

Kombination von Psycho- und Pharmakotherapie bei Angststörungen: Gibt es additive Effekte?

Forschungsstand und Praxisempfehlungen

Michael Rufer

Die Kombination von Psycho- und Pharmakotherapie ist, unter Berücksichtigung des Langzeitverlaufes, bei Angststörungen wirksamer als rein medikamentöse Behandlungen. Hingegen findet sich in kontrollierten Studien keine generelle Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen Psychotherapie. In der klinischen Praxis können dennoch verschiedene Faktoren für eine Medikation zusätzlich zur Psychotherapie sprechen, insbesondere eine massive Angstsymptomatik, schwere komorbide Depressionen und die Patientenpräferenz.

Angststörungen können mit Psychotherapie, Pharmakotherapie (PhT) oder einer Kombination aus beiden effektiv behandelt werden. Die auf theoretischen Überlegungen oder auch auf Vorurteilen und Konkurrenz zwischen Pharmako- und Psychotherapeuten beruhende traditionelle Auffassung einer Unvereinbarkeit der gleichzeitigen Anwendung beider Verfahren kann heute als überwunden gelten. Im Zeitalter der evidenzbasierten Medizin wird die Diskussion über die Vor- und Nachteile einer Kombinationsbehandlung erfreulicherweise sachlicher geführt.

Dieser Artikel ist in zwei Hauptteile untergliedert:

- Der erste Teil beschäftigt sich mit den Ergebnissen vergleichender empirischer Studien zu Effekten einer

Kombination von Psycho- und Pharmakotherapie im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie. Darüber hinaus wird ein kurzer Überblick über die Ergebnisse der bis heute publizierten Metaanalysen zu diesem Thema gegeben.

- Im zweiten Teil wird unter ergänzender Berücksichtigung praxisrelevanter naturalistischer Studien und klinischer Erfahrungen das Vorgehen in der klinischen Praxis diskutiert, und es werden Empfehlungen für den klinischen Alltag gegeben.

Bezüglich der Psychotherapieverfahren beschränken sich die Ausführungen überwiegend auf die (kognitive) Verhaltenstherapie (KVT), da diese aufgrund der aktuellen Datenlage als erste Wahl bei Angststörungen gilt und weil andere Psychotherapieverfahren kaum mit empirischen Vergleichsstudien bezüglich der Effekte einer Kombination mit PhT untersucht wurden: So fanden die Autoren einer aktuellen Übersichtsarbeit (4) zur Kombinationstherapie bei Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie insgesamt 23 methodisch akzeptable, randomisierte Vergleichsuntersuchungen, 22 davon zur KVT und nur eine zur psychodynamischen Psychotherapie.

Ergebnisse empirischer Studien

Panikstörungen und Agoraphobien

Die KVT führt als alleinige Therapie bei 60 bis 80 Prozent der Patienten mit Agoraphobien und/oder Panikstörungen zu guten unmittelbaren und auch langfristigen Behandlungsergebnissen, wie eine grosse Zahl von Prä-post- und Follow-up-Studien zeigen (11). Ähnliche Erfolgsquoten können für die kurzfristigen Behandlungsergebnisse mit vielen Antidepressiva erzielt werden. Allerdings besteht nach dem Absetzen einer rein medikamentösen Behandlung eine hohe Rückfallquote von bis zu 80 Prozent, und selbst bei fortgesetzter Medikation scheint es bei bis zu 50 Prozent der ursprünglich erfolgreich behandelten Patienten innerhalb von zwei Jahren zu Rückfällen zu kommen (15). Ebenfalls nur kurzfristig, für die Zeit der Behandlung, sind Benzodiazepine wirksam, wobei diese unter anderem wegen des Suchtpotenzials sehr problematisch sind. Hinzu kommt, dass Benzodiazepine – im Unterschied zu Antidepressiva – einen inhibitorischen Effekt auf verhaltenstherapeutische Expositionen

haben (z.B. [15]). Bezüglich der Erfolgsquoten beider Therapieformen, der KVT und der PhT, darf nicht darüber hinweggesehen werden, dass etwa 25 Prozent der als Therapie-Responder klassifizierten Patienten nur partiell ansprechen und trotz deutlicher Symptomreduktion weiterhin pathologische Ängste behalten, welche die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können (9).

Angesichts dieser Daten wären additive Effekte einer Kombination von Psycho- und Pharmakotherapie sehr wünschenswert. Allerdings sind die Ergebnisse kontrollierter Studien hierzu insgesamt enttäuschend: Nur etwa die Hälfte aller Untersuchungen zeigte am Ende der Behandlung eine Überlegenheit der Kombination von KVT und PhT im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie, während sich in den anderen Studien keine Überlegenheit der Kombination fand (z.B. [2]). Eine kürzlich publizierte Metaanalyse der Resultate von 124 Studien brachte keine signifikanten Unterschiede zwischen den unmittelbaren (prä-post) Ergebnissen alleiniger KVT im Vergleich zur Kombinationstherapie (6). Frühere Metaanalysen hatten widersprüchliche Resultate berichtet, nur in zwei der vier Analysen zeigte sich eine kurzfristige Überlegenheit der Kombinationstherapie (ausführliche Diskussion in [7]). Die Autoren einer ganz aktuellen systematischen Auswertung von 23 randomisierten Vergleichen zur Kombinationstherapie, die insgesamt 1709 Patienten mit Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie einschlossen, kommen dementsprechend auch zu folgender Beurteilung (4):

- Die rein medikamentöse Behandlung ist nicht erste Wahl bei Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie, da sie der Kombination von Psycho- und Pharmakotherapie unterlegen ist.
- Behandlungen erster Wahl sind hingegen entweder die alleinige qualifizierte Psychotherapie oder eine Kombination von dieser mit Psychopharmaka.
- Die Entscheidung zwischen diesen beiden Behandlungen der ersten Wahl ist massgeblich von den Präferenzen und Grundeinstellungen des Patienten abhängig, wobei ökonomische Gesichtspunkte für die alleinige Psychotherapie sprechen.

In Bezug auf die besonders praxisrelevanten Langzeiteffekte über die Zeit der Behandlung hinaus kommen mehrere Untersuchungen zu recht einheitlichen Resultaten (Übersicht über die Studien in [4, 9]):

1. Alleinige KVT versus KVT plus Antidepressiva

Die publizierten Studien zeigen übereinstimmend, dass langfristig keine Unterschiede zwischen einer alleinigen kognitiv-verhaltenstherapeutischen Behandlung und der Kombination mit einem Antidepressivum bestehen.

2. Alleinige Medikation versus KVT plus Antidepressiva

Die (allerdings noch unzureichende) aktuelle Datenlage spricht dafür, dass die hohen Rückfallraten nach dem Absetzen rein medikamentöser Behandlungen durch eine

zusätzliche KVT gesenkt werden können.

Darüber hinaus belegen mehrere Untersuchungen, dass bei Nichtansprechen der Patienten auf eines der beiden Therapieverfahren die zusätzliche Behandlung mit dem jeweils anderen Verfahren bei einem Teil der bis dahin «therapieresistenten» Patienten Erfolge bringt (3, 5).

Soziale Phobien

Wie bei den Agoraphobien und/oder Panikstörungen ist auch für die sozialen Phobien eine gute kurz- und langfristige Wirkung der KVT vielfach nachgewiesen worden (10). Die PhT mit geeigneten Antidepressiva ist kurzfristig etwa vergleichbar wirksam, allerdings mit hohen Rückfallraten nach Absetzen einer alleinigen Medikation (14). Benzodiazepine sind, wie oben begründet, nicht zu empfehlen.

In Bezug auf die Kombinationstherapie kommt eine grosse, randomisiert doppelblinde, plazebokontrollierte Studie mit 295 Patienten mit sozialen Phobien zu dem Ergebnis, dass die 14-wöchige Kombinationsbehandlung mit KVT plus Fluoxetin keinen Vorteil im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie hatte. Auch in anderen kontrollierten Vergleichsstudien fanden sich entweder keine Unterschiede der Ergebnisse von alleiniger KVT und der Kombination mit Psychopharmaka oder sogar eine Überlegenheit der alleinigen KVT im Vergleich zur Kombination (Übersicht in [9]).

Generalisierte Angststörungen

Sowohl die KVT (kurz- und langfristig) (10) als auch die PhT (für den Zeitraum der Behandlung) sind wirksam (12), aber insgesamt etwas weniger Erfolg versprechend als bei den anderen Angststörungen. Benzodiazepine sind, abgesehen vom erwähnten Suchtpotenzial, auch wegen der fehlenden Wirkung auf die bei generalisierten Angststörungen besonders häufigen komorbiden Depressionen nicht zu empfehlen.

Die Kombinationstherapie im Vergleich zu Monotherapien ist bisher bei den generalisierten Angststörungen nicht ausreichend untersucht worden (9, 12), sodass aktuell keine evidenzbasierte Aussage über eventuelle additive Effekte möglich ist.

Spezifische Phobien

Eine PhT wegen einer spezifischen Phobie ist in der Regel nicht indiziert. Selbst in schweren Fällen mit extremer Vermeidung ist die alleinige KVT die Behandlung erster Wahl (9).

Empfehlungen für die klinische Praxis

Für Praxisempfehlungen sind neben kontrollierten empirischen Studien auch naturalistische Untersuchungen und klinische Erfahrungen zu berücksichtigen. Ein in

Tabelle 1:

Stufenmodell zur Indikation einer Kombination aus KVT und PhT entsprechend unterschiedlichen Ausprägungen von Angststörungen

Schweregrad der Angststörung	Art der Therapie
Leicht	<ul style="list-style-type: none"> ■ Selbsthilfeleratur* ■ Professionelle Beratung wenn kein Erfolg: <ul style="list-style-type: none"> ■ Kurzzeit-KVT (bis ca. 25 Sitzungen), symptomorientiert, evtl. im Gruppensetting**, ***
Mittelgradig	<ul style="list-style-type: none"> ■ Selbsthilfeleratur* ■ Kurzzeit-KVT (bis ca. 25 Sitzungen), symptomorientiert, evtl. im Gruppensetting**, *** wenn kein Erfolg oder lange Wartezeit auf KVT: <ul style="list-style-type: none"> ■ zusätzlich vorübergehend geeignetes Antidepressivum
Schwer	<ul style="list-style-type: none"> ■ Selbsthilfeleratur* ■ Langzeit-KVT (40–60 Sitzungen), multimodal, Einzelsetting evtl. plus Gruppe**, *** wenn die Ängste die KVT stark einschränken oder wenn Erfolg ausbleibt: <ul style="list-style-type: none"> ■ zusätzlich vorübergehend Antidepressivum

*z.B. [8]; **z.B. [1]; ***vgl. dazu den Beitrag von Carraro/Delsignore im diesem Heft

KVT = (kognitive) Verhaltenstherapie, PhT = Pharmakotherapie

der Praxis sehr relevanter Einflussfaktor ist das Vorliegen von komorbiden psychischen oder somatischen Störungen. So besteht bei Angststörungen unter anderem eine hohe Komorbidität mit Depressionen, Suchterkrankungen und auch zwischen den verschiedenen Angststörungen. Das Vorliegen schwerer komorbider Störungen sowie eine sehr schwere Angstsymptomatik (Tabelle 1) können für eine Kombinationstherapie sprechen, wenn Belastbarkeit, Motivation und/oder Risikobereitschaft für eine aktive Bewältigung der Angstsymptomatik im Rahmen einer alleinigen KVT nicht ausreichen. Solche Patienten lehnen eine KVT auch nicht selten ab, da sie sich damit überfordert fühlen. Erst durch eine Reduktion der Ängste mithilfe eines Antidepressivums kann in diesen Fällen die notwendige psychotherapeutische Behandlung ermöglicht werden.

Darüber hinaus spielt die *Motivationslage* der Patienten in der Praxis eine wichtige Rolle für die Auswahl einer Monotherapie oder Kombinationstherapie. Wenn sich ein Patient nach ausführlichen Informationen über psycho- und pharmakotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten für eine alleinige antidepressive Medikation entscheidet, wird es häufig günstig sein, eine solche erst einmal zu beginnen und im Verlauf während der therapeutischen Kontakte sukzessive seine Motivation für eine aktive Bewältigung der Ängste zu fördern. Hierfür sind auch Selbsthilfe-Literaturempfehlungen nützlich (z.B. [8]), mit deren Hilfe sich der Patient mit Bewältigungsmöglichkeiten und Hintergrundfaktoren auseinandersetzen kann. Evtuell wird er dann, sofern notwendig, zu einem späteren Zeitpunkt für eine KVT motiviert werden können. Dieses pragmatische Vorgehen bezüg-

lich einer Medikation gilt aufgrund des Suchtpotenzials ausdrücklich nicht für Benzodiazepine. Bei ausgeprägter Unruhe und Panik («Angst-Notfall») können aber auch Benzodiazepine notwendig sein, wenn beruhigende Gespräche keine Besserung bringen. Diese sollten aber nur in niedriger Dosierung für eine sehr begrenzte Zeit (wenige Tage, maximal 3-4 Wochen) eingesetzt werden. In Einzelfällen kann ein Benzodiazepin eine Art «Amulettfunktion» für Patienten haben, indem die Tablette «zur Sicherheit» mitgenommen, aber nicht oder nur sehr selten eingenommen wird. In der Regel gelingt es, den Patienten, diese Sicherheitsmassnahme aufzugeben, wenn sie aktive Angstbewältigungsstrategien gelernt haben.

Diese und weitere praxisbezogene Indikationen für eine Kombination von Psycho- und Pharmakotherapie sind in Tabelle 2 schematisch dargestellt. Eine solche tabellarische Zusammenfassung einer so komplexen Materie bedeutet unvermeidlich eine grobe Vereinfachung; sie soll dementsprechend nur der Orientierung dienen. Grundsätzlich ist die Entscheidung für oder gegen eine Kombinationstherapie im Einzelfall individuell zu prüfen, auf Basis der empirischen Befunde, klinischen Erfahrungen und der Patientenmeinung.

Wenn unter Berücksichtigung dieser Aspekte die Indikation für eine PhT zusätzlich zur KVT besteht, muss darauf geachtet werden, dass die Medikation nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen führt. Als vorteilhaft hat sich in der Praxis diesbezüglich eine *nebenwirkungsgeleitete Auswahl* des Antidepressivums mit intensivem Einbezug der Patientenmeinung erwiesen: die verschiedenen häufigsten Nebenwirkungen der für die Behandlung der

Tabelle 2:

Indikationen für die Kombination von KVT und PhT bei Angststörungen (modifiziert nach [9])

Indikation für Kombination von KVT und PhT	Therapeutisches Vorgehen
Schwere Angstsymptomatik, durch die eine alleinige KVT behindert wird (z.B. zu geringe Risikobereitschaft)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Parallel oder einige Wochen vor der KVT Behandlung mit geeignetem Antidepressivum, Absetzen möglichst noch während der KVT bei entsprechendem Therapieerfolg
Komorbidität (insbesondere Depression)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Indikation abhängig von der Ausprägung der komorbiden Störung; bspw. häufige Indikation einer zumindest vorübergehenden antidepressiven Medikation zusätzlich zur KVT bei mittlerer bis schwerer Depression
Wartezeit auf eine KVT	<ul style="list-style-type: none"> ■ Überbrückung der Wartezeit bei schwerer Angstsymptomatik mit geeignetem Antidepressivum, stufenweises Absetzen dann zu Beginn der KVT
Fehlende Motivation des informierten Patienten für eine KVT	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alleinige Medikation mit geeignetem Antidepressivum; parallel Planung einer KVT <p>falls dennoch keine Motivation für KVT</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Vorerst alleinige PhT, im Verlauf Motivation für aktive Bewältigungsstrategien fördern ■ Bei Absetzen der Medikation zusätzlich KVT oder zumindest verhaltenstherapeutisch orientierte Basisinformationen vermitteln inkl. Selbsthilfeleratur
Vorbestehende PhT bei Beginn einer KVT	<ul style="list-style-type: none"> ■ Stufenweises Absetzen der PhT im Rahmen der KVT, sofern keine weitere Indikation für Kombinationstherapie besteht
Misserfolg einer KVT	<ul style="list-style-type: none"> ■ Zuerst sollte das verhaltenstherapeutische Vorgehen selbst überprüft und ggf. modifiziert und/oder intensiviert werden ■ Wenn sich dennoch kein Erfolg einstellt: Zusätzliche Behandlung mit einem geeigneten Antidepressivum ■ Ein Wiederabsetzen der Medikation dann erst bei positiv veränderter (Belastungs-) Situation und erlernten Kompetenzen bei der Angstbewältigung
Leichte Symptomatik seit kurzem, mit identifizierbarem und zeitbegrenztem Auslöser (z.B. bevorstehende Prüfungen)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kurzfristig verhaltenstherapeutisch orientierte Basisinformationen, Selbsthilfebücher und evtl. vorübergehend ein Antidepressivum, um so eine Symptomreduktion bis zur Veränderung der Auslösesituation zu ermöglichen <p>falls kein Erfolg bzw. keine Veränderung</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ KVT, stufenweises Absetzen eines evtl. Antidepressivums bei ersten Erfolgen der KVT
Schwere Angstsymptomatik mit starker Unruhe («Angst-Notfall»)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Wenn nicht zu vermeiden: kurzzeitig (Tage bis max. 3–4 Wochen) niedrig dosiertes Benzodiazepin ■ Falls weitere Gründe für eine Kombinationstherapie vorliegen: gleichzeitiger Beginn mit geeignetem Antidepressivum

KVT = (kognitive) Verhaltenstherapie, PhT = Pharmakotherapie

jeweiligen Angststörung zugelassenen Antidepressiva werden mit dem Patienten besprochen, sodass er selbst entscheiden kann, welche der potenziellen Nebenwirkungen er am ehesten tolerieren würde. Dies kann sowohl die Entscheidung zwischen trizyklischen Antidepressiva und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) beziehungsweise Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) beeinflussen als auch zwischen den einzelnen SSRI/SNRI, die unterschiedliche Nebenwirkungsprofile besitzen. Da sich

Patienten mit Panikstörungen, aber zum Teil auch mit anderen Angststörungen, häufig bezüglich somatischer Sensationen sehr genau beobachten und unter Umständen schon leichte Nebenwirkungen als gefährlich bewerten (was zum Therapieabbruch führen kann), hat sich eine *Aufdosierung in kleinen Schritten* bewährt. Die Patienten sollten dann, wenn gewünscht (wenige lassen lieber den Arzt «verordnen», um selbst keine Verantwortung übernehmen zu müssen), *viel eigenständige Kontrolle* über den Zeitpunkt der Dosiserhöhung bekommen. Dies

gilt auch für den Zeitpunkt der Einnahme im Tagesverlauf. Beispielsweise werden SSRI/SNRI wegen der potenziellen Nebenwirkungen von innerer Unruhe und Schlafstörungen üblicherweise morgens eingenommen. Treten diese Probleme jedoch nicht auf, hingegen eine am Tag beeinträchtigende Übelkeit oder in Einzelfällen auch Müdigkeit, kann der Patient versuchen, die Medikation abends einzunehmen. Diese aktive Teilnahme des Patienten an den Entscheidungen bezüglich der Medikation kann die Compliance erhöhen, sodass die medikamentöse Therapie nur selten abgebrochen wird, selbst wenn leichte Nebenwirkungen auftreten.

Bei der Kombination von KVT und PhT sollte fortwährend überprüft werden, ob die Medikation noch während der laufenden KVT stufenweise abgesetzt werden kann, mit dem Ziel, dass der Patient Therapieerfolge auf seine erlernten Kompetenzen zurückführt. Beispielsweise bewährt es sich in der Praxis, Expositionsübungen im zweiten Teil der KVT medikamentenfrei durchzuführen, damit der Patient merkt, dass er die Ängste auch ohne den Schutz einer Medikation bewältigen kann. Eine solche Stärkung der Selbstwirksamkeit dient der Rückfallprophylaxe, da Patienten dann mehr Vertrauen haben, dass sie eventuell zukünftig erneut auftretende Ängste eigenständig bewältigen können (und nicht auf eine erneute Medikation angewiesen sind). Die Entscheidung, ob und wenn ja wie lange eine Fortsetzung der Medikation erforderlich ist, ist abhängig vom Therapieverlauf, eventuell bestehenden komorbiden Störungen, psychosozialen Belastungen und insbesondere der Meinung und Risikobereitschaft des Patienten. Für ein Absetzen sprechen insbesondere erfolgreich durchgeführte Expositionsübungen im Rahmen der KVT, da der Patient dann mit Erfolg Angstmanagementstrategien angewandt hat und auf diese Weise lernen konnte, dass und wie er aufkommende Ängste aktiv bewältigen kann. ■



PD Dr. med. Michael Rufer
Leitender Arzt

Psychiatrische Poliklinik, Universitätsspital Zürich
Culmannstrasse 8
8091 Zürich

Literatur:

1. Alsleben H, Weiss A, Rufer M (2004) Psychoedukation Angst- und Panikstörungen. Manual zur Leitung von Patienten- und Angehörigengruppen. Verlag Urban & Fischer, München
2. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW (2000) Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *JAMA* 283: 2529–2536
3. Fava GA, Savron G, Zielezny M, Grandi S, Rafanelli C, Conti S (1997) Overcoming resistance to exposure in panic disorder with agoraphobia. *Acta Psychiatr Scand* 95: 306–312
4. Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R (2006) Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review. *Br J Psychiatry* 188: 305–312
5. Heldt E, Blaya C, Isolan L, Kipper L, Teruchkin B, Otto MW, Fleck M, Manfro GG (2006) Quality of life and treatment outcome in panic disorder: cognitive behavior group therapy effects in patients refractory to medication treatment. *Psychother Psychosom* 75: 183–186
6. Mitte K (2005) A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *J Affect Disord* 88: 27–45
7. Peter H, Hand I, Rufer M (2001) Kombinationsbehandlung von Agoraphobien und Panikstörungen mit Verhaltens- und Psychopharmakotherapie – Kritische Beurteilung von Metaanalysen. *Verhaltenstherapie* 11: 174–178
8. Rufer M, Alsleben H, Weiss A (2004) Stärker als die Angst. Ratgeber für Menschen mit Angst- und Panikstörungen und deren Angehörige. Verlag Urban & Fischer, München
9. Rufer M, Hand I, Peter H (2001) Kombinationstherapie bei Angststörungen: Aktuelle Datenlage und Empfehlungen für den klinischen Alltag. *Verhaltenstherapie* 11: 160–172
10. Ruhmland M, Margraf J (2001) Effektivität psychologischer Therapien von generalisierter Angststörung und sozialer Phobie: Meta-Analysen auf Störungsebene. *Verhaltenstherapie* 11: 27–40
11. Ruhmland M, Margraf J (2001) Effektivität psychologischer Therapien von Panik und Agoraphobie: Meta-Analysen auf Störungsebene. *Verhaltenstherapie* 11: 41–53
12. Rynn MA, Brawman-Mintzer O (2004) Generalized anxiety disorder: acute and chronic treatment. *CNS Spectrums* 9: 716–723
13. Simon NM, Safren SA, Otto MW, Sharma SG, Lanka GD, Pollack MH (2002) Longitudinal outcome with pharmacotherapy in a naturalistic study of panic disorder. *J Affect Disord* 69: 201–208
14. Stein MB, Chartier MJ, Hazen AL, Kroft CD, Chale RA, Cote D, Walker JR (1996) Paroxetine in the treatment of generalized social phobia: open-label treatment and double-blind placebo-controlled discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 16: 218–222
15. Wardle J, Hayward P, Higgitt A, Stabl M, Blizard R, Gray J (1994) Effects of concurrent diazepam treatment on the outcome of exposure therapy in agoraphobia. *Behav Res Ther* 32: 203–215