

Effectiviteit en veiligheid van tweede generatie antidepressiva bij kinderen en adolescenten met angststoornissen: een umbrella review van het huidige bewijsmateriaal

Anne Cuijten

s3972429

Afdeling Psychologie, Rijksuniversiteit Groningen

PSB3A-BT15: Bachelor These

Supervisor: dr. Annelieke Roest

Tweede beoordelaar: dr Maarten Eisma

In samenwerking met: Danielle Luikenaar, Jorinde Gjaltema, Elena Varone,

Annick de Groot, Alissa van Gogh

31 januari 2023

Abstract

Anxiety disorders are a significant public health problem characterized by excessive fear and concern for situations where there is no immediate danger. These conditions can lead to a reduction in quality of life, problems with daily activities, and an increased risk of other mental health problems. The new generation of antidepressants, such as SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors), are a possible treatment option for anxiety disorders in children and adolescents. These drugs are specifically designed to increase the concentration of serotonin in the brain, which can lead to a reduction in anxiety symptoms. In this umbrella review, a thorough examination was conducted through the PubMed and PsycINFO databases for systematic reviews and meta-analyses related to the efficiency and safety of SSRIs and other newer generation antidepressants. Numerous systematic reviews and meta-analyses that failed to meet the necessary criteria were discarded, and ultimately seven reviews were included in this umbrella review. The umbrella review uncovered substantial proof of the effectiveness of SSRIs and other newer generation antidepressants in treating anxiety disorders in children and adolescents. However, there are still many unanswered questions about the safety of these drugs. Side effects can range from mild to severe, and there is uncertainty about the long-term safety of these medications in children and adolescents. Therefore, it is important to consider the risks and benefits and decide in consultation with a doctor whether this is the right treatment option for a for a young individual. Further research is needed to consider the limitations of this umbrella review, such as conducting a quality assessment on the included reviews and including studies that have not been included in this search strategy to avoid selection bias.

Keywords: anxiety disorder, new generation antidepressants, pharmacological treatment, effectiveness, safety, side effects, children, adolescent

Samenvatting

Het hebben van een angststoornis is een wereldwijd probleem voor de publieke gezondheid en wordt gekenmerkt door overmatige angst en bezorgdheid voor situaties waar geen direct gevaar is. Deze aandoeningen kunnen leiden tot een vermindering van de kwaliteit van leven, problemen met dagelijkse activiteiten en een verhoogd risico op andere mentale gezondheidsproblemen. De nieuwe generatie antidepressiva, waaronder SSRI's (selectieve serotonineheropnameremmers), zijn een optie voor behandeling van angststoornissen bij kinderen en adolescenten. Deze medicijnen zijn specifiek ontworpen om de concentratie van serotonine in de hersenen te verhogen, wat kan leiden tot een vermindering van angstsymptomen. In deze umbrella review werden de databases van PubMed en PsycINFO doorzocht op zoek naar systematische beoordelingen en meta-analyses over de werkzaamheid en veiligheid van SSRIs en andere moderne antidepressiva. Een grote hoeveelheid systematische reviews en meta-analyses die niet aan de inclusiecriteria voldeden, werden verwijderd en uiteindelijk werden er zeven reviews opgenomen in deze umbrella review. Er is significant bewijs gevonden voor de werkzaamheid van nieuwe generatie antidepressiva, zoals SSRI's, bij de behandeling van angststoornissen bij kinderen en adolescenten. Er zijn echter nog veel onbeantwoorde vragen over de veiligheid van deze medicijnen. Bijwerkingen kunnen variëren van mild tot ernstig, en er is onzekerheid over de veiligheid op de lange termijn van deze medicijnen bij kinderen en adolescenten. Het is daarom van belang om de risico's en voordelen van de behandeling met een arts te bespreken en af te wegen voor kinderen en adolescenten. Meer onderzoek is nodig om de beperkingen van deze umbrella review aan te pakken, zoals het evalueren van de kwaliteit van de opgenomen studies.

Trefwoorden: angststoornis, nieuwe generatie antidepressiva, farmacologische behandeling, effectiviteit, veiligheid, bijwerkingen, kinderen, adolescenten

Effectiviteit en veiligheid van tweede generatie antidepressiva bij kinderen en adolescenten met angststoornissen: een umbrella review van het huidige bewijsmateriaal

Mensen met een angststoornis ervaren overmatige angst en bezorgdheid voor situaties waar geen direct gevaar is (Giacobbe & Flint, 2018). De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) schat dat wereldwijd 264 miljoen mensen lijden aan angststoornissen, met een stijging van 15% sinds 2005 (Tondin & De Paula, 2019b). Angststoornissen vormen wereldwijd een uitdaging voor de volksgezondheid en kunnen aanleiding geven tot verschillende negatieve gevolgen, zoals problemen met dagelijkse activiteiten, verminderde kwaliteit van leven en een verhoogd risico op andere mentale gezondheidsproblemen (Giacobbe & Flint, 2018). Desondanks is er relatief weinig recent onderzoek gedaan naar nieuwe medicijnbehandelingen voor angststoornissen in vergelijking met het aantal experimentele medicijnonderzoeken voor depressie (Garakani et al., 2020).

De COVID-19 pandemie en de maatregelen voor volksgezondheid die daarmee samenhangen hebben een grote impact gehad op mensen over de hele wereld (Meherali, 2021). Het is al duidelijk dat de impact van de pandemie op de mentale en sociale aspecten complex is en dat de mentale gezondheid van kinderen en adolescenten in het heden en de toekomst beïnvloed zal worden (Meherali, 2021). De pandemie heeft geleid tot een toename van angststoornissen bij jonge mensen (Meherali, 2021). Er is daarom dringend behoefte aan onderzoek naar effectieve interventies voor angststoornissen bij kinderen en adolescenten (Meherali et al., 2021).

Er zijn verschillende behandelingsopties beschikbaar voor kinderen en adolescenten met angststoornissen. Studies hebben aangetoond dat medicatie zoals SSRI's (selectieve serotonineheropnameremmers) en SNRI's (serotonine-noradrenaline heropnameremmers) effectief zijn en milde bijwerkingen vertonen bij kinderen en adolescenten met angststoornissen (Wehry et al., 2015). Daarnaast is cognitieve gedragstherapie (CGT) een

veelbelovende behandeling voor angststoornissen bij kinderen en adolescenten (James et al., 2015).

Deze umbrella review zal gericht zijn op het analyseren van bestaande studies over de werkzaamheid en veiligheid van tweede generatie antidepressiva, zoals SSRI's en SNRI's bij kinderen en adolescenten met angststoornissen. De resultaten van deze umbrella review kunnen waardevol zijn bij het nemen van geëvalueerde behandelbeslissingen door artsen en behandelaren voor jonge patiënten met angststoornissen.

Farmacologische behandelingen, zoals de tweede generatie antidepressiva, kunnen een behandelingsoptie zijn voor het verminderen van angst op bij kinderen en adolescenten. SSRI's en SNRI's zijn tweede generatie antidepressiva die kunnen worden gebruikt om angststoornissen te behandelen (Garakani, 2020). Deze medicijnen werken door de concentratie van serotonine in de hersenen te verhogen, wat kan leiden tot een vermindering van angstsymptomen (David & Gardier, 2016). Aangezien serotonine een cruciale rol speelt in het reguleren van stemming en angstgevoelens, is het verhogen van de serotonineconcentratie in de hersenen een effectieve manier om angststoornissen te behandelen (Wehry et al., 2015). Deze geneesmiddelen worden voorgeschreven voor een aantal angststoornissen, zoals paniekstoornis, sociale angststoornis, gegeneraliseerde angststoornis en andere (Bandelow, 2020). In deze umbrella review analyseren we verschillende soorten angststoornissen, seperatie angststoornis, paniekstoornis, sociale angststoornis en de gegeneraliseerde angststoornis.

Het doel van deze umbrella review is om een overzicht te geven van de huidige wetenschappelijke literatuur over de werkzaamheid en veiligheid van tweede generatie antidepressiva, bij kinderen en adolescenten met angststoornissen. Deze umbrella review zal systematisch gegevens analyseren uit relevante publicaties die zijn gevonden in databases van PubMed en PsycINFO. De resultaten kunnen worden gebruikt om weloverwogen

klinische beslissingen te nemen over de behandeling van angststoornissen bij kinderen en adolescenten, rekening houdend met de potentiële risico's en voordelen van deze farmaceutische behandelingen.

Deze umbrella review bundelt de resultaten van meerdere systematische reviews en meta-analyses, waardoor het mogelijk is om bevindingen van verschillende studies te combineren en samen te vatten (Aromataris et al., 2015). Dit kan helpen om tegenstrijdige resultaten te verklaren en een duidelijker beeld te krijgen van de stand van zaken in het onderzoek over de effectiviteit en veiligheid van tweede generatie antidepressiva bij kinderen en adolescenten met angststoornissen. Bovendien, kan het ook helpen om onbeantwoorde vragen te identificeren en richting te geven voor vervolgonderzoek (Aromataris et al., 2015).

De aanleiding voor deze umbrella review is om meer inzicht te verkrijgen naar de huidige stand van de wetenschap met betrekking tot de effecten en veiligheid van tweede generatie antidepressiva, bij kinderen en adolescenten met angststoornissen. Er zijn meerdere studies gepubliceerd over dit onderwerp, maar er zijn tegenstrijdige resultaten in de wetenschap en het kan moeilijk zijn om een alomvattend beeld te krijgen van de effectiviteit en veiligheid van deze medicatie (Stefánsdóttir et al., 2022). De methodologie van deze umbrella review is gebaseerd op een systematische zoekstrategie en selectiecriteria om relevante studies te identificeren. De resultaten zullen worden gepresenteerd in de vorm van tekst, en zullen de werkzaamheid en veiligheid van tweede generatie antidepressiva bij kinderen en adolescenten met angststoornissen weergeven. De discussie zal zich richten op de beperkingen en de behoefte aan verdere studies. De onderzoeksvraag van deze umbrella review luidt:

"Wat is de huidige stand van zaken in de wetenschappelijke literatuur met betrekking tot de effectiviteit en veiligheid van tweede generatie antidepressiva bij kinderen en adolescenten met de diagnose angststoornis?"

Methode

Zoekstrategie

Een umbrella review is uitgevoerd om antwoord te krijgen op de onderzoeksvraag over de werkzaamheid en veiligheid van tweede generatie antidepressiva bij kinderen en adolescenten met de diagnose angststoornis. Deze umbrella review biedt een algemeen overzicht van beschikbare informatie uit systematische reviews en meta-analyses. Data is kritisch verzameld en geëvalueerd, met als doel de werkzaamheid en veiligheid van tweede generatie antidepressiva bij kinderen en adolescenten met angststoornissen te beoordelen.

Om een compleet beeld te krijgen over de effectiviteit en veiligheid van tweede generatie antidepressiva bij kinderen en adolescenten met angststoornissen, is er een umbrella *review* uitgevoerd. Deze samenvattende analyse combineert de resultaten van diverse reviews en geeft diepgaand inzicht over de veiligheid en effectiviteit van deze farmacologische behandeling bij jonge patiënten. De umbrella review beschrijft in detail de effecten van de interventie, de veiligheid van de interventie, kenmerken van de populatie en de verschillen in uitkomsten.

Deze umbrella review houdt zich aan de richtlijnen van PRISMA (Page, 2021). De richtlijnen van PRISMA beschrijven welke informatie moet worden opgenomen in een systematische review of meta-analyse, zoals een duidelijke beschrijving van de zoekstrategie, selectiecriteria, beoordeling van de kwaliteit van de studies en presentatie van de resultaten (Page et al., 2021). De methodologie van deze umbrella review is ook gebaseerd op de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) richtlijnen, die zorgen voor een transparante en systematische aanpak bij het verzamelen en analyseren

van literatuur. Het volgen van deze richtlijnen helpt om de kwaliteit van systematische reviews en meta-analyses te verhogen en kan helpen bij het identificeren van potentiële methodologische beperkingen (Page et al., 2021).

In deze umbrella review is de zoekstrategie gericht op het vinden van relevante publicaties over de onderzoeksvraag door het gebruiken van zoektermen in de databases van PubMed en PsycINFO. De onderzoeksvraag is omgezet in individuele concepten om zoektermen te creëren. Om zoveel mogelijk relevante publicaties te vinden, zijn er verschillende zoektermen gebruikt die relevant zijn voor dit onderwerp, alternatieve termen en concepten zijn ook meegenomen in de zoekopdracht.

Bij alle zoekopdrachten werden de volgende trefwoorden gebruikt: ('antidepressant*' OR 'antidepressant medication' OR 'antidepressant drug*' OR 'serotonin reuptake inhibitor*' OR 'SSRI' OR 'neurotransmitter reuptake inhibitor*' OR 'serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*' OR 'SNRI') AND ('efficacy' OR 'effectiveness' OR 'impact' OR 'benefits' OR 'outcomes' OR 'success' OR 'efficiency') AND ('safety' OR 'danger' OR 'risks' OR 'accidents' OR 'hazards' OR 'complication') AND ('child*' OR 'youth' OR 'primary school' OR 'pupil' OR 'kids' OR 'adolescents' OR 'teenagers' OR 'young adults' OR 'teen' OR 'youth' OR 'adolescence' OR 'young people' OR 'minors' OR 'student*'). Deze trefwoorden zijn gecombineerd met Booleanse operatoren (OR/AND), waarbij AND alle zoektermen oplevert en OR ten minste één zoekterm. Er zijn taalrestricties toegepast voor het Engels en Nederlands, evenals leeftijdsbeperkingen voor kinderen van 0 tot 12 jaar, 6 tot 12 jaar en 13 tot 17 jaar. Daarnaast zijn er beperkingen toegepast op systematische reviews, reviews, meta-analyses en meta-syntheses.

Selectiecriteria

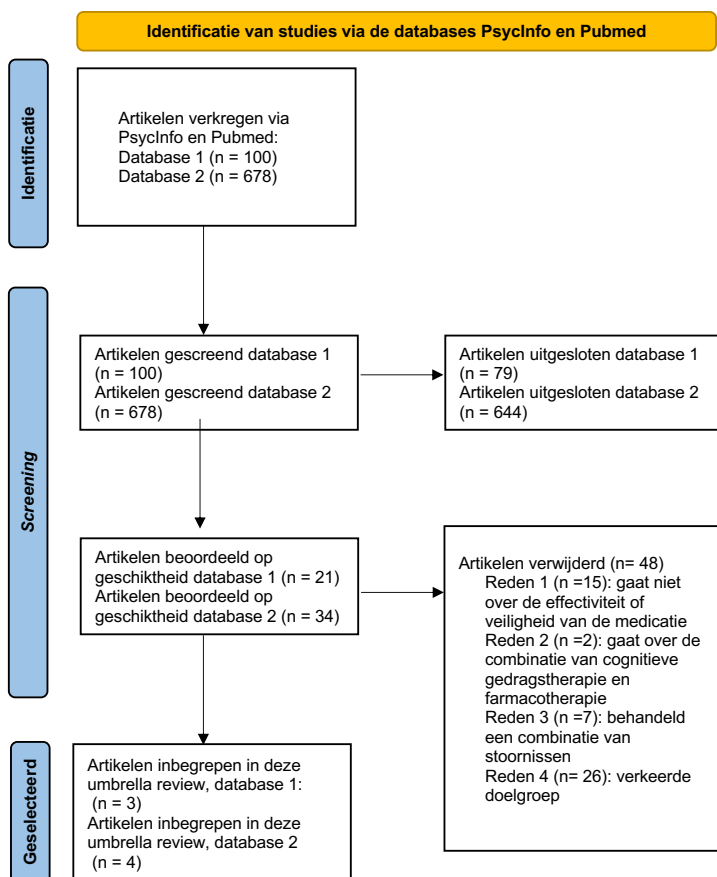
De criteria voor deelname aan deze umbrella review beperkten zich tot deelnemers tussen de leeftijd van 0 en 17 jaar, die tweede generatie antidepressiva gebruikten en een

angststoornis of depressie diagnose hadden. De beslissing om depressie op te nemen als selectie criterium werd genomen in samenwerking met een collega. In deze umbrella review worden alleen reviews over angst meegenomen. Deze umbrella review maakte het mogelijk om specifieke angststoornissen zoals paniekstoornis, sociale angststoornis, gegeneraliseerde angststoornis, specifieke fobie, en separatie angststoornis mee te nemen. Dit is gebaseerd op de zoektermen die zijn gebruikt in de zoekstrategie en selectiecriteria. Reviews die zich richten op farmacotherapie in combinatie met psychotherapie, waarbij de deelnemers andere stoornissen hadden dan angst of depressie, of artikelen die in een andere taal dan het Engels geschreven waren, zijn uitgesloten van deze umbrella review.

Tijdens het literatuuronderzoek zijn er systematisch zoekopdrachten uitgevoerd in de databases van PubMed en PsycINFO tot oktober 2022. Onafhankelijke beoordelaars hebben samengewerkt om de inclusie- en exclusiecriteria toe te passen. Alleen de studies die aan de inclusiecriteria voldeden werden opgenomen in deze umbrella review. Dit proces van titel- en abstractscreening, inclusie- en exclusiecriteria, en samenwerking tussen de onafhankelijke beoordelaars, was van belang om te bepalen of een review moest worden meegenomen in de analyse. Relevante reviews zijn opgeslagen in een Excel-spreadsheet voor verdere evaluatie. Vervolgens is de volledige tekst van de geselecteerde artikelen aandachtig gelezen om te bepalen of ze opgenomen moesten worden in de umbrella review. Er is zoveel mogelijk relevante informatie opgenomen om te voorkomen dat er iets belangrijks over het hoofd werd gezien. Er was geen ethische goedkeuring vereist voor deze umbrella review, aangezien er geen menselijke deelnemers betrokken waren.

Figuur 1

Stroomdiagram



Noot. Het proces van identificatie, screening en selectie van studies.

Het stroomdiagram (Figuur 1) geeft een overzicht van het aantal artikelen dat is opgenomen of uitgesloten in elke fase van het literatuuronderzoek en selectieproces. Deze identificatie van studies werd uitgevoerd via de databases van PsychInfo en Pubmed. Uiteindelijk zijn er zeven reviews opgenomen in deze umbrella review. De artikelen die zijn verwijderd voldeden niet aan de inclusiecriteria.

Resultaten

In de methodologie van deze umbrella review zijn er 778 publicaties geïdentificeerd via elektronisch zoeken in twee verschillende digitale databases, waaronder PubMed en PsycINFO. Na het uitsluiten van 771 publicaties, zijn er uiteindelijk zeven reviews

opgenomen in deze umbrella review, die aan de inclusiecriteria voldeden (zie Figuur 1 voor meer informatie over het selectieproces). De kenmerken en resultaten over de effectiviteit van tweede generatie antidepressiva bij kinderen en adolescenten met angststoornissen worden weergegeven in Tabel 1. De kenmerken en resultaten over de veiligheid van tweede generatie antidepressiva bij kinderen en adolescenten met angststoornissen worden weergegeven in Tabel 2. De geïncludeerde studies in deze umbrella review zijn gepubliceerd tussen 2007 en 2020.

Effectiviteit van farmacotherapie versus placebo-therapie

Het doel van deze umbrella review is om antwoord te geven op de onderzoeksvraag over de effectiviteit en veiligheid van tweede generatie antidepressiva bij kinderen en adolescenten met angststoornissen. De resultaten van Strawn et al. (2014) suggereren dat het gebruik van tweede generatie antidepressiva effectief is in het verminderen van angstsymptomen bij kinderen/adolescenten met gegeneraliseerde, seperatie, en sociale angststoornissen, in vergelijking met placebo behandeling. Deze bevindingen ondersteunen de hypothese dat serotonine medicatie kan helpen bij het verminderen van angstsymptomen.

De resultaten van Gale & Millichamp (2016) geven aan dat er beperkt bewijs is voor de werkzaamheid van tweede generatie antidepressiva bij kinderen en adolescenten met een gegeneraliseerde angststoornis, in vergelijking met placebo behandeling. Dit staat in tegenstelling tot resultaten van eerder onderzoek (Strawn et al, 2014) die aantonden dat deze medicatie effectief is bij verschillende angststoornissen bij kinderen en adolescenten. Dit suggereert dat verder onderzoek nodig is om de werkzaamheid van deze medicatie bij specifieke angststoornissen vast te stellen. De uitkomsten van Wang et al. (2017) ondersteunen de bevindingen van eerdere onderzoeken, zoals die van Strawn et al. (2014), dat het gebruik van SSRI's of SNRI's effectief is voor de behandeling van verschillende angststoornissen bij kinderen en adolescenten in vergelijking met een placebobehandeling. De

resultaten geven aan dat het gebruik van tweede generatie antidepressiva een significante vermindering van angstsymptomen bij kinderen en adolescenten veroorzaakt (Strawn et al., 2014). Kortom, het lijkt erop dat tweede generatie antidepressiva in vergelijking met placebo behandeling effectiever is in het verminderen van angstsymptomen bij kinderen en adolescenten.

Effectiviteit van SSRI's versus SNRI's

De resultaten van het onderzoek van Dobson et al. (2019) wezen erop dat SSRI's een grotere vermindering van angstsymptomen opleverden dan SNRI's in vergelijking met een placebobehandeling. Bovendien, SSRI's lijken een grotere kans op respons te hebben op de behandeling in vergelijking met SNRI's (Dobson et al, 2019). Bevindingen van Strawn et al. (2018) toonden aan dat SSRI's en SNRI's beide effectief zijn in het verminderen van angstsymptomen bij kinderen en adolescenten met gegeneraliseerde, separatie en/of sociale angststoornissen. Het onderzoek van Reinblatt & Riddle (2007) ondersteunt de resultaten van latere studies (Strawn et al, 2014) (Wang et al, 2017) (Strawn et al, 2018) (Dobson et al, 2019) die aantoonden dat SSRI's en SNRI's beide effectief zijn in de behandeling van angstsymptomen bij kinderen en adolescenten. Kortom, het lijkt erop dat SSRIs en SNRIs beide effectief zijn, maar SSRI's lijkt de beste keuze te zijn voor de vermindering van angstsymptomen.

Veiligheidsmaatregelen bij medicatiegebruik

Bij de farmacologische behandeling van angst bij kinderen en adolescenten is het belangrijk om de veiligheid van de medicatie in overweging te nemen (Swinkels & de Jonghe, 1995). Er zijn verschillende bijwerkingen gevonden in deze umbrella review, van ernstige bijwerkingen tot milde bijwerkingen, die in verband staan met het gebruik van tweede generatie antidepressiva bij jonge patiënten. Om te voorkomen dat deze bijwerkingen optreden, kunnen er verschillende maatregelen worden genomen, zoals het regelmatig

monitoren van het medicatiegebruik, het voorschrijven van lagere doseringen of het voorschrijven van psychotherapie (Walter et al., 2020). Daarnaast is het belangrijk dat artsen en ouders alert blijven over de veiligheid van de behandeling, door bijvoorbeeld regelmatig te controleren of er bijwerkingen optreden en door contact op te nemen met een arts bij vermoedelijke bijwerkingen.

Gevolgen van medicijngebruik: van mild tot ernstig.

Ondanks de bewezen effectiviteit van de nieuwe generatie antidepressiva bij de behandeling van angststoornissen bij kinderen en adolescenten, is het dus ook belangrijk om de veiligheid van deze behandelingen in overweging te nemen. Uit het onderzoek van Strawn et al. (2014) werd er geen verhoogd risico waargenomen voor minder ernstige bijwerkingen zoals misselijkheid en buikpijn in vergelijking met de placebo behandeling. Daarnaast was er ook geen hoger risico op suïcidaliteit waargenomen bij de behandeling van nieuwe generatie antidepressiva in vergelijking met de placebo behandeling. In tegenstelling hiermee liet het onderzoek van Gale & Millichamp (2016) zien dat het gebruik van nieuwe generatie antidepressiva geassocieerd werd met bijwerkingen zoals misselijkheid en buikpijn, in vergelijking met de placebo behandeling.

De resultaten van Dobson et al. (2019) toonden aan dat het gebruik van SSRI's of SNRI's gepaard ging met verschillende bijwerkingen, hoewel deze over het algemeen niet ernstig waren. Het onderzoek liet echter geen significant verschil zien in de kans op ernstige bijwerkingen, zoals suïcidaliteit, tussen de groep die antidepressiva gebruikte en de groep die een placebo kreeg. De resultaten van Reinblatt & Riddle (2007) bevestigden dat het gebruik van SSRI's of SNRI's veilig is voor de behandeling van angstsymptomen bij kinderen en adolescenten, met een lage kans op ernstige bijwerkingen in vergelijking met de placebo behandeling.

De Food and Drug Administration (FDA) hebben een 'black box safety warning' uitgegeven voor het gebruik van antidepressiva. Deze waarschuwing beveelt aan dat artsen en ouders voorzichtig moeten zijn bij het voorschrijven of gebruiken van antidepressiva omdat deze zelfmoordgedachten of zelfmoordgedrag kunnen aanwakkeren. Dit is een waarschuwing die wordt gegeven voor alle antidepressiva, inclusief tweede generatie antidepressiva zoals SSRI's en SNRI's.

De resultaten van de studies die zijn opgenomen in deze umbrella review, zoals de studies van Strawn et al. (2014), Wang et al. (2017) en Strawn et al. (2018), bevestigden geen verhoogd risico op suïcidaal gedrag of gedachten te tonen in vergelijking met placebo-behandelingen. Volgens onderzoek van Strawn et al. (2018) was antidepressiva ook niet geassocieerd met een grotere kans op misselijkheid of buikpijn in vergelijking met de placebo behandeling. Verder was het ook niet geassocieerd met een grotere kans op stopzetting om welke reden dan ook. Kortom, er zijn tegenstrijdige resultaten gevonden over de bijwerkingen van tweedegeneratie antidepressiva bij kinderen en adolescenten met angststoornissen.

De bijwerkingen van SSRI's en SNRI's: een vergelijkend onderzoek

Uit de onderzoeken van Dobson et al. (2019) en Mills & Strawn et al. (2020) blijkt dat het gebruik van SSRI's bij kinderen en adolescenten met angststoornissen geassocieerd is met een grotere waarschijnlijkheid tot stopzetting van de behandeling, in vergelijking met het gebruik van SNRI's. Mills & Strawn et al. (2020) hadden de bijwerkingen van SSRI's en SNRI's bij kinderen en adolescenten met angststoornissen onderzocht. Er was geen verhoogd risico op suïcidaliteit waargenomen tijdens de behandeling van SSRI's en SNRI's. Er zijn wel bijwerkingen waargenomen zoals een droge mond, slaperigheid en rusteloosheid, maar dit was geen significant verschil. Echter, er is te weinig vergelijkend onderzoek gedaan over de verschillen in bijwerkingen in deze umbrella review.

Tabel 1*Effectiviteit en resultaten van studies*

Studie	Design	N-totaal	Diagnostische criteria	Behandeling	Leeftijdsgroep	Effectiviteit
Reinblatt & Riddle, 2007	Systematische review	5 studies 561 participanten	Separatieangststoornis gegeneraliseerde angststoornis en sociale fobie	Sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine	< 18 jaar	Er bestaat sterk bewijs dat medicatie behandelingen angst bij kinderen en adolescenten kunnen verhelpen.
Strawn et al., 2014	Systematische review en meta-analyse	9 studies, 1673 participanten	Gegeneraliseerde, separatie en/of sociale angststoornis.	SSRI en SSNRI's	5 t/m 17	In negen onderzoeken is aangetoond dat antidepressiva (SSRI's/SSNRI's) effectiever zijn dan placebo bij de behandeling van angststoornissen bij kinderen met een matige effectgrootte.
Gale & Millichamp, 2016	Systematische review	18 studies, 2040 participanten	Gegeneraliseerde angststoornis	Sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, venlafaxine	5 t/m 17	Beperkt bewijs van RCT-studies suggereert dat SSRI's effectief kunnen zijn voor gegeneraliseerde angststoornis bij kinderen
Wang et al., 2017	Systematische review en meta-analyse	115 studies, 7719 participanten	Paniekstoornis, sociale angststoornis, specifieke fobie, gegeneraliseerde angststoornis, separatieangststoornis	SSRI en SSNRI	3 t/m 17	SSRI's zijn effectief in het verminderen van angstsymptomen bij kinderen.
Strawn et al., 2018	Meta-analyse	9 studies, 1673 participanten	Gegeneraliseerde angststoornis, separatieangst, sociale angststoornis	SSRI's en SNRI's	7 t/m 17 jaar	Gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken ondersteunen de werkzaamheid van SSRI's en SNRI's.
Dobson et al., 2019	Meta-analyse	20 studies, 2623 participanten	Gegeneraliseerde angststoornis, separatieangst, sociale angststoornis	SSRI's en SNRI's	< 18 jaar	SSRI's bleken superieur te zijn in het verminderen van angst en het vergroten van de kans op respons op de behandeling in vergelijking met placebo. SSRI's hadden een grotere kans op respons op de behandeling in vergelijking met SNRI's.
Mills & Strawn, 2020	Meta-analyse	18 studies, 2631 participanten	Gegeneraliseerde angststoornis, separatieangst, sociale angststoornis	SSRI's en SNRI's	< 18 jaar	N/A

Noot. Karakteristieke gegevens en resultaten over de effectiviteit van studies.

Tabel 2*Veiligheid en resultaten van studies*

Studie	Design	N-totaal	Diagnostische criteria	Behandeling	Leeftijdsgroep	Veiligheid
Reinblatt & Riddle, 2007	Systematische review	5 studies 561 participanten	Separatieangststoornis (SAD), gegeneraliseerde angststoornis (GAD) en sociale fobie (SoP)	Sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine,	< 18 jaar	De resultaten van Reinblatt & Riddle (2007) bevestigden dat het gebruik van SSRI's of SNRI's veilig is.
Strawn et al., 2014	Systematische review en meta-analyse	9 studies, 1673 participanten	Gegeneraliseerde, separatie en/of sociale angststoornis.	SSRI en SSNRI's	5 t/m 17	Geen verhoogd risico op bijwerkingen, zoals misselijkheid, staken of suicidaliteit.
Gale & Millichamp, 2016	Systematische review	18 studies, 2040 participanten	Gegeneraliseerde angststoornis	Sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, venlafaxine	5 t/m 17	SSRI's zijn in verband gebracht met bijwerkingen zoals buikpijn, misselijkheid en toegenomen zelfmoordgedachten.
Wang et al., 2017	Systematische review en meta-analyse	115 studies, 7719 participanten	Paniekstoornis, sociale angststoornis, specifieke fobie, gegeneraliseerde angststoornis, separatieangststoornis	SSRI en SSNRI	3 t/m 17	Bijwerkingen kwamen vaak voor bij de medicijnen, maar studies waren te klein of te kort om suicidaliteit met SSRI's of SNRI's te beoordelen
Strawn et al., 2018	Meta-analyse	9 studies, 1673 participanten	Gegeneraliseerde angststoornis, separatieangst, sociale angststoornis	SSRI's en SNRI's	7 t/m 17 jaar	Medicatie niet geassocieerd met een grotere kans op misselijkheid of buikpijn in vergelijking met de placebo behandeling. Verder was het ook niet geassocieerd met een grotere kans op stopzetting om welke reden dan ook.
Dobson et al., 2019	Meta-analyse	20 studies, 2623 participanten	Gegeneraliseerde angststoornis, separatieangst, sociale angststoornis	SSRI's en SNRI's	< 18 jaar	Stopzetting door de behandeling optredende suicidaliteit varieerden tussen medicijnen, maar niet tussen medicatieklassen.
Mills & Strawn, 2020	Meta-analyse	18 studies, 2631 participanten	Gegeneraliseerde angststoornis, separatieangst, sociale angststoornis	SSRI's en SNRI's	< 18 jaar	Vergeleken met placebo werden SSRI's geassocieerd met een grotere kans op stopzetting. Noch SSRI's noch SNRI's werden in verband gebracht met suicidaliteit tijdens de behandeling.

Noot. Karakteristieke gegevens en resultaten over de veiligheid van studies.

Discussie

Het doel van deze umbrella review was om meer inzicht te krijgen over de werkzaamheid en veiligheid van tweede generatie antidepressiva bij kinderen en adolescenten. De bevindingen van de meeste onderzoeken in deze umbrella review suggereren dat het gebruik van tweede generatie antidepressiva effectief kan bijdragen aan het verminderen van angstsymptomen bij kinderen en adolescenten (Strawn et al, 2014) (Wang et al, 2017) (Strawn et al, 2018) (Reinblatt & Riddle, 2007) (Dobson et al, 2019). Deze resultaten komen overeen met de stelling dat serotonine een cruciale rol speelt in het reguleren van stemming en angstgevoelens. Er was geen overtuigend bewijs gevonden dat het gebruik van tweede generatie antidepressiva in de kindertijd of adolescentie gepaard gaat met verhoogde risico's op suicidaliteit, omdat er tegenstrijdige bevindingen zijn gevonden. De resultaten wezen erop dat het gebruik van tweede generatie antidepressiva gepaard ging met verschillende bijwerkingen zoals buikpijn en misselijkheid. Kortom, er zijn aanwijzingen gevonden dat tweede generatie antidepressiva effectief kunnen zijn bij de behandeling van angststoornissen bij jonge patiënten, maar er zijn ook bezorgdheden over mogelijke bijwerkingen en risico's op lange termijn.

Echter, er is onvoldoende bewijs om aan te tonen dat medicatiebehandeling op de lange termijn duidelijke voordelen biedt in vergelijking met de nadelen (Roest et al., 2022). Toekomstig onderzoek is nodig om de veiligheid van farmacologische behandeling bij kinderen en adolescenten met angststoornissen op lange termijn nauwkeuriger te bestuderen.

Onzekerheden over de veiligheid van antidepressiva bij kinderen en adolescenten: noodzaak voor verder onderzoek

Er zijn dus onzekerheden over de veiligheid van antidepressiva bij kinderen en adolescenten vanwege tegenstrijdige resultaten die zijn gevonden. Sommige studies hebben aangetoond dat het gebruik van tweede generatie antidepressiva gepaard gaat met een

verhoogd risico op suïcidaliteit en andere nadelige effecten bij kinderen en adolescenten (Gale & Millichamp, 2016), terwijl andere studies geen significant bewijs hebben gevonden (Strawn et al, 2014). Deze tegenstrijdige bevindingen kunnen worden veroorzaakt door verschillen in de populatie, dosering, duur van behandeling of het type medicatie dat werd bestudeerd. Er is noodzaak voor verder onderzoek om de veiligheid van tweede generatie antidepressiva bij kinderen en adolescenten grondiger te bestuderen, en om het effect ervan op deze groep beter te begrijpen. Voor verdere studies kan er gekeken worden naar welk type antidepressiva, en in welke doseringen deze worden voorgeschreven aan jonge patiënten. Bovendien, is het belangrijk om te onderzoeken hoe de medicatie invloed heeft op de verschillende ontwikkelingsfasen van kinderen en adolescenten, omdat deze kan variëren per leeftijdsgroep. Er is een gebrek aan langetermijnonderzoek over het behandelen van psychische aandoeningen bij kinderen en adolescenten in de wetenschappelijke literatuur, waardoor dit een essentieel onderwerp is voor toekomstig onderzoek (Roest et al., 2022). Het zou ook nuttig zijn om te onderzoeken of er verschillen zijn in de risico's en effectiviteit van het gebruik van antidepressiva bij specifieke angststoornissen.

Het zou ook waardevol zijn om verder te onderzoeken of de combinatie van tweede generatie antidepressiva en psychotherapie een grotere efficiëntie heeft dan alleen farmacotherapie. Bovendien is het belangrijk om de ervaringen van kinderen en adolescenten en hun ouders/verzorgers in vervolgonderzoek te betrekken, om hun visie op de behandeling te verkrijgen.

De kracht van de umbrella review: een analyse van de sterkte punten van de huidige onderzoeksliteratuur

Deze umbrella review heeft een aantal krachtige aspecten die erkend moeten worden. Een van de belangrijkste voordelen is dat het een breed scala aan studies omvat in vergelijking met systematische reviews en meta-analyses, dit maakt het beoordelen van de

effectiviteit en veiligheid van tweede generatie antidepressiva bij kinderen en adolescenten met angststoornissen eenvoudiger (Aromataris et al., 2015). Bovendien, heeft deze umbrella review een grote hoeveelheid studies geïncludeerd, uit verschillende landen.

De methodologie van deze umbrella review is zorgvuldig uitgevoerd, en er is grondig gezocht in twee databases, alleen studies die voldeden aan de inclusiecriteria werden opgenomen. Een umbrella review kan een breder scala van studies samenbrengen, waardoor er een groter aantal patiënten en bevolkingsgroepen onderzocht kunnen worden. Dit kan helpen bij het identificeren van waar meer onderzoek nodig is, door gaten in de huidige kennis te onthullen en bij het vergelijken van de resultaten van verschillende studies (Aromataris et al., 2015). Een ander voordeel van deze umbrella review is dat het een samenvatting geeft van de huidige kennis over het onderwerp, waardoor het kan helpen bij het nemen van wetenschappelijk onderbouwde beslissingen over de behandeling van angststoornissen bij kinderen en adolescenten.

Het is een voordeel om jonge mensen te onderzoeken in verband met het gebruik van antidepressiva omdat kinderen en adolescenten een specifieke groep patiënten zijn met unieke eisen en overwegingen. Er kunnen bijvoorbeeld verschillen zijn in hoe de medicatie wordt geabsorbeerd, verwerkt en uitgescheiden in vergelijking met volwassenen. Ook kan het gebruik van tweede generatie antidepressiva bij jonge patiënten gepaard gaan met specifieke risico's en bijwerkingen die niet bij volwassenen voorkomen. Daarom is het van essentieel belang om specifiek te onderzoeken hoe deze medicatie werkt.

Beperkingen en toekomstig richtingen

Deze umbrella review heeft ook beperkingen die in acht moeten worden genomen. De studies die zijn opgenomen in deze umbrella review zijn beperkt tot de zoektermen en criteria die zijn gebruikt. Hierdoor kan er selectiebias zijn ontstaan, aangezien er mogelijk onderzoeken zijn die niet zijn opgenomen, maar wel aan de criteria hadden voldaan (Belbasis,

2022). Bovendien, is er bij een aantal reviews geen toegang verleend, ook dit kan leiden tot selectiebias. De beperkingen van deze review kunnen ertoe leiden dat er studies over het hoofd worden gezien die belangrijke informatie kunnen bieden over de veiligheid en effectiviteit van tweede generatie antidepressiva bij kinderen en adolescenten met angststoornissen.

Er kan ook een vorm van publicatiebias zijn, waarbij studies met negatieve of onduidelijke resultaten niet zijn opgenomen, wat kan leiden tot onjuiste conclusies (Belbasis et al., 2022). Er is geen evaluatie van de kwaliteit van de geïncludeerde reviews gedaan via AMSTAR-2, dit kan invloed hebben gehad op de betrouwbaarheid van de conclusies (Shea et al., 2017). Toekomstig onderzoek kan de kwaliteit van de reviews bepalen door middel van AMSTAR-2 (Shea et al., 2017).

Ondanks de onderzoeksstrategie van deze umbrella review, is er een risico op bias in de resultaten door overlappende data (Belbasis, 2022). Er is een mogelijkheid dat dezelfde primaire studies zijn opgenomen in meerdere reviews. Vervolgonderzoek is noodzakelijk om rekening te houden met deze overlappende gegevens, met als doel de betrouwbaarheid van de resultaten te verbeteren. Het is moeilijk om juiste conclusies te trekken uit de resultaten van de verschillende reviews, aangezien er tegenstrijdige resultaten zijn gevonden. Het is daarom belangrijk om te bekijken of de onderzoeksvragen van de opgenomen studies gelijk zijn, en het is van belang om de kwaliteit tussen de systematische reviews te vergelijken. Aanvullend onderzoek is nodig om een volledig beeld van de resultaten te krijgen, waarbij de kwaliteit van de reviews wordt beoordeeld en de onderzoeksvragen van de primaire onderzoeken worden bekeken.

Een ander potentieel probleem is dat de omvang van deze umbrella review mogelijk te algemeen is. Deze umbrella review bespreekt verschillende angststoornissen die in de geïncludeerde reviews zijn behandeld, dus het moet in overweging worden genomen dat niet

alle angststoornissen zoals beschreven in de DSM-5 zijn behandeld. Daarnaast moet er rekening gehouden worden met de onduidelijkheid van de diagnose van angststoornissen, de opgenomen reviews beschrijven niet altijd of de angststoornissen zijn gediagnosticeerd volgens de DSM-5 criteria. Bovendien is er in deze umbrella review geen gericht onderzoek gedaan naar de effecten en veiligheid van tweede generatie antidepressiva bij kinderen en adolescenten op de korte termijn.

Deze umbrella review is ook beperkt in de tijdsperiode waarover de studies zijn uitgevoerd, dit kan leiden tot selectiebias, aangezien er misschien meer recente onderzoeken zijn die niet zijn opgenomen maar wel aan de criteria hadden voldaan (Belbasis et al., 2022). Bovendien kan de veroudering van sommige studies leiden tot vertekening in de resultaten, aangezien de diagnostische criteria, behandelingsmethoden en medicijnen sindsdien mogelijk zijn veranderd. Dit maakt het belangrijk om verder onderzoek te doen dat rekening houdt met deze factoren, en recentere onderzoeken opneemt. De primaire onderzoeken die in deze umbrella review zijn opgenomen, zijn voornamelijk uitgevoerd in klinische settingen uit de westerse populatie. Hierdoor is het mogelijk dat er selectiebias is opgetreden bij het opnemen van reviews die alleen in de Engelse taal zijn gepubliceerd. Daarnaast kan het generaliseren van de resultaten naar niet-westerse landen moeilijk zijn, omdat er verschillende percepties kunnen zijn over angst in niet-westerse culturen. Daarom is het noodzakelijk dat aanvullend onderzoek wordt uitgevoerd dat rekening houdt met deze variabelen.

Theoretische en praktische implicaties

Deze umbrella review heeft belangrijke theoretische en praktische implicaties. Deze umbrella review ondersteunt het idee uit eerdere onderzoeken dat het gebruik van tweede generatie antidepressiva bij kinderen en adolescenten met angst effectief kan zijn (Bandelow, 2020). Echter, is er meer onderzoek nodig over de veiligheid van farmacologische behandelingen bij kinderen en adolescenten met angststoornissen. De behandeling van angst

bij jonge patiënten is een urgente aangelegenheid omdat jonge mensen kwetsbaarder zijn voor het ontwikkelen van ernstige psychische aandoeningen (Varma et al., 2021). Als deze aandoeningen niet vroeg worden opgespoord en behandeld, kunnen ze een negatieve invloed hebben op het leven van de patiënt, waaronder het verminderde functioneren op school of in sociale situaties (Pistoia, 2022). Daarom is het van belang dat effectieve behandelingsmethoden voor angst bij jonge patiënten worden ontwikkeld en toegepast, zodat het psychische welzijn van jonge mensen wordt beschermd. Het is belangrijk om de juiste richtlijnen te volgen bij het gebruik van antidepressiva in de praktijk, zodat artsen en gezondheidswerkers de best mogelijke beslissingen kunnen nemen voor de behandeling van hun patiënten. Deze umbrella review draagt bij aan de verbetering van besluitvorming door een overzicht te bieden van de huidige stand van zaken op het gebied van tweede generatie antidepressiva. Hierdoor kunnen artsen, gezondheidswerkers en patiënten beter geïnformeerd zijn over de effectiviteit en veiligheid van deze behandelingen, wat hen helpt om betere beslissingen te nemen. Deze umbrella review levert een bijdrage aan de theorievorming door het bieden van nieuwe inzichten en conclusies over tweede generatie antidepressiva en angst, die gebaseerd zijn op bestaande onderzoeken.

Er zijn veel verschillende soorten therapieën die worden gebruikt bij het behandelen van angstproblemen bij kinderen en adolescenten. Een mogelijke behandelingsoptie is cognitieve gedragstherapie (CBT), die helpt bij het veranderen van de gedachten en gedragingen die angst veroorzaken, en psychoanalyse, die helpt bij het begrijpen van de oorsprong van de angst (James et al., 2015). Hoewel medicatie niet het meest voorkomende behandelingsplan is, kan tweede generatie antidepressiva worden voorgeschreven om de symptomen van angst te verminderen bij kinderen en adolescenten (Garakani, 2020). Daarnaast is het verbeteren van preventieve interventies bij kinderen en adolescenten met angststoornissen van grote waarde voor de mentale gezondheid en

maatschappelijke participatie van deze populatie (Colizzi et al., 2020). Bovendien is het verbeteren van preventieve interventies ook goed voor het verminderen van zorgkosten in de maatschappij (Colizzi et al., 2020).

Conclusies

Er is aangetoond dat tweede generatie antidepressiva effectief zijn voor kinderen en adolescenten met angststoornissen, maar er zijn ook verschillende bijwerkingen waargenomen. Het is cruciaal om te benadrukken dat de beslissing om een antidepressivum voor te schrijven aan een kind of adolescent, een grondig overwogen beslissing vereist van de arts en andere gezondheidswerkers.

Referentias

- Aromataris, E., Fernandez, R., Godfrey, C. M., Holly, C., Khalil, H., & Tungpunkom, P. (2015). Summarizing systematic reviews. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 13(3), 132–140. <https://doi.org/10.1097/xeb.0000000000000055>
- Bandelow, B. (2020). Current and Novel Psychopharmacological Drugs for Anxiety Disorders. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 347–365. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_19
- Belbasis, L., Bellou, V., & Ioannidis, J. P. A. (2022). Conducting umbrella reviews. *BMJ Medicine*, 1(1), e000071. <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2021-000071>
- Colizzi, M., Lasalvia, A., & Ruggeri, M. (2020). Prevention and early intervention in youth mental health: is it time for a multidisciplinary and trans-diagnostic model for care? *International Journal of Mental Health Systems*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13033-020-00356-9>
- Dobson ET, Bloch MH, Strawn JR. Efficacy and Tolerability of Pharmacotherapy for Pediatric Anxiety Disorders: A Network Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2019 Jan 29;80(1):17r12064. doi: 10.4088/JCP.17r12064. PMID: 30753760.
- Gale CK, Millichamp J. Generalised anxiety disorder in children and adolescents. *BMJ Clin Evid*. 2016 Jan 13;2016:1002. PMID: 26763675; PMCID: PMC4711893.
- Giacobbe, P., & Flint, A. (2018). Diagnosis and Management of Anxiety Disorders. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 24(3), 893–919. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000607>
- Garakani, A., Murrugh, J. W., Freire, R. C., Thom, R. P., Larkin, K., Buono, F. D., & Iosifescu, D. V. (2020). Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.595584>

- James, A. C., James, G., Cowdrey, F. A., Soler, A., & Choke, A. (2015). Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(11).
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd004690.pub4>
- McKenzie, J. E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*, n160.
<https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
- Meherali, S., Punjani, N., Louie-Poon, S., Abdul Rahim, K., Das, J. K., Salam, R. A., & Lassi, Z. S. (2021). Mental Health of Children and Adolescents Amidst COVID-19 and Past Pandemics: A Rapid Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(7), 3432.
<https://doi.org/10.3390/ijerph18073432>
- Mills JA, Strawn JR. Antidepressant Tolerability in Pediatric Anxiety and Obsessive-Compulsive Disorders: A Bayesian Hierarchical Modeling Meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020 Nov;59(11):1240-1251. doi: 10.1016/j.jaac.2019.10.013. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31682918; PMCID: PMC8028746.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. PMID: 33782057; PMCID: PMC8005924.

Pistoia, C. N. J. D. (2022, 30 maart). *Can Anxiety Go Away on Its Own?* Psych Central.

<https://psychcentral.com/anxiety/mistakes-so-many-of-us-make-when-navigating-anxiety>

Reinblatt SP, Riddle MA. The pharmacological management of childhood anxiety disorders: a review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 Mar;191(1):67-86.

doi:10.1007/s00213-006-0644-4. Epub 2007 Jan 5. PMID: 17205317.

Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, j4008.

<https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>

Stefánsdóttir, R. H., Ivarsson, T., & Skarphedinsson, G. (2022). Efficacy and safety of serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI) for children and adolescents with anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Nordic Journal of Psychiatry*, 1–10.

<https://doi.org/10.1080/08039488.2022.2075460>

Strawn JR, Geracioti L, Rajdev N, Clemenza K, Levine A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Jul;19(10):1057-1070. doi:

10.1080/14656566.2018.1491966. PMID: 30056792; PMCID: PMC6340395.

10.1080/14656566.2018.1491966. PMID: 30056792; PMCID: PMC6340395.

Strawn JR, Welge JA, Wehry AM, Keeshin B, Rynn MA. Efficacy and tolerability of antidepressants in pediatric anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis *Depress Anxiety*. 2015 Mar;32(3):149-57. doi: 10.1002/da.22329. Epub 2014 Nov 28
PMID: 25449861; PMCID: PMC4514767.

- Swinkels, J. A., & de Jonghe, F. (1995). Safety of antidepressants. *International Clinical Psychopharmacology*, 9, 19–26. <https://doi.org/10.1097/00004850-199501004-00003>
- Varma, P., Junge, M., Meaklim, H., & Jackson, M. L. (2021). Younger people are more vulnerable to stress, anxiety and depression during COVID-19 pandemic: A global cross-sectional survey. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 109, 110236. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110236>
- Wang Z, Whiteside SPH, Sim L, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Cognitive Behavioral Therapy and Pharmacotherapy for Childhood Anxiety Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2017;171(11):1049–1056. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.3036
- Wehry, A. M., Beesdo-Baum, K., Hennelly, M. M., Connolly, S. D., & Strawn, J. R. (2015). Assessment and Treatment of Anxiety Disorders in Children and Adolescents. *Current Psychiatry Reports*, 17(7). <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0591-z>