 hits op Scopus, vier hits op PubMed en drie hits op PsycINFO. De gevonden artikelen werden opgeslagen in het programma Mendeley.

De tweede stap bestond daarin om de referentielijsten van de gevonden artikelen te scannen naar andere artikelen die voor dit onderzoek een rol konden spelen. Op die manier werden 168 artikelen gevonden (laatste zoekdatum 02-05-2018). Ook deze artikelen werden opgeslagen in Mendeley. Het totaal aan gevonden artikelen kwam op die manier uit op 1202 (zie Figuur 1 'Identificatie'). Hierna werden via Mendeley volgende dubbel opgeslagen artikelen uitgeselecteerd: 18 tussen GoogleScholar en Scopus, 2 tussen GoogleScholar en PubMed, 1 tussen GoogleScholar en PsycINFO, 2 tussen Scopus en PubMed, 2 tussen Scopus en PsycINFO en 1 tussen PubMed en PsycINFO. Hierna bleven 1176 artikelen over die gescreend moesten worden (zie Figuur 1 'Screening'). Op basis van informatie uit titel en abstract werden vervolgens 1144 artikelen uitgeselecteerd, waardoor er 32 artikelen overbleven die nauwkeurig op inhoud gescreend werden (zie Figuur 1 'Kwalificatie').

In- en exclusiecriteria

Het eerste inclusie criterium was, dat de behandelmethoden die onderzocht werden gedeeltelijk of volledig herstel van GAS tot gevolg moesten hebben. Een tweede inclusie criterium was, dat de effecten van de therapie via betrouwbare meetinstrumenten vastgesteld werden. Deze meetinstrumenten bestonden uit vragenlijsten. Om als betrouwbaar geacht te worden moesten deze vragenlijsten gestandaardiseerd zijn en gespecialiseerd zijn op het uitvragen van GAS-symptomen. Een derde inclusie criterium was, dat de artikelen in een peer-reviewed tijdschrift gepubliceerd moesten zijn. Een laatste inclusie criterium was, dat alle onderzochte deelnemers ook daadwerkelijk aan hand van de DSM-5 criteria met GAS gediagnosticeerd waren. Artikelen waarbij deelnemers op enkele symptomen van GAS scoorden, maar niet volledig voldeden aan de diagnose werden uitgeselecteerd. Studies waarbij er sprake was van comorbiditeit bij de deelnemers werden eveneens uitgeselecteerd, aangezien deze review studie alleen doelt op effecten van behandelingen bij GAS. De comorbiditeit zou eventueel vertekeningen in de uitkomsten kunnen veroorzaken. Ook studies waarbij er een drop-out percentage van 50% of meer was werden uitgeselecteerd. Ook hier zouden anders vertekeningen in de resultaten kunnen voorkomen. Een ander exclusie criterium was leeftijd. Studies

die onderzoek deden met proefpersonen onder 18 jaar, werden op basis van mogelijke ethische complicaties door het gebruik van gegevens van jongeren uitgeselecteerd. Eveneens uitgeselecteerd werden studies die in 1999 of eerder gepubliceerd werden. Dit werd gedaan om alleen de meest recente ontwikkelingen in behandelmogelijkheden met elkaar te vergelijken. Een laatste exclusiecriteria was, dat er geen andere review studies vergeleken werden. Omdat deze studies geen nieuwe onderzoeksresultaten presenteerden, hadden ze geen meerwaarde voor deze studie. Afsluitend werd er voor gekozen om een grote variatie aan studies in de review studie te includeren om een zo divers mogelijk overzicht te kunnen creëren van behandelingen die tot nu toe aangeboden worden. Hierbij behoorden zowel farmacologische behandelingen als ook psychologische behandelingen. Zowel traditionele als ook recente behandelmethoden werden geïncludeerd. Dit werd gedaan, om de effecten van de recente behandelingen met de effecten van de traditionele behandelingen te kunnen vergelijken.

Screening

De screening van de artikelen (zie Figuur 1 'Kwalificatie') vond in drie verschillende fases plaats. Tijdens de eerste fase werd een algemene selectie gemaakt op basis van de titel en de abstract informatie. Tijdens de tweede fase werden alle artikelen nauwkeurig en volledig gelezen om op basis van de boven genoemde in- en exclusiecriteria opnieuw artikelen uit te selecteren. Omdat dit artikel slechts door een onderzoeker geschreven werd, kon er geen tussen-beoordelaars betrouwbaarheid gewaarborgd worden. Wel is er voor gekozen om een variatie van de test-hertest-betrouwbaarheid te doen. Hiervoor werden alle artikelen bewust een paar dagen lang apart gelegd, om ze tijdens de derde fase weer allemaal te screenen op in- en exclusiecriteria om te kijken in hoeverre de artikelen die na de screening in de tweede fase nog overbleven overeen kwamen met de artikelen die tijdens de screening in deze fase nog overbleven. De artikelen die tijdens de eerste test goedgekeurd werden, kwamen volledig overeen met de artikelen die tijdens de tweede test goedgekeurd werden. Uiteindelijk werden negen studies als bruikbaar geacht voor de meta-analyse (zie Figuur 1 'Geselecteerd').

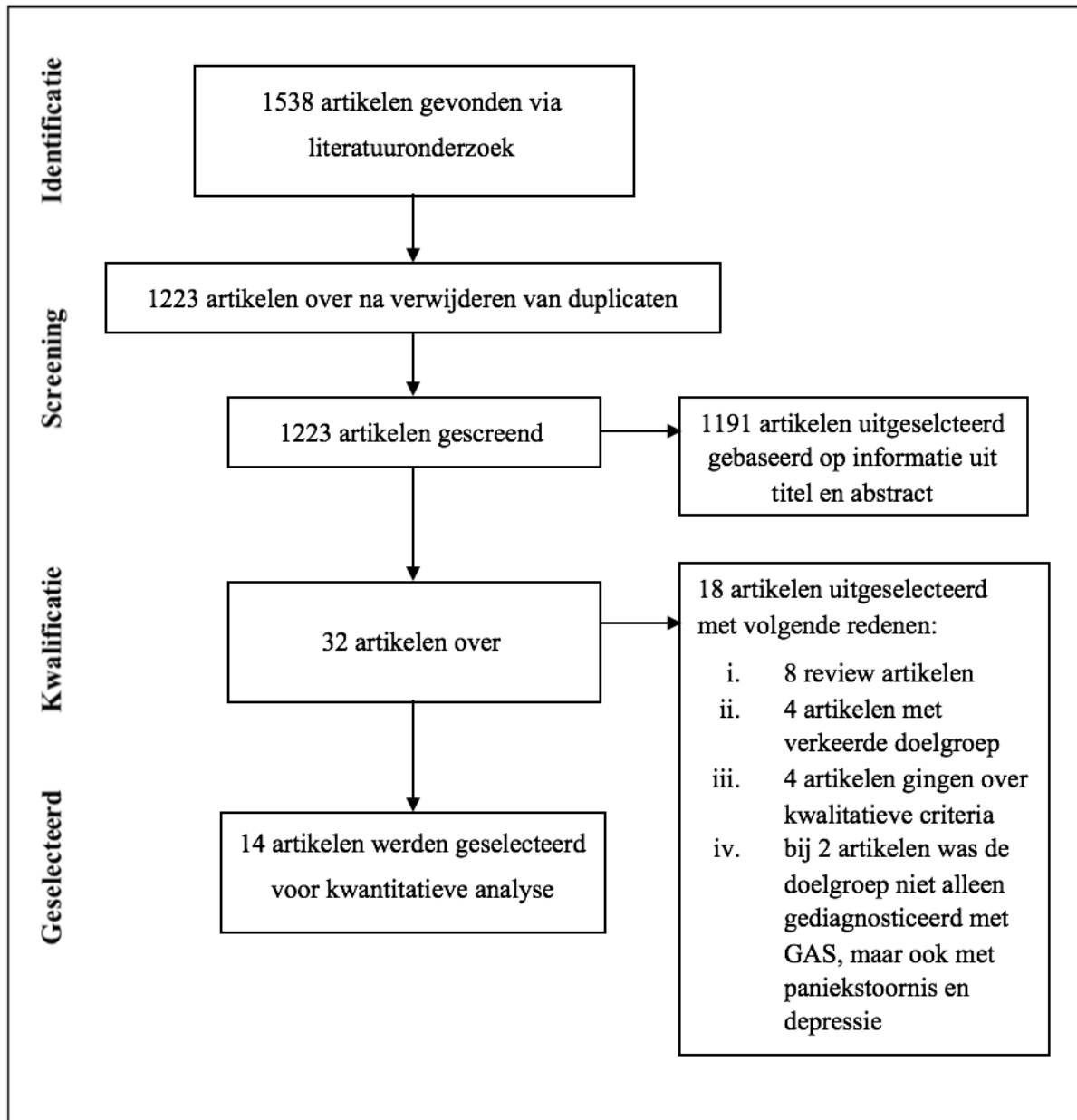


Fig. 1 Prisma diagram van studie selectie

Kwaliteitsbeoordeling van studies

Om voor kwaliteit van de studies te zorgen is er voor gekozen om na het selecteren van de juiste artikelen twee stappen door te voeren: tijdens de eerste stap werd de kwaliteit van de opzet van de studies beoordeeld en tijdens de tweede stap werd de kwaliteit van de interventies zelf beoordeeld.

Om de betrouwbaarheid van de opzet van de gekozen studies te waarborgen moesten onderzoeken een willekeurige toewijzing van respondenten aan de condities hebben. Daarnaast moesten de onderzoeken onder dubbelblinde condities hebben plaatsgevonden. Bij de studies die psychologische behandelingen aanboden betekende dit, dat de therapeuten niet wisten welke conditie zij behandelden. Een laatste criterium was dat de dataverzameling compleet was en er een drop-out

percentage van 25% of minder gegeven was. Er werd met behulp van een '+' of een '-' teken vastgesteld of een artikel aan de criteria voldeed.

Om de kwaliteit van de interventies te onderzoeken was het belangrijk dat de mensen die de interventies toepasten, hiervoor opgeleid waren. Om als voldoende opgeleid te gelden moesten ze of een universitaire afsluiting in psychologie of geneeskunde hebben of een professionele training in het uitvoeren van de behandeling gevolgd hebben. Daarnaast moesten de verschillende behandelingen in een van de volgende twee categorieën opgedeeld kunnen worden: farmacologische therapie of psychotherapie. Een therapie werd als farmacologische therapie geclassificeerd wanneer er een medicament gegeven werd dat voor volledig of gedeeltelijk herstel verantwoordelijk was. Een therapie werd als psychotherapie geclassificeerd wanneer de therapie minstens een van de volgende methoden toepaste: imaginaire exposure, exposure in vivo, het aanleren van probleem oplossende vaardigheden, toegepaste relaxatie en/of biofeedback. Een of meerdere van deze technieken moest daarnaast samen met cognitieve herstructurering aangeboden worden. Ook bij deze criteria werd met behulp van een '+' of een '-' teken vastgesteld of een artikel aan de criteria voldeed.

Hiernaast werd er onderscheid gemaakt tussen individuele therapie, groepstherapie of therapie die via het internet plaatsvond en werd er gekeken naar het aantal sessies dat per behandeling nodig was. Als de studies van een controle groep gebruik maakten, werd er naast de verschillende therapie methoden ook onderscheid gemaakt in de verschillende types van controle groepen. Deze werden opgedeeld in 'wachtrijst' en 'placebo'.

Procedure en analyse

Per artikel werden de experimentele groep en de controle groep voor en na de behandeling met elkaar vergeleken om de effectgrootte van de behandeling te meten. Deze werd gemeten via Cohen's d (Cohen, 1988). De gemiddelde score van de experimentele groep werd na de behandeling afgetrokken van de gemiddelde score van de controle groep om vast te stellen in hoeverre de effectgrootte van de experimentele groep verschilde van de effectgrootte van de controle groep. Een effectgrootte kleiner of gelijk aan 0.49 is klein, een effectgrootte tussen 0.5 en 0.79 is gemiddeld en een effectgrootte groter of gelijk aan 0.8 is groot (Cohen, 1988). De verschillende effectgroottes van de verschillende experimentele condities werden uiteindelijk per studie met elkaar vergeleken om vast te stellen welke behandelingsmethode een groot effect op herstel bij GAS had.

Resultaten

Karakteristieken van de studies

Op basis van de boven genoemde criteria werden negen artikelen voor deze review studie gebruikt (zie Tabel 1). In het totaal participeerden 1178 patiënten (232 patiënten participeerden in psychologische condities, 687 patiënten participeerden in farmacotherapeutische condities en 259 patiënten participeerden in controle condities). Bij vier van de negen studies kwamen de patiënten uit een klinische setting ($N = 786$). Dat betekent dat de respondenten al of in praktijken of in klinieken in behandeling waren voor GAS. De respondenten van de andere vijf studies waren niet in behandeling voor GAS, maar scoorden wel hoog genoeg op DSM-5 criteria voor GAS om een officiële diagnose van GAS te kunnen krijgen ($N = 392$).

Zoals in Tabel 1 te zien is, gebruikten drie studies farmacotherapie en gebruikten zes studies psychotherapie. Van de studies die farmacotherapie gebruikten maakte één studie gebruik van Pregabaline en Lorazepam, maakte één studie gebruik van Pregabaline en Alprazolam en gebruikte één studie Escitalopram en Paroxetine als medicamenten. Van de traditionele studies die psychotherapie gebruikten maakte één studie gebruik van toegepaste relaxatie in combinatie met cognitieve gedragstherapie (CGT) en maakte één studie gebruik van CGT met cognitieve herstructurering. Van de recente studies die psychotherapie gebruikten maakte één studie gebruik van exposure via virtual reality in combinatie met biofeedback en cognitieve herstructurering, gingen twee studies over een internetbehandeling die gebruik maakte van CGT met cognitieve herstructurering en gebruikte één studie mindfulness in combinatie met cognitieve herstructurering als behandeling.

In zeven studies werd de behandeling individueel aangeboden, waarbij de individuele behandeling bij twee studies hiervan via het internet aangeboden werd en in de andere studies via face-to-face interventies aangeboden werd. Slechts twee studies behandelden in groepen van één keer zes tot acht personen en één keer elf personen. In zes studies bestonden de behandelingen uit minder dan tien sessies en drie studies gebruikten meer dan tien sessies voor hun behandelingen met een maximum van 24 sessies. Van de negen studies werd de experimentele groep in zes studies met een of placebo of wachtlijst controle groep vergeleken.

Kwaliteitsbeoordeling van studies

Zoals in Tabel 1 te zien is, is de kwaliteit van de opzet van de gekozen studies niet overal even goed. Acht studies scoorden goed op alle drie kwaliteitscriteria en één studie scoorde goed op twee van de drie kwaliteitscriteria (zie Tabel 1). Bij de studie van Evans et al. (2008) bestond er alleen een experimentele groep en geen controle groep, waardoor er geen sprake was van willekeurige toewijzing. Ook was er uit dezelfde reden geen sprake van dubbelblindheid. Wat de kwaliteitscriteria van de betrouwbaarheid van de interventies betreft scoorden alle negen studies goed op beide criteria (zie Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristieken van studies die de effecten van behandelingen voor GAS toetsen

Studie	N	Setting patiënten (klinisch of niet klinisch)	Type studie (farmacologisch of psychologisch)	Individueel of groep	N sessies	Type controle groep	Nationaliteit	Betrouwbaarheid studieopzet (willekeurige toewijzing, dubbelblind, complete dataverzameling)	Betrouwbaarheid interventie (opleiding, farmacologische of psychologische studie)
Bielksi, Bose, & Chang (2005)	123	Klinisch	Farmacologisch	Individueel	24	Geen	VS	+++	++
Pande et al. (2003)	275	Klinisch	Farmacologisch	Individueel	6	Placebo	VS	+++	++
Rickels et al. (2005)	434	Klinisch	Farmacologisch	Individueel	4	Placebo	VS	+++	++
Arntz (2002)	45	Niet klinisch	Psychologisch	Individueel	12	Geen	Nederland	+++	++
Dugas et al. (2003)	52	Niet klinisch	Psychologisch	Groep (4-6 patiënten)	14	Wachttijst	Canada	+++	++
Andersson et al. (2012)	81	Niet klinisch	Psychologisch	Individueel	8	Wachttijst	Zweden	+++	++
Robinson et al. (2010)	145	Niet klinisch	Psychologisch	Individueel	6	Wachttijst	Australië	+++	++
Pallavicini et al. (2009)	12	Niet klinisch	Psychologisch	Individueel	8	Wachttijst	Italië	+++	++
Evans et al. (2008)	11	Klinisch	Psychologisch	Groep (11 patiënten)	8	Geen	VS	--+	++

Note. Als een artikel positief op een onderdeel van 'Betrouwbaarheid studieopzet' of 'Betrouwbaarheid interventie' scoort, wordt dit gemarkeerd met een '+'. Als een artikel negatief op een onderdeel van 'Betrouwbaarheid studieopzet' of 'Betrouwbaarheid interventie' scoort, wordt dit gemarkeerd met een '-'.

Korte en langetermijneffecten van behandelingen

In de volgende alinea's wordt ingegaan op de resultaten uit de artikelen die farmacologische behandel mogelijkheden met elkaar vergeleken hebben.

In het artikel van Bielski, Bose en Chang (2005) werden twee medicamenten met elkaar vergeleken: Escitalopram en Paroxetine. Op basis van de uit de score van de meetinstrumenten berekende Cohen's d (Cohen, 1988) bleek dat beide medicamenten significante verbeteringen toonden wat de symptomen van GAS betreft (zie Tabel 2). Er waren geen significante verschillen tussen de twee behandelgroepen te zien.

In het artikel van Pande et al. (2003) werden drie experimentele groepen en een placebo controle groep met elkaar vergeleken. De experimentele groepen kregen of 150mg, of 600mg Pregabaline per dag, of 6mg Lorazepam per dag aangeboden. De controle groep kreeg een placebo aangeboden (zie Tabel 2). Vanaf de eerste week waren er zichtbare verbeteringen van GAS symptomen bij de experimentele groepen die Pregabaline kregen. Aan het eind van de behandeling lieten alle drie experimentele groepen vergelijkbaar grote effecten op angst- en piekerreductie op Cohen's d (Cohen, 1988) zien, die via de HAM-A vragenlijst gemeten werden (zie Tabel 2). Deze effecten waren duidelijk groter dan bij de controle placebo groep.

In het onderzoek van Rickels et al. (2005) werden verschillende experimentele groepen waarin de patiënten verschillende doses van Pregabaline, namelijk of 300mg per dag of 450mg per dag of 600mg per dag of 1,5mg per dag aan Alprazolam krijgen, vergeleken met een placebo controle groep. Op basis van Cohen's d (Cohen, 1988) bleek, dat Pregabaline en Alprazolam beide een significant grotere reductie in symptomen van GAS produceerden dan de placebo. Bij de patiënten die 300mg Pregabaline kregen was op alle meetinstrumenten het grootste effect op vermindering van GAS symptomen zichtbaar (zie Tabel 2). Dit effect was al na de eerste week van de behandeling zichtbaar.

Tabel 2. Gevolgen van farmacologische behandelingen op korte termijn

Artikel	Conditie	Meetinstrument	N	Cohen's d	95% BI	Cohen's d experimentele groep – Cohens' d controle groep	Effectgrootte
Bielksi, Bose, & Chang (2005)	Escitalopram (10-20mg/dag)	Psychic Anxiety Subscale	39	-54.57	-61.47 – -47.71		Groot
		Somatic Anxiety Subscale	39	-36.66	-41.27 – -32.05		Groot
		CGI-S	39	-40.47	-45.56 – -35.36		Groot
		QOLS	39	-27.31	-30.76 – -23.87		Groot
		Psychic Anxiety Subscale	33	-48.18	-54.24 – -42.13		Groot
	Paroxetine (20-50mg/dag)	Somatic Anxiety Subscale	33	-53.35	-60.06 – -46.65		Groot
		CGI-S	33	-47.51	-53.49 – -41.54		Groot
		QOLS	33	-28.94	-32.59 – -25.09		Groot
		HAM-A	69	-1.92	-3.59 – -0.25	-0.74	Gemiddeld
		HAM-A	70	-1.93	-3.61 – -0.25	-0.75	Gemiddeld
Pande et al. (2003)	Lorazepam 6mg/dag	HAM-A	68	-2.16	-3.911 – -0.42	-0.98	Groot
	Placebo controle groep	HAM-A	68	-1.17	-2.68 – 0.32		Gemiddeld
	Pregabaline 150mg/dag	HAM-A	81	-58.81	-69.92 – -47.72	-6.64	Groot
	Pregabaline 600mg/dag	HAM-A	73	-56.28	-66.91 – -45.66	-4.03	Groot
	CGI-S	81	-5.25	-5.87 – -4.63	-2.11	Groot	
	Pregabaline 450mg/dag	HAM-A	66	-58.5	-64.62 – -52.83	-6.32	Groot
	CGI-S	72	-2.11	-2.47 – -1.73	1.05	Groot	
	Pregabaline 600mg/dag	HAM-A	66	-3.15	-3.59 – -2.71	0	Klein
	Alprazolam 1.5mg/dag	HAM-A	68	-56.6	-62.52 – -50.68	-4.42	Groot
	CGI-S	68	-5.25	-5.87 – -4.63	-2.12	Groot	
Rickels et al. (2005)	Placebo controle groep	HAM-A	65	-52.17	-57.63 – -46.72		Gemiddeld
	CGI-S	65	-3.15	-3.59 – -2.72		Gemiddeld	

Note. Afkortingen: CGI-S: Clinical Global Impression Scale; QOLS: Quality of Life Scale; HAM-A: Hamilton Anxiety rating scale; GAD-7: General Anxiety Disorder – 7 (screening lijst voor GAS). Een effectgrootte kleiner of gelijk aan 0.49 is klein, een effectgrootte tussen 0.5 en 0.79 is gemiddeld en een effectgrootte groter of gelijk aan 0.8 is groot (Cohen, 1988).

In volgende alinea's wordt ingegaan op de studies die traditionele psychologische behandel mogelijkheden onderzocht hebben. Hierbij hoort cognitieve gedragstherapie en toegepaste relaxatie.

In het artikel van Arntz (2002) werden twee experimentele groepen met elkaar vergeleken. Bij de eerste experimentele groep werd CGT als behandel methode aangeboden en bij de tweede experimentele groep werd toegepaste relaxatie als behandel methode aangeboden. De behandeling met CGT zag er als volgt uit: eerst werden disfunctionele gedachten geformuleerd en uitgedaagd. Daarna werden realistischere gedachten geformuleerd. Vervolgens werden zowel de disfunctionele als ook de realistischere gedachten via gedragsexperimenten getoetst. Bij de behandeling met toegepaste

relaxatieoefeningen werd eerst psycho-educatie gegeven. Daarna leerden de patiënten om de signalen van lichamelijke opwinding vroegtijdig te identificeren en vervolgens relaxatieoefeningen toe te passen om de lichamelijke opwinding te laten dalen. Op basis van Cohen's *d* (Cohen, 1988) bestond er zowel bij de behandeling met CGT als ook bij de behandeling met toegepaste relaxatie een gemiddelde effectgrootte (zie Tabel 3). Ook waren beide behandelingen op lange termijn effectief. Opvallend is wel dat de behandeling met CGT op lange termijn effectiever was dan de behandeling met toegepaste relaxatie (zie Tabel 4).

In het artikel van Dugas et al. (2003) werd een experimentele groep waarin de patiënten een CGT behandeling aangeboden kregen vergeleken met een wachtlijst controle groep. De CGT behandeling bestond uit psycho-educatie, het aandacht krijgen voor wanneer iemand onbewust piekert, her-evaluatie van vermeende positieve gevolgen van piekeren, probleemoplossende training en cognitieve exposure aan piekergedachten. Na het berekenen en vergelijken van Cohen's *d* (Cohen, 1988) viel op dat de experimentele groep op alle vragenlijsten significante verbeteringen toonde op GAS symptomen als angst, piekeren en intolerantie van onduidelijkheid (zie Tabel 3). Dit effect was ook 24 maanden later tijdens de laatste follow-up nog zichtbaar. Patiënten uit de experimentele groep maakten zelfs na 24 maanden nog voortgang in verbetering van symptomen in tegendeel tot patiënten die in de wachtlijst controle groep zaten (zie Tabel 4).

Tabel 3. Gevolgen van traditionele psychologische behandelingen op korte termijn

Artikel	Conditie	Meetinstrument	N	Cohen's <i>d</i>	95% BI	Cohen's <i>d</i> experimentele groep – Cohens' <i>d</i> controle groep	Effectgrootte
Arntz (2002)	CGT	STAI-trait scale	25	-0.51	-1.08 – 0.05		Gemiddeld
	Toegepaste relaxatie	STAI-trait scale	20	-0.52	-1.09 – 0.04		Gemiddeld
Dugas et al. (2003)	CGT	ADIS-IV	25	-1.95	-2.629 – -1.28	-1.47	Groot
		PSWQ	25	-1.23	-1.83 – -0.63	-0.95	Groot
		WAQ	25	-1.39	-2.01 – -0.77	-1.22	Groot
	Wachtlijst controle groep	BAI	25	-1.19	-1.79 – -0.59	-1.11	Groot
		ADIS-IV	27	-0.47	-1.01 – 0.06		Gemiddeld
		PSWQ	27	-0.27	-0.81 – 0.26		Klein
		WAQ	27	-0.17	-0.71 – 0.35		Klein
BAI	27	-0.07	-0.61 – 0.45		Klein		

Note. Afkortingen: STAI: State Trait Anxiety Inventory; ADIS-IV: vierde editie van de Anxiety Disorder Interview Scedule; Worry Questionnaire; WAQ: Worry and Anxiety Questionnaire; BAI: Beck's Anxiety Inventory. Een effectgrootte kleiner of gelijk aan 0.49 is klein, een effectgrootte tussen 0.5 en 0.79 is gemiddeld en een effectgrootte groter of gelijk aan 0.8 is groot (Cohen, 1988).

Tabel 4. Gevolgen van traditionele psychologische behandelingen op lange termijn

Artikel	Conditie	Meetinstrument	N	Cohen's d	95% BI	Cohen's d experimentele groep – Cohens' d controle groep	Effectgrootte
Arntz (2002)	CGT (follow up na 24 maanden)	STAI-trait scale	25	-0.97	-1.56 – -0.39		Gemiddeld
	Toegepaste relaxatie (follow up na 24 maanden)	STAI- trait scale	20	-0.63	-1.2 – -0.06		Gemiddeld
Dugas et al. (2003)	CGT (follow up na 24 maanden)	ADIS-IV	25	-1.8	-2.46 – -1.15	-1.32	Groot
		PSWQ	25	-1.34	-1.96 – -0.73	-1.07	Groot
	WAQ	25	-1.35	-1.97 – -0.74	-1.18	Groot	
	BAI	25	-1.02	-1.61 – -0.43	-0.94	Groot	
	Wachtlijst controle groep	ADIS-IV	27	-0.47	-1.01 – 0.06		Klein
		PSWQ	27	-0.27	-0.81 – 0.26		Klein
		WAQ	27	-0.17	-0.71 – 0.35		Klein
		BAI	27	-0.07	-0.61 – 0.45		Klein

Note. Afkortingen: STAI: State Trait Anxiety Inventory; ADIS-IV: vierde editie van de Anxiety Disorder Interview Schedule; PSWQ: Penn State Worry Questionnaire; WAQ: Worry and Anxiety Questionnaire; BAI: Beck's Anxiety Inventory. Een effectgrootte kleiner of gelijk aan 0.49 is klein, een effectgrootte tussen 0.5 en 0.79 is gemiddeld en een effectgrootte groter of gelijk aan 0.8 is groot (Cohen, 1988).

In de volgende alinea's wordt ingegaan op studies die recente psychologische behandelmogelijkheden onderzocht hebben. Hieronder vallen de studies die onderzoek gedaan hebben naar internet-gebaseerde CGT, exposure met behulp van virtual reality en positieve psychologie met behulp van mindfulness.

In het onderzoek van Andersson et al. (2012) werden twee zelfhulpcursussen die via het internet aangeboden worden met elkaar en een wachtlijst controle groep vergeleken. De eerste zelfhulpcursus (ICBT) maakte gebruik van CGT als behandelvorm, waarbij psycho-educatie, toegepaste relaxatie oefeningen, cognitieve herstructureringsoefeningen, exposure oefeningen van piekergedachten, slaap management, interpersoonlijke probleemoplossingen en terugvalpreventie oefeningen aangeboden werden. Daarnaast hadden de patiënten wekelijks telefonisch of via mail contact met een therapeut om hun voortgang te bespreken. De tweede zelfhulpcursus (IPDT) was gebaseerd op psychodynamische principes. Patiënten leerden om onbewuste patronen die tot emotionele problemen leidden te zien, te begrijpen en te doorbreken. Daarnaast leerden de patiënten om zichzelf tegen terugvallen te beschermen. Ook in deze experimentele groep hadden de patiënten wekelijks telefonisch of via mail contact met een therapeut die hen ondersteunde. Direct na de behandeling was de effectgrootte vergeleken met de controle groep voor beide experimentele groepen gemiddeld, waarbij de effectgrootte voor ICBT iets groter was (zie Tabel 5). 18 maanden na de behandeling kon er zelfs van een grote effectgrootte tussen de experimentele groepen vergeleken met de wachtlijst controle groep gesproken worden (zie Tabel 6).

Het artikel van Robinson et al. (2010) ging ook over zelfhulpcursussen die gebaseerd waren op CGT en via het internet aangeboden werden. Er bestonden twee experimentele groepen en een

wachtljst controle groep. De twee experimentele groepen boden dezelfde CGT behandeling aan met het verschil dat de ene groep begeleid werd door een professioneel opgeleide therapeut, terwijl de andere groep begeleid werd door een technische assistent die geen opleiding in psychologie of gespreksvoering en geen kwalificatie in gezondheidszorg had. De therapeut mocht daarnaast feedback geven en steunend contact bieden, waar in tegen de technische assistent een puur administratieve rol innam. De behandeling bestond uit zes online lessen waarin de deelnemers leerden om hun metagedachten over piekeren uit te dagen, zich bloot te stellen aan piekergedachten, hun kernovertuigingen uit te dagen en leerden hoe ze terugvallen konden vermijden. Op basis van de verschillende vragenlijsten en de berekening van Cohen's d (Cohen, 1988) viel op, dat beide experimentele groepen een significant grotere effectgrootte vertoonden dan de controle groep. De experimentele groep die begeleid werd door een professional scoorde echter niet significant hoger dan de experimentele groep die begeleid werd door de technische assistent (zie Tabel 5). Ook na een follow-up na drie maanden bleef de effectgrootte bij beide experimentele groepen groot. De respondenten die begeleid werden door een professional bleven ook na het volgen van de cursus verbeteringen maken (zie Tabel 6).

In het artikel van Pallavicini et al. (2009) bestonden er twee experimentele groepen en een wachtljst controle groep. De experimentele groepen kregen afhankelijk van de groep virtual reality met of zonder biofeedback aangeboden. Om het effect van virtual reality met of zonder biofeedback op GAS te meten werden bij alle drie groepen voor en na de behandeling een aantal vragenlijsten afgenomen en op basis van de scores van de vragenlijsten Cohen's d (Cohen, 1988) berekend (zie Tabel 5). Bij alle vragenlijsten was het grootste effect te zien bij de experimentele groep die zowel virtual reality als ook biofeedback aangeboden kreeg, alhoewel beide experimentele groepen in tegendeel tot de controle groep verbetering in klinische symptomen lieten zien (zie Tabel 5).

In het artikel van Evans et al. (2008) werd mindfulness toegepast als behandelmogelijkheid voor GAS. De patiënten leerden in deze studie om te leven in het hier en nu in plaats van te piekeren over de toekomst. Dit leerden ze met behulp van volgende technieken: meditatie met lichaamsscan, zittende meditatie en hartha yoga. Daarnaast leerden de patiënten om mindful te eten en te wandelen. Deze technieken werden door middel van huiswerk en discussies met de groepsgenoten verder gevestigd. Uit de berekening van Cohen's d (Cohen, 1988) van de voor- en de nameting bleek, dat er een significante teruggang van piekergedachten, angst, spanning en depressieve stemming te zien was. De effectgrootte van deze behandeling was groot (zie Tabel 5).

Tabel 5. Gevolgen van recente psychologische behandelingen op korte termijn

Artikel	Conditie	Meetinstrument	N	Cohen's d	95% BI	Cohen's d experimentele groep – Cohens'd controle groep	Effectgrootte	
Andersson et al. (2012)	ICBT	PSWQ	27	0.87	0.25 – 1.46	-0.89	Groot	
		GAD-Q-IV	27	1.04	0.40 – 1.63	0.32	Klein	
		QOLS	27	-0.66	-1.25 – 0.05	-0.44	Gemiddeld	
		STAI-trait scale	27	1.10	0.46 – 1.70	0.51	Gemiddeld	
		BAI	27	1.14	0.49 – 1.74	0.74	Gemiddeld	
		IPDT	PSWQ	27	1.92	1.17 – 2.69	0.16	Klein
			GAD-Q-IV	27	1.16	0.56 – 1.73	0.55	Gemiddeld
			QOLS	27	-0.27	-0.81 – 0.28	-0.05	Klein
	STAI-trait scale		27	0.83	0.25 – 1.38	0.24	Klein	
	Wachtl lijst controle groep	BAI	27	1.07	0.48 – 1.64	0.67	Gemiddeld	
		PSWQ	27	1.76	1.00 – 2.75		Klein	
		GAD-Q-IV	27	0.72	0.13 – 1.25		Klein	
		QOLS	27	-0.22	-0.76 – 0.33		Klein	
		STAI-trait scale	27	0.59	0.08 – 1.36		Klein	
		BAI	27	0.40	-0.16 – 0.94		Klein	
		Robinson et al. (2010)	CGT via technische assistent	PSWQ	40	10.84	7.95 – 13.73	9.44
GAD-7				40	5.88	4.66 – 7.10	4.19	Groot
CGT via klinische therapeut	PSWQ		35	12.57	9.26 – 15.87	11.17	Groot	
	GAD-7		35	6.89	5.35 – 8.44	5.2	Groot	
Pallavicini et al. (2009)	Wachtl lijst controle groep	PSWQ	48	1.40	-0.23 – 3.02		Klein	
		GAD-7	48	1.69	0.62 – 2.76		Klein	
		Virtual Reality + Biofeedback	PSWQ	4	0.76	-0.84 – 1.97	0.92	Groot
			BAI	4	-1.04	-2.47 – 0.46	0.35	Groot
	HAM-A		4	-1.42	-2.97 – 0.13	-0.19	Groot	
	STAI		4	-0.53	-1.94 – 0.88	-0.46	Gemiddeld	
	Virtual Reality	GAD7	4	-1.41	-2.96 – 0.13	-0.40	Groot	
		PSWQ	4	-0.115	-1.50 – 1.27	-0.36	Groot	
BAI		4	-0.521	-1.93 – 0.88	0.83	Gemiddeld		
HAM-A		4	0.03	-1.35 – 1.42	1.27	Klein		
Evans et al. (2008)	Wachtl lijst controle groep	STAI	4	-0.53	-1.94 – 0.88	-0.46	Gemiddeld	
		GAD7	4	-0.41	-1.81 – 0.98	0.59	Gemiddeld	
		PSWQ	4	-0.15	-1.54 – 1.23		Klein	
		BAI	4	-1.35	-2.89 – 0.18		Groot	
	Mindfulness groep	HAM-A	4	-1.23	-2.74 – 0.27		Groot	
		STAI	4	-0.06	-1.45 – 1.32		Klein	
		GAD7	4	-1.01	-2.48 – 0.46		Groot	
		PSWQ	11	-1.30	-2.22 – -0.38		Groot	
Mindfulness groep	BAI	11	-0.90	-1.78 – -0.03		Groot		
	POMS tension- anxiety	11	-0.96	-1.84 – -0.08		Groot		

Note. Afkortingen: PSWQ: Penn State Worry Questionnaire; GAD-Q-IV: vierde editie van de Generalized Anxiety Disorder Questionnaire; QOLS: Quality Of Life Scale; STAI: State Trait Anxiety Inventory; BAI: Beck's Anxiety Inventory; GAD-7: General Anxiety Disorder – 7 (screening lijst voor GAS); HAM-A: Hamilton Anxiety rating scale; POMS: Profile of Mood

States. Een effectgrootte kleiner of gelijk aan 0.49 is klein, een effectgrootte tussen 0.5 en 0.79 is gemiddeld en een effectgrootte groter of gelijk aan 0.8 is groot (Cohen, 1988).

Tabel 6. Gevolgen van recente psychologische behandelingen op lange termijn

Artikel	Conditie	Meetinstrument	N	Cohen's d	95% BI	Cohen's d experimentele groep – Cohens' d controle groep	Effectgrootte
Andersson et al. (2012)	ICBT (follow up na 18 maanden)	PSWQ	24	1.89	1.14 – 2.55	-0.87 -1.88	Groot
		GAD-Q-IV	24	1.88	1.14 – 2.55	-1.89	Groot
		QOLS	24	-0.56	-1.14 – 0.05	-0.06	Klein
		STAI-trait scale	24	0.76	0.15 – 1.35	0.33	Gemiddeld
		BAI	24	0.71	0.10 – 1.29	0.32	Gemiddeld
	IPDT (follow up na 18 maanden)	PSWQ	22	1.92	1.17 – 2.69	1.53	Groot
		GAD-Q-IV	22	1.92	1.17 – 2.69	-1.84	Groot
		QOLS	22	-0.84	-1.54 – 0.09	-0.34	Gemiddeld
		STAI-trait scale	22	1.49	0.68 – 2.24	1.06	Groot
		BAI	22	1.39	0.59 – 2.12	1.00	Groot
	WachtlIJst controle groep (follow up na 18 maanden)	PSWQ	21	2.76	2.00 – 4.75		Klein
		GAD-Q-IV	21	3.76	2.00 – 4.75		Gemiddeld
		QOLS	21	-0.50	-1.32 – 0.05		Klein
		STAI-trait scale	21	0.43	0.08 – 1.36		Klein
BAI		21	0.39	-0.24 – 1.01		Klein	
Robinson et al. (2010)	CGT via technische assistent (follow up na drie maanden)	PSWQ	40	-0.96	-1.38 – -0.55	-2.36	Groot
		GAD-7	40	-1.60	-2.05 – -1.16	-3.29	Groot
	CGT via klinische therapeut (follow up na drie maanden)	PSWQ	35	-1.37	-1.82 – -0.92	-2.77	Groot
		GAD-7	35	-1.47	-1.93 – -1.02	-3.16	Groot
	WachtlIJst controle groep	PSWQ	48	1.40	-0.23 – 3.02		Klein
		GAD-7	48	1.69	0.62 – 2.76		Klein

Note. Afkortingen: PSWQ: Penn State Worry Questionnaire; GAD-Q-IV: vierde editie van de Generalized Anxiety Disorder Questionnaire; QOLS: Quality Of Life Scale; STAI: State Trait Anxiety Inventory; BAI: Beck's Anxiety Inventory; GAD-7: General Anxiety Disorder – 7 (screening lijst voor GAS). Een effectgrootte kleiner of gelijk aan 0.49 is klein, een effectgrootte tussen 0.5 en 0.79 is gemiddeld en een effectgrootte groter of gelijk aan 0.8 is groot (Cohen, 1988).

Discussie

Verschillen in effecten van behandelingen

Deze review studie heeft de effecten van verschillende behandelmogelijkheden voor GAS onderzocht. Daarbij is een brede scala aan behandelingen gevonden die allemaal een meer of minder groot effect hadden op herstel bij symptomen van GAS bij volwassenen.

Wat de farmacologische studies betreft bleek, dat alle deelnemers uit de studies na de behandeling op korte termijn gemiddelde tot grote verbeteringen in hun GAS symptomen vertoonden. Een reductie was met name zichtbaar in piekeren, somberheid en angstgevoelens. Uit het onderzoek van Bielski et al. (2005) bleek, dat de respondenten na de behandeling ook een stijgende levenskwaliteit rapporteerden. Op korte termijn blijkt farmacologie een groot effect te hebben op herstel bij symptomen van GAS. De lange termijn effecten van farmacologie werden in geen van deze studies onderzocht, waardoor hier geen conclusie over getrokken kan worden.

Op basis van de gegevens van de onderzoeken die traditionele psychologische behandelingen opnieuw getoetst hebben bleek, dat alle behandelingen zowel op korte, als ook op lange termijn effectieve reductie van GAS symptomen aantoonde. Dit was een bevestiging van eerder onderzoek (Barlow, Rapee, & Brown, 1992; Cuijpers et al., 2014). Dat de behandeling met CGT (Dugas et al., 2003) een groter effect had dan de behandeling met alleen toegepaste relaxatie (Arntz, 2002) zou kunnen betekenen, dat toegepaste relaxatie kan helpen bij het reduceren van lichamelijke en psychische gevolgen van angst oproepende stimuli, dit alleen echter niet voldoende is om de kern van het probleem aan te pakken, zoals dat bij CGT het geval is.

Wat de recente psychologische behandelingen betreft, bleek dat de CGT online interventies (Andersson et al., 2012; Robinson et al., 2010), de interventie middels exposure via virtual reality (Pallavicini et al., 2009) en de mindfulness interventie (Evans et al., 2008) allemaal tot gemiddelde tot grote verbeteringen in de GAS symptomen leidden. Dit effect bleek bij alle drie behandelingen op lange termijn te groeien. Zowel Andersson et al. (2012) als ook Robinson et al. (2010) concludeerden dat de online begeleiding door een professional gedaan moest worden. Een punt van kritiek was dat bij beide onderzoeken meerdere deelnemers halverwege stopten met het volgen van de lessen of deze te laat invulden. Dit zou kunnen betekenen dat de lessen niet goed aan hun behoeften of verwachtingen aansloten. Desalniettemin geven deze resultaten hoop, dat behandelingen voor GAS in toekomst ook online gegeven kunnen worden. Het voordeel hiervan is dat voor GAS patiënten deze vorm van behandeling sterk drempelverlagend zou kunnen zijn. Bij de behandelingen met exposure via virtual reality en mindfulness was er geen sprake van uitval. Vergeleken met de traditionele farmacologische behandelingen (Bielski, Bose, & Chang, 2005; Pande et al., 2003; Rickels et al., 2005) en psychologische behandelingen voor GAS (Arntz, 2002; Dugas et al., 2003) bleek, dat de getoetste recente psychologische behandelmethoden (Andersson et al., 2012; Robinson et al., 2010; Pallavicini et al., 2009; Evans et al., 2008) qua effectgrootte op herstel bij symptomen van GAS even effectief zijn. Hierbij moet echter rekening gehouden worden met het feit dat de kwaliteit van de studie over

mindfulness van Evans et al. (2008) niet goed was. Deze studie miste een controle groep, waardoor er niet onderzocht kon worden of de effecten van de studie daadwerkelijk aan de interventie toe te wijzen waren. Ook was er daardoor geen sprake van dubbelblindheid en willekeurige toewijzing van de deelnemers aan de groepen.

Een opvallend punt is, dat de farmacologische studies veel grotere effectgroottes rapporteerden dan de psychologische studies. Dit kan verklaard worden door het feit dat medicamenten direct aanslaan en symptomen meteen verminderen in tegenstelling tot psychologische interventies die veel langzamer opstarten, aangezien de focus hierbij op attitude- en gedachteverandering van de patiënt gelegd wordt. Helaas waren er bij de farmacologische studies geen gegevens van mogelijke effecten van de medicamenten op lange termijn te vinden, waardoor dit niet met de psychologische studies vergeleken kon worden. Zowel bij de traditionele, als ook bij de recente interventies van de psychologische studies bleek, dat de behandelmethoden ook op lange termijn effect hadden, aangezien de patiënten uit de experimentele condities ook na afsluiting van de behandeling nog voortgang in hun herstelproces maakten. Dit zou kunnen betekenen dat het effect van de psychologische behandelingen in de lange termijn zat, omdat deze studies attitude- en gedragsverandering bevorderden, die eerst langzaam op gang moest komen. Een ander opvallend punt is, dat er bij elke studie sprake was van een gemiddeld tot groot effect op herstel bij de symptomen van GAS, terwijl eerder onderzoek aangetoond heeft dat GAS een ziekte is die erg complex is en volledig herstel nauwelijks bereikt kan worden (Bruce et al., 2005; Roemer & Orsillo, 2013). Een mogelijke verklaring hiervoor is, dat er tijdens de selectie van de studies alleen gezocht werd naar behandelmethoden die effect toonden op herstel bij symptomen van GAS. Studies die over behandelmethoden gingen waar er geen sprake was van een effect op herstel bij symptomen van GAS werden niet meegenomen in het onderzoek.

Beperkingen

Deze studie heeft een aantal beperkingen. Een eerste punt van kritiek is dat er geen sprake was van interbeoordelaars betrouwbaarheid. Het feit dat deze review slechts door een persoon is geschreven heeft voor vertekeningen kunnen zorgen bij de keuze van de artikelen. Weliswaar is geprobeerd om dit probleem te omzeilen door een creatieve manier van test-hertest betrouwbaarheid toe te passen, dit kan echter niet voorkomen dat er geen foute keuzes zijn gemaakt. Deze foute keuzes zouden op basis van deels te lakse en deels te strenge selectie van onderzoeken tot stand gekomen kunnen zijn. Een voorbeeld van een te lakse selectie is dat de studie van Evans et al. (2008) over mindfulness is geïnccludeerd. Zoals eerder genoemd had deze studie geen controle groep, waardoor er geen betrouwbare conclusies over het effect van mindfulness bij GAS getrokken konden worden. Een voorbeeld van een te strenge selectie is dat alle studies uitgeselecteerd werden waar deelnemers last hadden van co-morbide problematiek. De effecten van de behandelmethode op de verschillende stoornissen werden echter vaak met behulp van verschillende, op een stoornis gespecialiseerde

vragenlijsten gemeten. Hierdoor had makkelijk vastgesteld kunnen worden op welk deel van de comorbide problematiek een behandeling welk effect heeft gehad. Omdat deze studies niet meegenomen werden in de review kan het zijn dat interessante bevindingen over het hoofd gezien werden.

Het tweede kritiekpunt is dat er, zoals eerder aangetoond, alleen studies geïnccludeerd werden die over behandelmethoden rapporteerden die gedeeltelijk of volledig herstel van GAS tot gevolg hadden. Hierdoor werden onderzoeken, die over behandelmethoden rapporteerden die geen effect op symptomen van GAS hadden, mogelijk al vroegtijdig uitgeselecteerd. Hierdoor zou de illusie kunnen ontstaan, dat GAS een stoornis is die makkelijk te behandelen is. Daarnaast kan het zijn dat er studies bestaan die over dezelfde recente behandelmethoden rapporteerden als de studies die in deze review voorgesteld werden en geen significante effecten vaststelden. Dit zou voor vertekeningen in de betrouwbaarheid van de conclusies hebben kunnen gezorgd.

Suggesties voor vervolgonderzoek

Aangezien de farmacologische studies geen lange termijn effecten op herstel bij GAS kunnen aantonen en de resultaten van de traditionele psychologische onderzoeken bevestigen hetgeen er al in eerdere onderzoeken werd geconcludeerd, is het belangrijk om vervolgonderzoek op de nieuwe, nog relatief onbekende psychologische behandelingen te richten. Hierbij horen online behandelingen, behandelingen die nieuwe technologie gebruiken, zoals behandelingen met virtual reality en behandelingen uit de positieve psychologie, zoals mindfulness. Daarnaast is het belangrijk om te toetsen of de resultaten van de nieuwe behandelingen replicerbaar zijn. Het feit dat er nog geen behandelmethode gevonden is, die compleet en langdurig herstel bij GAS aantoont, laat zien, dat vervolgonderzoek juist bij deze ziekte essentieel is.

Conclusie

De toegevoegde waarde van deze systematische review studie is zijn recentheid. Niet alleen werden alleen de nieuwste onderzoeken over behandelmethoden van GAS geïnccludeerd, maar werd er ook nadruk gelegd op behandelmethoden die tegenwoordig nog weinig bij de behandeling van GAS gebruikt worden omdat ze nieuw en onbekend zijn. Bij deze behandelingen horen onder andere behandelingen uit de positieve psychologie zoals mindfulness, internet gebaseerde technologie zoals het online aanbieden van CGT of psychodynamiek en behandelingen met virtual reality. Bij een vergelijking met traditionele farmacologische en psychologische behandelmethoden bleek, dat de effecten op herstel bij symptomen van GAS bij recente behandelmethoden even hoog waren. Zowel de voorgestelde traditionele behandelmethoden, als ook de voorgestelde recente behandelmethoden hadden een gemiddeld tot groot effect op herstel bij symptomen van GAS. Bij de meeste traditionele en recente psychologische behandelingen is er zelfs evidentie dat de respondenten zich ook na afronding van de behandeling nog verder blijven ontwikkelen, waardoor de symptomen van GAS nog verder afnemen. Met name CGT schijnt zowel online als ook face-to-face een effectieve

behandelmethode te zijn om GAS symptomen te reduceren. Dit betekent, dat er veel keuze uit verschillende behandelmogelijkheden bestaat, waardoor iedere GAS patiënt een behandelmethode kan kiezen die goed bij zijn of haar behoeften, verwachtingen, wensen en behandelgeschiedenis aansluit.

Referentielijst

De artikelen die met een ‘*’ gekentekend zijn maken onderdeel uit van de review studie.

- *Andersson, G., Paxling, B., Roch-Norlund, P., Östman, G., Norgren, A., Almlöv, J., Goerén, L., Breitholtz, E., Dahlin, M., Cuijpers, P., Carlbring, P., & Silverberg, F. (2012). Internet-Based Psychodynamic versus Cognitive Behavioral Guided Self-Help for Generalized Anxiety Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Psychotherapy and Psychosomatics*, 81(4), 344-355. Doi: 10.1159/000339371
- *Arntz, A. (2002). Cognitive therapy versus applied relaxation as treatment of generalized anxiety disorder. *Journal of Behaviour Reserach and Therapy*, 41(8), 633-646. Doi: 10.1016/S0005 7967(02)00045-1
- Barlow, D. H., Rapee, R. M., & Brown, T. A. (1992). Behavioral Treatment of Generalized Anxiety Disorder. *Journal of Behavioral Therapy*, 23(4), 551-570. Doi: 10.1016/S0005 7894(05)80221-7
- Behar, E., DiMarco, I. D., Hekler, E. B., Mohlman, J. & Staples, A. M. (2009). Current theoretical models of generalized anxiety disorder (GAD): Conceptual review and treatment implications. *Journal of Anxiety Disorders*, 23(8), 1011-1023. Doi: 10.1016/j.anxidis.2009.07.006
- *Bielski, R. J., Bose, A., & Chang, C. (2005). A Double-Blind Comparison of Escitalopram and Paroxetine in the Long-Term Treatment of Generalized Anxiety Disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 17(2), 65-69. Doi: 10.1080/10401230590932326
- Bolier, L., Haverman, M., Westerhof G. J., Riper, H., Smit, F., & Bohlmeijer, E. (2013). Positive psychology interventions: a meta-analysis of randomized controlled studies. *BMC Public Health*, 13(119), 2-20. Doi:10.1186/1471-2458-13-119
- Bruce, S. E., Yonkers, K. A., Otto, M. W., Eisen, J. L., Weisberg, R. B., Pagano, M., Shea, M. T., & Keller, M. B. (2005). Influence of Psychiatric Comorbidity on Recovery and Recurrence in Generalized Anxiety Disorder, Social Phobia, and Panic Disorder: A 12-Year Prospective Study. *American Journal of Psychiatry*, 162(6), 1179-1187. Doi:10.1176/appi.ajp.162.6.1179

- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.
- Cuijpers, P., Sijbrandij, M., Koole, S., Huibers, M., Berking, M., & Andersson, G. (2014). Psychological treatment of generalized anxiety disorder: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review, 34*(2), 130–140. Doi: 10.1016/j.cpr.2014.01.002
- *Dugas, M. J., Ladouceur, R., Léger, E., Freeston, M. H., Longlois, F., Provencher, M. D., & Boisvert, J. (2003). Cognitive-Behavioral Therapy for Generalized Anxiety Disorder: Treatment Outcome and Long-Term Follow-Up. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 71*(4), 821-824. Doi: 10.1037/0022-006X.71.4.821
- *Evans, S., Ferrando, S., Findler, M., Stowell, C., Smart, C., & Haglin, D. (2007). Mindfulness based cognitive therapy for generalized anxiety disorder. *Journal of Anxiety Disorders, 22*(4), 716-721. Doi:10.1016/j.anxdis.2007.07.005
- Fricchione, G. (2004). Generalized Anxiety Disorder. *The New England Journal of Medicine, 351*(4), 675-682. Doi: 10.1056/NEJMcp022342
- Goisman, R. M., Warshaw, M. G., & Keller, M. B. (1999). Psychosocial Treatment Prescriptions for Generalized Anxiety Disorder, Panic Disorder, and Social Phobia, 1991-1996. *American Journal of Psychiatry, 156*(11), 1819-1821. Doi: 10.1176/ajp.156.11.1819
- Hunot, V., Churchill, R., Silva de Lima, M., & Teixeira, V. (2006). Psychological therapies for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews, 2*(4), 1-8. Doi: 10.1002/14651858.CD001848.pub3
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., Altman, D., Antes, G., & Tugwell, P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine, 6*(7), 1-7. Doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
- Morina, N., Ijntema, H., Meyerbröker, K., & Emmelkamp, P. M. G. (2015). Can virtual reality exposure gains be generalized to real-life? A meta-analysis of studies applying behavioral assessments. *Journal of Behavior Research and Therapy, 74*(4), 18-24. Doi: 10.1016/j.brat.2015.08.010

- Nitschke, J. B., Sarinopoulos, I., Oathes, D. J., Johnstone, T., Whalen, P. J., Davidson, R. J., & Kalin, N. H. (2009). Anticipatory Activation in the Amygdala and Anterior Cingulate in Generalized Anxiety Disorder and Prediction of Treatment Response. *American Journal of Psychiatry*, *166*(3), 302-310. Doi: 10.1176/appi.ajp.2008.07101682
- Olatunji, B. O., Cisler, J. M., & Tolin D. F. (2007). Quality of life in the anxiety disorders: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, *27*(5), 572-581. Doi: 10.1016/j.cpr.2007.01.015
- Orsillo, S. M., Roemer, L., & Barlow, D. H. (2003). Integrating Acceptance and Mindfulness into Existing Cognitive-Behavioral Treatment for GAD: A Case Study. *Cognitive and Behavioral Practice*, *10*(3), 222–230. Doi: 10.1016/S1077-7229(03)80034-2
- *Pallavicini, F., Algeri, D., Repetto, C., Gorini, A., & Riva, G. (2009). Biofeedback virtual reality and mobile phones in the treatment of generalized anxiety disorder (GAD): a phase-2 controlled clinical trial. *Journal of Cyber Therapy and Rehabilitation*, *2*(4), 315-327. Doi: 10.3791/1554
- *Pande, A. C., Crockatt, J. G., Feltner, D. E., Janney, C. A., Smith, W. T., Weisler, R., Londborg, P. D., Bielski, R. J., Zimbhoff, D. L., Davidson, J. R. T., & Liu-Dumaw, M. (2003). Pregabalin in Generalized Anxiety Disorder: A Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*, *169*(3), 533-540. Doi: 10.1176/appi.ajp.160.3.533
- *Rickels, K., Pollack, M. H., Feltner, D. E., Lydiard, B., Zimbhoff, D. L., Bielski, R. J., Tobias, K., Brock, J. D., Zornberg, G. L., & Pande, A. C. (2005). Pregabalin for Treatment of Generalized Anxiety Disorder. *Archives of General Psychiatry*, *62*(9), 1022-1030. Doi: 10.1001/archpsyc.62.9.1022
- *Robinson, E., Titov, N., Andrews, G., McIntyre, K., Schwencke, G., & Solley, K. (2010). Internet Treatment for Generalized Anxiety Disorder: A Randomized Controlled Trial Comparing Clinician vs. Technician Assistance. *PLoS ONE*, *5*(6), 1-9. Doi:10.1371/journal.pone.0010942
- Rodriguez, B. F., Weisberg, R. B., Pagano, M. E., Bruce, S. E., Spencer, M. A., Culpepper, L., & Keller, M. B. (2006). Characteristics and Predictors of Full and Partial Recovery From Generalized Anxiety Disorder in Primary Care Patients. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, *194*(2), 91-97. Doi:10.1097/01.nmd.0000198140.02154.32

- Roemer, L., & Orsillo, S. M. (2013). A Randomized Clinical Trial Comparing an Acceptance Based Behavior Therapy to Applied Relaxation for Generalized Anxiety Disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 81*(5), 761-773. Doi: 10.1037/a0032871
- Stolerman, I. P., & Price, L. H. (2015). *Encyclopedia of Psychopharmacology*. Springer Verlag Berlin Heidelberg.
- Westerhof, G. J., & Keyes, C. L. M. (2010). Mental Illness and Mental Health: The Two Continua Model Across The Lifespan. *Journal of Adult Development, 17*(2), 110-119. Doi: 10.1007/s10804-009-9082-y
- Wittchen, H. U. (2002). Generalized Anxiety Disorder: Prevalence, Burden, And Cost To Society. *Depression and Anxiety, 16*(4), 162-171. Doi:10.1002/da.10065