SUNDHEDSSTYRELSEN

2021

IKKE GÆLDENDE

Behandling af angstlidelser hos voksne

National klinisk retningslinje

Kontaktperson

Sundhedsstyrelsen
Island Brygge 67, 2300 København S
nkrsekretariat@sst.dk
+45 72227400

Sponsorer / Finansiering

Sundhedsstyrelsen

Ansvarsfraskrivelse

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer er systematisk udarbejdede udsagn med inddragelse af relevant sagkundskab. Nationale kliniske retningslinjer kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer. De nationale kliniske retningslinjer er offentligt tilgængelige, således at borgere og patienter også kan orientere sig i retningslinjerne.
Nationale kliniske retningslinjer klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge retningslinjerne. De nationale kliniske retningslinjer er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode, som ikke er anbefalet, være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation. Sundhedspersoner skal generelt inddrage patienten, når de vælger behandling.
.

ISBN elektronisk udgave: 978-87-7014-173-4

IKKE GÆLDENDE

Indhold

Centrale budskaber 4
1 - Læsevejledning 8
2 - Indledning 10
3 - Kognitiv adfærdsterapi, antidepressiv medicin eller kombinationsterapi 11
4 - Internetbaseret kognitiv adfærdsterapi eller standard kognitiv adfærdsterapi 30
5 - Benzodiazepiner ved behandlingsrefraktær angst 36
6 - Tredjebølgeterapier ved generaliseret angst 43
6.1 - Acceptance-Commitment Terapi (ACT) eller kognitiv adfærdsterapi 43
6.2 - Metakognitiv terapi eller kognitiv adfærdsterapi 47
6.3 - Unified Protocol terapi eller kognitiv adfærdsterapi 51
6.4 - Compassion Focused terapi eller kognitiv adfærdsterapi 55
7 - Antidepressiv medicin eller pregabalin ved generaliseret angst 59
8 - Kropsterapi 65
9 - Mindfulness 76
10 - Baggrund 86
11 - Implementering 87
12 - Monitorering 88
13 - Opdatering og videre forskning 89
14 - Beskrivelse af anvendt metode 90
15 - Fokuserede spørgsmål 91
16 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer 98
17 - Søgebeskrivelse 100
18 - Evidensvurderinger 102
19 - Arbejdsgruppen og referencegruppen 103
20 - Begreber og forkortelser 105
Referencer 108

IKKE GÆLDENDE

Centrale budskaber

1 - Læsevejledning

2 - Indledning

3 - Kognitiv adfærdsterapi, antidepressiv medicin eller kombinationsterapi

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde kognitiv adfærdsterapi som førstevalgsbehandling fremfor antidepressiv medicin alene eller kombinationsbehandling (antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi) til voksne patienter med socialfobi, panikangst, generaliseret angst og agorafobi.

Remark: Den kognitive adfærdsterapi bør være manualiseret og diagnosespecifik. Behandlingen kan tilbydes som individuel terapi, gruppeterapi eller som internetbaseret terapi.

Varighed af behandlingen bør være minimum 12 uger. Effekten af behandlingen bør vurderes løbende, og ved manglende effekt bør anden behandling overvejes.

Kombinationsterapi (antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi) bør overvejes, når patienten er svært forpint, ved komplekse angstlidelser som for eksempel langvarig angst, nedsat funktionsniveau, høj sværhedsgrad og/eller samtidig komorbiditet fx depression og personlighedsforstyrrelser.

Patienter med mange bivirkninger af den medicinske behandling bør tilbydes kognitiv adfærdsterapi.

4 - Internetbaseret kognitiv adfærdsterapi eller standard kognitiv adfærdsterapi

Svag anbefaling

Kognitiv adfærdsterapi kan tilbydes som internetbaseret eller som standard kognitiv adfærdsterapi til voksne patienter med socialfobi, panikangst, generaliseret angst og agorafobi afhængig af patientpræferencer.

Remark: Internetbaseret kognitiv adfærdsterapi baserer sig på de samme generelle principper for kognitiv adfærdsterapi som standard kognitiv adfærdsterapi. Begge terapiformer udgør en manualiseret terapi med fokus på konkrete teknikker til at fremme positive ændringer.

Internetbaseret kognitiv adfærdsterapi kan være med og uden terapeutassistance. Denne anbefaling gælder terapeutassisteret kognitiv adfærdsterapi, hvor et internetbaseret behandlingsprogram understøttes af terapeutstøtte via telefon, sms-beskeder eller e-mails. Via kontakten med terapeuten tilpasses programmet til den enkelte. Internetbaseret kognitiv adfærdsterapi gives langt overvejende som individuel terapi.

Arbejdsgruppen er af den opfattelse, at internetbaseret kognitiv adfærdsterapi ikke kan træde i stedet for standard kognitiv adfærdsterapi for alle patienter. Særligt ved mere komplekse angstlidelser, som længerevarende angst, forhøjet sværhedsgrad og komorbiditet, kan der være behov for den kontakt man opnår, når man møder fysisk op til terapien.

Internetbaseret kognitiiv adfærdsterapi kan være et godt valg til førstegangspatienter, der henvender sig i almen praksis.

5 - Benzodiazepiner ved behandlingsrefraktær angst

IKKE GÆLDENDE

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde længerevarende behandling med benzodiazepiner i tillæg til standardbehandling til voksne patienter med behandlingsrefraktær angst (socialfobi, panikangst, generaliseret angst eller agorafobi).

Remark: Behandlingsrefraktær angst defineres som manglende remission efter to sufficiente behandlingsforsøg med antidepressiva fra forskellige klasser og når tilstanden ikke kan behandles på anden måde herunder non-medikamentelt.

Der er tale om svært forpinte patienter, hvor andre behandlingsmuligheder er udtømte.

Før opstart med benzodiazepiner er det vigtigt at udelukke, at angsttilstanden ikke skyldes en anden diagnose som fx posttraumatisk stresslidelse (PTSD), obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD), depression, psykose, autisme eller lign.

Med længerevarende behandling menes mere end 4 uger. Standardbehandling er antidepressiv medicin eller kognitiv adfærdsterapi.

Ved påbegyndelse af benzodiazepinbehandling ved behandlingsrefraktær angst, kan den første ordination udstrækkes til højst 4 uger, men med henblik på hensigtsmæssig dosering bør lægen have kontakt til patienten inden udløbet af de 4 uger. Ved fortsat behandling udover 4 uger vurderes behandlingen som længerevarende, og patientens tilstand samt effekt og bivirkninger af behandlingen skal løbende vurderes. Sundhedsstyrelsens vejledning om afhængighedsskabende medicin skal følges.

Patienter i et aktuelt alkohol- eller stofmisbrug bør ikke tilbydes behandling med benzodiazpiner. Patienter i behandling med benzodiazepiner kan udvikle tolerans og afhængighed af medicinen.

Behandling af voksne med behandlingsrefraktær angst skal i udgangspunktet varetages af eller i samråd med speciallæge i psykiatri.

6 - Tredjebølgeterapier ved generaliseret angst

6.1 - Acceptance-Commitment Terapi (ACT) eller kognitiv adfærdsterapi

Svag anbefaling mod

Tilbyd ikke rutinemæssigt Acceptance-Commitment terapi som førstevalgsbehandling til voksne patienter med generaliseret angst, da det er usikkert, om effekten sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi er ligeværdig.

Remark: Der er ikke evidens, der understøtter at Acceptance-Commitment terapi kan ligestilles med kognitiv adfærdsterapi som førstevalgsbehandling.

Behandlingen bør være manualiseret.

6.2 - Metakognitiv terapi eller kognitiv adfærdsterapi

IKKE GÆLDENDE

Svag anbefaling mod

Tilbyd ikke rutinemæssigt metakognitiv terapi som førstevalgsbehandling til voksne patienter med generaliseret angst, da det er usikkert, om effekten sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi er ligeværdig.

Remark: Der er ikke evidens, der understøtter, at metakognitiv terapi kan ligestilles med kognitiv adfærdsterapi som førstevalgsbehandling.

Behandlingen bør være manualiseret.

6.3 - Unified Protocol terapi eller kognitiv adfærdsterapi

Svag anbefaling mod

Tilbyd ikke rutinemæssigt Unified Protocol terapi som førstevalgsbehandling til voksne patienter med generaliseret angst, da det er usikkert, om effekten sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi er ligeværdig.

Remark: Der er ikke evidens, der understøtter, at Unified Protocol terapi kan ligestilles med kognitiv adfærdsterapi som førstevalgsbehandling.

Behandlingen bør være manualiseret.

6.4 - Compassion Focused terapi eller kognitiv adfærdsterapi

God praksis (konsensus)

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at tilbyde Compassion Focused terapi til voksne patienter med generaliseret angst, da den gavnlige effekt sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi ikke er belyst.

Remark: Behandlingen bør være manualiseret.

7 - Antidepressiv medicin eller pregabalin ved generaliseret angst

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde antidepressiv medicin fremfor pregabalin ved medicinsk behandling af voksne patienter med generaliseret angst.

Remark: Pregabalin kan for nogle patienter være et alternativ, særligt hos patienter, som har bekymringer for bivirkninger af antidepressiv medicin fx i forhold til seksualfunktion og søvn.

Der er en risiko for misbrug og afhængighed af pregabalin og forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter, som tidligere har haft et misbrug

Man skal være opmærksom på, at for patienter med tidligere god erfaring med pregabalin kan det betyde, at man bør overveje pregabalin som førstevalg.

8 - Kropsterapi

IKKE GÆLDENDE

God praksis (konsensus)

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at tilbyde kropsterapi i tillæg til standardbehandling til voksne patienter med socialfobi, panikangst, generaliseret angst og agorafobi, da den gavnlige effekt af kropsterapi givet som tillæg til standardbehandling er meget usikker.

Remark: Kropsterapi omfatter afspændingsteknikker, terapeutisk berøring, vejrtrækningsteknikker og kropsbevidsthedstræning herunder Body Awarness Therapy.

Anbefalingen omhandler alene kropsterapi og ikke fysisk træning generelt såsom konditionstræning eller styrketræning.

Kropsterapi kan tilbydes som tillæg til standardbehandling for nogle patienter. Det kan være patienter, der har særlige behov for en kropslig behandling af angstsymptomer. Dette kan for eksempel være patienter med kraftige muskulære spændinger og patienter, som har brug for råd og øvelser med fokus på vejrtrækning og kropsbevidsthed. Behandlingen bør være manualiseret og foregå minimum én gang om ugen.

9 - Mindfulness

God praksis (konsensus)

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at tilbyde mindfulness i tillæg til standardbehandling til voksne patienter med socialfobi, panikangst, generaliseret angst og agorafobi, da den gavnlige effekt af mindfulness givet som tillæg til standardbehandling er meget usikker.

Remark: Behandlingen bør være manualiseret.

10 - Baggrund

11 - Implementering

12 - Monitorering

13 - Opdatering og videre forskning

14 - Beskrivelse af anvendt metode

15 - Fokuserede spørgsmål

16 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

17 - Søgebeskrivelse

18 - Evidensvurderinger

19 - Arbejdsgruppen og referencegruppen

20 - Begreber og forkortelser

IKKE GÆLDENDE

1 - Læsevejledning

Retningslinjen er bygget op i to lag:

1. Lag - Anbefalingen

Stærk anbefaling for (Grøn)
Der gives en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

Stærk anbefaling imod (Rød)
Der gives en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Der anvendes også en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nytteløs.

Svag/betinget anbefaling for (Gul)
Der gives en svag/betinget anbefaling for interventionen, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved interventionen, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Denne anbefaling anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Svag/betinget anbefaling imod (Orange)
Der gives en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når det vurderes, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Denne anbefaling anvendes også, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelige at afgøre. Ligeledes anvendes den også, når det vurderes, at patientens præferencer varierer.

God praksis (Grå)
God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage.

Se bilag "Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer" for mere information.

2. Lag – Grundlaget for anbefalingen

Klik på anbefalingen, hvis du vil vide mere om grundlaget for anbefalingen

Evidensprofilen: De samlede effektestimater samt referencer til studierne.

Sammenfatning: Overblik over samt kort gennemgang af den tilgrundliggende evidens

Kvaliteten af evidensen:
Høj: Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt
Moderat: Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes
Lav: Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt
Meget lav: Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Nøgleinformation: Kort beskrivelse af gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen og overvejelser om patientpræferencer.

Rationale: Beskrivelse af hvorledes de ovenstående elementer blev vægtet i forhold til hinanden og resulterede i den aktuelle anbefalings retning og styrke.

Praktiske oplysninger: Praktisk information vedrørende behandlingen og oplysninger om eventuelle særlige patientovervejelser.

IKKE GÆLDENDE

Adaption: Såfremt anbefalingen er adapteret fra en anden retningslinje, findes her en beskrivelse af eventuelle ændringer.

Diskussion: Hvis du er logget ind som bruger, kan du her komme med kommentarer til specifikke anbefalinger.

Referencer: Referenceliste for anbefalingen.

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baseres på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).
For en hurtig og informativ introduktion til GRADE anbefales følgende artikel G.Goldet, J.Howick. Understanding GRADE: an introduction. http://www.gradeworkinggroup.org.

Desuden henvises der til Sundhedsstyrelsens metodehåndbog for en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af de Nationale Kliniske Retningslinjer.

IKKE GÆLDENDE

2 - Indledning

Formål
Formålet med de nationale kliniske retningslinjer er at understøtte en evidensbaseret indsats af ensartet høj kvalitet på tværs af landet, medvirke til hensigtsmæssige patientforløb og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper samt prioritering i sundhedsvæsenet.

Angstlidelser er hyppigt forekommende og kan påvirke mange områder af personens liv. Lidelserne har ofte deres opstart i barndommen, ungdomstiden eller tidlig voksenalder. Angstlidelser adskiller sig fra udviklingsmæssig normal og stressbaseret angst ved at være markante og vedvarende og yder ofte en stor påvirkning på og hæmning af personens liv og dennes familie *[21]*. Angsten viser sig både fysiologisk, følelsesmæssigt, kognitivt og adfærdsmæssigt *[1]*. Frygt og angst er nært beslægtede. Frygt handler om en reaktion på en umiddelbar fare, hvorimod angst mere handler om en reaktion på en mulig fare i fremtiden. Endelig kan man tale om angst som en mere eksistentiel angst *[1]*.

Denne retningslinje omhandler kun behandling af behandlingskrævende social fobi, panikangst, generaliseret angst og agorafobi. Disse udvalgte primære angsttyper er blandt de mest almindelige lidelser. I november 2007 udkom Sundhedsstyrelsens referenceprogram for angstlidelser hos voksne. Formålet med dette referenceprogram var at sammenfatte den seneste faglige viden/evidens. Referenceprogrammet søgte at redegøre for, hvad der er "god klinisk praksis" i patientbehandlingen, således at denne viden kunne understøtte planlægning og tilrettelæggelsen af indsatsen for voksne med angstlidelser *[75]*.

En national klinisk retningslinje indeholder alene konkrete handlingsanvisninger indenfor udvalgte, velafgrænsede kliniske problemstillinger (dvs. hvad der skal gøres og hvem er det relevant for). Den har ikke som primært formål at afklare visitation og organisering af indsatsen (hvem der skal tilbyde indsatsen) eller samfundsøkonomiske konsekvenser (hvad er den afledte effekt på ressourcerne og er disse til stede). Disse typer af problemstillinger kan eksempelvis håndteres i en visitationsretningslinje, et pakkeforløb, et forløbsprogram, et referenceprogram eller en medicinsk teknologivurdering (MTV).

Afgrænsning af patientgruppe
Patientgruppen som undersøges i denne retningslinje er voksne med hoveddiagnoserne for de primære angstlidelser: socialfobi (ICD-10: F40.1; DSM 300.23), panikangst (ICD-10: F41.0; DSM 300.01), generaliseret angst (ICD-10: F41.1; DSM 300.02), agorafobi (ICD-10: F 40.0; DSM; 300.22) *[94]*. Denne retningslinje omhandler ikke andre angsttyper som enkeltfobier og posttraumatisk stress lidelse (PTSD). Retningslinjen omhandler heller ikke obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD) da denne tilstand er behandlet i en separat national klinisk retningslinje. Retningslinjen omfatter både angst som enkeltlidelse og når angst er tilstede samtidig med anden psykiatrisk lidelse, men ikke angst som symptomlidelse som fx ved skizofreni og bipolar lidelse.

Målgruppe/brugere
Denne retningslinje henvender sig primært til sundhedsfagligt personale involveret i behandling af angst (læger, sygeplejersker, psykologer, socialrådgivere og pædagoger mv.), alment praktiserende læger og andre beslutningstagere indenfor området. Sekundært henvender retningslinjen sig til patienter, pårørende eller andre der ønsker viden om området.

Emneafgrænsning
Den nationale kliniske retningslinje indeholder handlingsanvisninger for udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger ('punktnedslag i patientforløb'). Disse problemstillinger er prioriteret af den faglige arbejdsgruppe som de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensen. Metoden for udviklingen af kliniske retningslinjer angiver en fremgangsmåde, hvor der på forhånd, inden litteratursøgningen, udvælges omkring 10 fokuserede spørgsmål med dertil hørende effektmål (også kaldet 'outcomes'). De nationale kliniske retningslinjer beskæftiger sig således med udvalgte dele af behandlingsindsatser. De anvendte effektmål er udvalgt på forhånd af arbejdsgruppen på baggrund af deres kliniske erfaring. Retningslinjens måling af mindre alvorlige utilsigtede skadelige virkninger af interventionen og mere alvorlige skadevirkninger følger ICHs definition *[43]*. Til at måle effekt i den kliniske praksis bruges ofte Hamilton angstskala og Becks angstskala *[1]*.

Patientperspektivet
I denne retningslinje er patientperspektivet repræsenteret via Angstforeningen, som har udpeget et medlem til arbejdsgruppen. Derudover har retningslinjen været i bred, offentlig høring, hvor der har været mulighed for at afgive høringssvar til udkastet til den færdige retningslinje. Udvalgte organisationer, selskaber og foreninger herunder Angstforeningen har været opfordret til at afgive høringssvar.

Se medlemmer af arbejdsgruppen her.

IKKE GÆLDENDE

3 - Kognitiv adfærdsterapi, antidepressiv medicin eller kombinationsterapi

Voksne patienter med udvalgte primære angstlidelser behandles ofte med antidepressiv medicin og/eller kognitiv adfærdsterapi. Ofte anføres begge behandlingstyper som mulige førstevalg. En kombinationsbehandling kan også være førstevalg.

Arbejdsgruppen ønskede at belyse, hvilken behandling, der bør tilbydes som førstevalg. Bør førstevalgsbehandling til voksne med angstlidelser være monoterapi i form af enten antidepressiv medicin eller kognitiv adfærdsterapi? Eller bør der tilbydes en kombination af de to behandlingsformer som førstevalg.

Både kognitiv adfærdsterapi og medicinsk behandling med antidepressiva til behandling af voksne patienter med angstlidelser understøttes af evidensen *[1][23]*.

IKKE GÆLDENDE

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde kognitiv adfærdsterapi som førstevalgsbehandling fremfor antidepressiv medicin alene eller kombinationsbehandling (antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi) til voksne patienter med socialfobi, panikangst, generaliseret angst og agorafobi.

Den kognitive adfærdsterapi bør være manualiseret og diagnosespecifik. Behandlingen kan tilbydes som individuel terapi, gruppeterapi eller som internetbaseret terapi.

Varighed af behandlingen bør være minimum 12 uger. Effekten af behandlingen bør vurderes løbende, og ved manglende effekt bør anden behandling overvejes.

Kombinationsterapi (antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi) bør overvejes, når patienten er svært forpint, ved komplekse angstlidelser som for eksempel langvarig angst, nedsat funktionsniveau, høj sværhedsgrad og/eller samtidig komorbiditet fx depression og personlighedsforstyrrelser.

Patienter med mange bivirkninger af den medicinske behandling bør tilbydes kognitiv adfærdsterapi.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger — Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskelle i det kritiske outcome 'grad af angst' mellem antidepressiv medicin, kognitiv adfærdsterapi og kombinationsterapi. For det kritiske outcome 'funktionsniveau' er det dog fundet, at antidepressiv medicin og kombinationsterapi muligvis øger funktion i nogen grad sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi alene.

Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi på antal personer med alvorlige skadevirkninger (alvorlige bivirknigner). Outcomet er dog underbelyst i de fundne studier.

Det vigtige outcome 'skadevirkninger' er ligeledes underbelyst, idet ingen studier rapporterede data, der kunne indgå i en metaanalyse. I den narrative sammenfatning af flere studier fandt man betydeligt flere 'skadevirkninger' i gruppen, der modtog antidepressiv medicin og kombinationsbehandling sammenlignet med gruppen der modtog kognitiv adfærdsterapi. Arbejdsgruppen vurderer, at antidepressiv medicin og kombinationsterapi muligvis medfører flere 'skadevirkninger' sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi alene. Dette understøttes af, at der for outcomet 'frafald, grundet skadevirkninger' blev fundet, at antidepressiv medicin sandsynligvis medfører et øget frafald sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi alene.

Kvaliteten af evidensen — Lav

Den samlede tiltro til evidensen for de kritiske outcome er lav på grund af alvorlig risiko for bias og på grund af alvorligt upræcise effektestimater.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen forventer, at der vil være varierende patientpræferencer.

Svær forpinthed kan gøre, at patienten foretrækker antidepressiv medicin fremfor kognitiv adfærdsterapi, mens andre patienter foretrækker medicin, da de ønsker en hurtig indsættende behandlingseffekt. Nogle patienter ønsker individuel terapi frem for gruppeterapi og hvis der ikke er et tilbud om individuelt terapi, kan det betyde, at patienten foretrækker medicinsk behandling i stedet. Andre patienter foretrækker gruppeterapi fremfor antidepressiv medicin, da de ønsker terapeutkontakt og interaktion med de andre gruppedeltagere. Kognitiv adfærdsterapi er tidskrævende og kræver motivation og lyst til at arbejde med sig selv. Sproglige evner og begavelse kan også have betydning for effekten af kognitiv adfærdsterapi.

Arbejdsgruppen forventer, at hovedparten af patienterne vil foretrække kognitiv adfærdsterapi frem for antidepressiv medicin eller kombinationsterapi på grund af færre skadevirkninger.

For patienter, der tidligere har haft god effekt af SSRI behandling, samt et uproblematisk behandlingsforløb med SSRI præparat kan SSRI præparat være førstevalg ved tilbagefald.

Andre overvejelser

Behandling af voksne med psykiske lidelser (herunder angstlidelser med antidepressiv medicin) skal følge Sundhedsstyrelsens vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler *[85]*

Ikke alle antidepressive lægemidler er godkendt til behandling af de i anbefalingen omfattede angstlidelser. Hvis muligt, bør der behandles med et antidepressiva, der er godkendt til den specifikke angstlidelse, med mindre særlige omstændigheder er gældende. Vælges behandling med et ikke godkendt antidepressiva (off-label) skal patienten informeres grundigt om behandlingen, herunder hvilken evidens, der ligger til grund for denne behandling, om mulige skadevirkninger samt at det er en behandling uden for godkendt indikation og dermed ikke kan genfindes i indlægssedlen.

Det er arbejdsgruppens vurdering at kognitiv adfærdsterapi kan gives som individuel terapi, gruppebaseret terapi eller internetbaseret terapi.

Rationale

Der er ved formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der ikke synes at være væsentlige forskelle i gavnlige effekter mellem kombinationsbehandlingen og de to monoterapier: kognitiv adfærdsterapi og antidepressiv medicin alene. Hvorimod der muligvis er flere skadevirkninger og sandsynligvis et øget frafald grundet skadevirkninger ved antidepressiv medicin sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi alene. Tiltroen til den fremsøgte evidens er samlet set lav, samtidig med at der forventes at være variation i patientpræferencerne mellem de tre interventioner. Med baggrund i dette gives en svag anbefaling til fordel for at tilbyde kognitiv adfærdsterapi som førstevalgsbehandling til personer med angstlidelser.

Fokuseret Spørgsmål

Population:	Voksne patienter med socialfobi, panikangst, generaliseret angst og agorafobi
Intervention:	Antidepressiv medicin
Sammenligning:	Kognitiv adfærdsterapi

IKKE GÆLDENDE

Sammenfatning

Litteratur
Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af 14 randomiserede forsøg publiceret i 16 artikler *[4][5][8][11][12][17][26][27][38][39][53][62][78][88][89][90]*. Otte randomiserede forsøg *[8][5][11][12][17][27][38][39]* er fra det systematiske review af Roshanaei-Moghaddam 2011 *[76]*. Tre randomiserede forsøg *[26][53][78]* er fra det systematiske review af Cuijpeers 2013 *[24]*. Endelig er et randomiseret forsøg *[4]* fra det systematiske review af Cuijpers 2014 *[23]*. Vi foretog en opdateret litteratursøgning og fandt to randomiserede forsøg publiceret i fire artikler *[62][88][89][90]*. Flow charts findes her.

Gennemgang af evidensen
Populationerne i de inkluderede studier bestod af personer med socialfobi *[12][27][38][62]* og panikangst med og uden agorafobi *[4][5][8][11][17][26][39][53][78][88][89][90]*. Hovedparten af studierne inkluderede således patienter med panikangst. Evidensen indeholder derfor ikke data for generaliseret angst.

Interventionerne bestod af forskellige typer af antidepressiv medicin sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi. De fleste medicinske præparater anvendt i studierne var SSRI præparater *[4][5][11][26][39][53][62][78][88][89][90]*. Tre studier *[5][8][17]* anvendte tricykliske antidepressiva (TCA) (clomipramine og imipramine) og to studier *[12][38]* anvendte Mono-Amino-Oxidase hæmmer (phenezine). Den kognitive adfærdsterapi var både individuel terapi og gruppeterapi. Der var forskellige former for kognitiv adfærdsterapi. De var baseret på forskellige manualer, og disse var lavet diagnosespecifikke, hvor nogle inkluderede fx elementer af social færdighedstræning, vejrtækningsøvelser og elementer fra metakognitiv terapi.

Alle studier var af kort varighed på 9 til 26 uger, bortset fra et studie *[88]*, der havde en varighed på 9 måneder. Hovedparten havde en varighed på omkring 12 uger. Alle studier foregik i ambulant regi og hovedparten af studierne inkluderede patienter med en gennemsnitsalder på 30-40 år. Et studie inkluderede kun ældre patienter over 60 år *[39]*. Det er tale om relativt små studier med 57 til 312 inkluderede deltagere.

På det kritiske outcome 'funktionsniveau', blev der fundet en SMD på -0.38 (95% CI -0.68 til -0.08) til fordel for antidepressiv medicin. Det svarer til en MD -2.28 (95% CI -4.08 til -0.48) på Sheehan Disability Scale (0-30), omregnet ud fra standarddeviation fra Blanco 2010 (SD = 6.0) *[12]*. Denne beregning er foretaget udfra en metode beskrevet af Thorlund et al. *[87]*. Resultatet (-2.28) er under den mindste kliniske relvante forskel (MIREDIF) på 4.0 på denne skala for flertallet af patienter *[20]*. Da den statistiske heterogenitet var moderat (I^2 = 52%), blev der udført forskellige subgruppeanalyser, for at undersøge mulige forklaringer på variationen i effektestimaterne. Der fandtes ikke umiddelbart nogen forklaringer på heterogeniteten, hverken når studierne blev opdelt efter forskellige angsttyper (p-værdi for subgruppe forskel = 0.53) eller type af antidepressiv medicin (p-værdi for subgruppeforskel = 0.41). Der kunne ikke udføres meningsfulde subgruppeanalyser af individuel terapi sammenlignet med gruppebaseret terapi, da mange studier ikke havde informationer om dette.

Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi på antal personer med alvorlige skadevirkninger, der er lav tiltro til dette resultat.

Der blev ikke fundet kliniske relevante effektforskelle for det kritiske outcome 'grad af angstsymptomer'. Da den statistiske heterogenitet var høj (I^2 = 82%), blev der udført forskellige subgruppeanalyser, for at undersøge mulige forklaringer på variationen i effektestimaterne. Der var ikke umiddelbart nogen forklaringer på heterogeniteten, hverken når studierne blev opdelt efter forskellige angsttyper (p-værdi for subgruppe forskel = 1.00) eller type af antidepressiv medicin (p-værdi for subgruppeforskel = 0.28). Der kunne ikke udføres meningsfulde subgruppeanalyser af, individuel sammenlignet med gruppebaseret terapi, da mange studier ikke indeholdt informationer herom.

Studiet af Sharp et al. *[78]*, rapporterede data for grad af angstsymptomer, der ikke kunne ikke inkluderes i metaanalysen, men her fandt man ikke signifikant forskel på grad af angstsymptomer i gruppen, der modtog antidepressiv medicin sammenlignet med den gruppe som modtog kognitiv adfærdsterapi.

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes var samlet set lav, som følge af risiko for bias og upræcise effektestimater. Arbejdsgruppen valgte ikke at nedgradere for inkonsistente (heterogene) resultater, da der allerede var nedgraderet for upræcise effektestimater.

Der sås ikke nogen kliniske relvante forskelle på de vigtige outcomes, bortset fra at der sås øget frafald på grund af skadevirkninger i gruppen, der modtog antidepressiv medicin sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi. Vi er usikre på, om der er betydelige forskelle mellem antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi målt på tilbagefald. Tilbagefald blev kun

belyst i et mindre studie, hvor tilbagefald var defineret som forværring af symptomer i en sådan grad at patienterne igen havde mindst tre panikanfald over en tre ugers periode *[17]*. For det vigtige outcome 'livskvalitet' fandt vi ingen data, der kunne indgå i en metaanalyse, men i studiet af van Apeldoorn *[88]* fandt man at gruppen, der modtog antidepressiv medicin havde forøget livskvalitet sammenlignet med gruppen, der modtog kognitiv adfærdsterapi. Forskellen var 8 point på Rand-36 Health Status Inventory, Mental (0-100), men det er usikkert om denne forskel repræsenterer en klinisk relevant forskel.

For det vigtige outcome 'skadevirkninger' fandt vi ingen data, der kunne indgå i en metaanalyse, men i studiet af Davidson 2004 *[27]* fandt man betydeligt flere 'skadevirkninger' i gruppen, der modtog antidepressiv medicin sammenlignet med gruppen, der modtog kognitiv adfærdsterapi. Der var langt flere som oplevede indsovningsproblemer, hovedpine, opkastninger, og seksuelle problemer blandt dem, der modtog antidepressiv medicin.

I studiet af Blanco et al. 2010 og Black et al. 1993 rapporteres flere 'skadevirkninger' i gruppen, der modtog antidepressiv medicin sammenlignet med gruppen som modtog kognitiv adfærdsterapi *[11][12]*.

Der kunne ikke udføres meningsfulde subgruppeanalyser af individuel kognitiv adfærdsterapi sammenlignet med gruppebaseret kognitiv adfærdsterapi, da mange studier ikke havde informationer om dette.

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Kognitiv adfærdsterapi	 Antidepressiv medicin	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Alvorlige skadevirkninger (serious adverse events), antal personer [1] Behandlingsafslutning 9 Kritisk	0 (CI 95% -0.05 - 0.05) Baseret på data fra 117 patienter i 2 studier. [2] (Randomiserede studier)	0 per 1.000	0 per 1.000 Forskel: **0 flere** per 1.000 (CI 95% 50 færre - 50 flere)	**Lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [3]	Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi på antal personer med alvorlige skadevirkninger
Bedring (Response) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 0.96 (CI 95% 0.84 - 1.1) Baseret på data fra 1,042 patienter i 13 studier. [4] (Randomiserede studier)	566 per 1.000	543 per 1.000 Forskel: **23 færre** per 1.000 (CI 95% 91 færre - 51 flere)	**Moderat** på grund af alvorlig risiko for bias [5]	Der er sandsynligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi på antal personer der opnår bedring
Frafald, alle årsager (dropouts, all causes) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.83 - 1.31) Baseret på data fra 1,232 patienter i 14 studier. [6] (Randomiserede studier)	255 per 1.000	265 per 1.000 Forskel: **10 flere** per 1.000 (CI 95% 43 færre - 79 flere)	**Moderat** på grund af alvorlig risiko for bias [7]	Der er sandsynligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi i forhold til frafald af alle årsager
Frafald, grundet skadevirkninger (dropouts, adverse events)	Relative risiko 5.73 (CI 95% 2.51 - 13.08) Baseret på data fra 986 patienter i 10 studier. [8]	5 per 1.000	29 per 1.000	**Moderat** på grund af alvorlig risiko for bias [9]	Antidepressiv medicin medfører sandsynligvis øget frafald grundet skadevirkninger

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Kognitiv adfærdsterapi	 Antidepressiv medicin	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Behandlingsafslutning 6 Vigtig	(Randomiserede studier)	Forskel: 24 flere per 1.000 (CI 95% 8 flere - 60 flere)			sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi
Tilbagefald (relapse) [10] Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 8 (CI 95% 1.1 - 58.19) Baseret på data fra 40 patienter i 1 studier. [11] (Randomiserede studier)	50 per 1.000	400 per 1.000	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat [12]	Vi er usikre på, om der er betydelige forskelle mellem antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi målt på tilbagefald
		Forskel: 350 flere per 1.000 (CI 95% 120 flere - 580 flere)			
Skadevirkninger (adverse events) totale antal personer med alvorlige og ikke-alvorlige skadevirkninger Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra 270 patienter i 3 studier. [13] (Randomiserede studier)				Antidepressiv medicin medfører muligvis flere skadevirkninger sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi. Outcomet er beskrevet narrativt.
Grad af angstsymptomer (severity of anxiety) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Lavere bedre Baseret på data fra: 871 patienter i 12 studier. [14] (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.1 lavere (CI 95% 0.45 lavere - 0.24 højere)		**Lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [15]	Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi målt på grad af angstsymptomer
Funktionsniveau (function) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Lavere bedre Baseret på data fra: 286 patienter i 7 studier. [16] (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.38 lavere (CI 95% 0.68 lavere - 0.08 lavere)		**Lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [17]	Antidepressiv medicin medfører muligvis nogen forbedring af funktionsniveau sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi
Grad af undgåelse (avoidance) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Lavere bedre Baseret på data fra: 519 patienter i 9 studier. [18] (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.13 lavere (CI 95% 0.38 lavere - 0.12 højere)		**Lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [19]	Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi målt på grad af undgåelse

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Kognitiv adfærdsterapi	 Antidepressiv medicin	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Livskvalitet (quality of life) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra: 108 patienter i 1 studier. [20]	CI 95%			Vi er usikre på, om antidepressiv medicin forbedrer livskvalitet sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi. Outcomet er beskrevet narrativt.

1. Analysen er en risk difference analyse.
2. Systematisk oversigtsartikel [101] med inkluderede studier: [38], [62]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
3. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, mangelfuld generering af allokeringssekvens. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Få patienter (100-300) inkluderet i studierne, få events. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
4. Systematisk oversigtsartikel [101] med inkluderede studier: [38], [27], [26], [17], [88], [78], [62], [39], [5], [6], [11], [12], [8]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
5. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation. I de fleste studier er populationen patienter med panik angst. I studierne af Heimberg et al. og Blanco Davidson et al. er populationen patienter med social fobi. **Upræcist effektestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.** Funnel plots viser ikke tegn på publikations bias.
6. Systematisk oversigtsartikel [101] med inkluderede studier: [61], [53], [39], [38], [88], [78], [5], [4], [8], [6], [27], [26], [12], [11]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
7. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation, i mange studier er populationen personer med panikangst og i nogen studier har populationen social fobi. **Upræcist effektestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.** Funnel plots viser ikke tegn på publikations bias.
8. Systematisk oversigtsartikel [101] med inkluderede studier: [6], [5], [27], [26], [11], [8], [88], [78], [53], [39]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
9. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** I studierne er populationerne personer med panik angst patienter eller social fobi. **Upræcist effektestimat: Ingen betydelig.** Brede konfidensintervaller, men ikke upræcise i forhold til anbefaling. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
10. Absolutte værdier er baseret på en risk difference analyse
11. Systematisk oversigtsartikel [101] med inkluderede studier: [17]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** Studiet inkluderer enten personer med social angst eller panikangst. **Upræcist effektestimat: Meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie med få patienter (<100) inkluderet i studiet. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
13. Systematisk oversigtsartikel [101] med inkluderede studier: [11], [27], [12]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. Systematisk oversigtsartikel [101] med inkluderede studier: Black 1993, Bakker 1999b, Bakker 1999a, Azhar 2000, Davidson 2004, Dannon 2004, Clark 1994, Blanco 2010, vanApeldoorn 2008, Nordahl 2016, Heimberg 1998, Barlow 2000. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
15. **Risiko for bias: Alvorligt.** Mangelfuld generering af allokeringssekvens, manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Uforklarlig variation i resultater, den statistiske heterogenicitet er høj. Da der allerede er nedgraderet for upræcist

effektestimat, nedgraderes ikke yderligere for inkonsistente resultater. **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** Forskellige angst undertyper i studierne, Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
16. Systematisk oversigtsartikel [101] med inkluderede studier: vanApeldoorn 2008, Koszycki 2011, Bakker 1999a, Hendriks 2010, Blanco 2010, Black 1993, Bakker 1999b. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
17. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** Forskellig undertyper af angst i studierne, forskelle mellem målpopulation og studiepopulation. I de to studier af Hendriks og VanApeldoorn bruges SCL-90 som mål på funktion hvilket er et indirekte mål på funktion. En sensivitetsanalyse viser at estimatet ikke ændres væsentligt, når disse to studier ekskluderes, SMD -0.54 (-0.91;-0.17). **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
18. Systematisk oversigtsartikel [101] med inkluderede studier: Bakker 1999b, Bakker 1999a, Heimberg 1998, Davidson 2004, Clark 1994, Blanco 2010, vanApeldoorn 2008, Koszycki 2011, Hendriks 2010. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
19. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Uforklarlig variation i resultater, I2 er 55%, da der allerede er nedgraderet for præcisteffektestimat nedgraderes ikke yderligere for inkonsistente resultater. **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation. Nogle studier har udelukkende inkluderet patienter med panikangst og nogen studier har inkluderet patienter med social fobi. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
20. Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [88]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

Referencer

1. Alberdi, Francisco; Møhl, Bo. Kap 17: Angsttilstande. I: Grundbog i psykiatri. Erik Simonsen & Bo Møhl (red). København: Hans Reitzel, 2017. Side 383-408.

4. Azhar MZ : Comparison of Fluvoxamine alone, Fluvoxamine and cognitive psychotherapy and psychotherapy alone in the treatment of panic disorder in Kelantan ; implications for management by family doctors. The Medical journal of Malaysia 2000;55(4):402-408

5. Bakker A., van Dyck R., Spinhoven P., van Balkom AJ : Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. The Journal of clinical psychiatry 1999;60(12):831-838 Journal

6. Bakker A : [Severe withdrawal symptoms with fever upon stopping paroxetine]. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde 1999;143(35):1795; author reply 1795-6 Pubmed

8. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW : Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. Jama 2000;283(19):2529-2536

11. Black DW, Wesner R., Bowers W., Gabel J. : A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. Archives of General Psychiatry 1993;50(1):44-50 Journal

12. Blanco C., Heimberg RG, Schneier FR, Fresco DM, Chen H., Turk CL, et al. : A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. Archives of General Psychiatry 2010;67(3):286-295 Journal

17. Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A., Middleton H., Anastasiades P., Gelder M. : A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of panic disorder. The British journal of psychiatry 1994;164(6):759-769

23. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF : Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. World Psychiatry 2014;13(1):56-67

24. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF : The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. World Psychiatry 2013;12(2):137-148

26. Dannon PN, Gon-Usishkin M., Gelbert A., Lowengrub K., Grunhaus L. : Cognitive behavioral group therapy in panic

disorder patients: the efficacy of CBGT versus drug treatment. Annals of Clinical Psychiatry 2004;16(1):41-46

27. Davidson JR, Foa EB, Huppert JD, Keefe FJ, Franklin ME, Compton JS, et al. : Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. Archives of General Psychiatry 2004;61(10):1005-1013

38. Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Schneier FR, Holt CS, Welkowitz LA, et al. : Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome. Archives of General Psychiatry 1998;55(12):1133-1141 Journal

39. Hendriks GJ, Keijsers GP, Kampman M., Oude Voshaar RC, Verbraak MJ, Broekman TG, et al. : A randomized controlled study of paroxetine and cognitive-behavioural therapy for late-life panic disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica 2010;122(1):11-19 Journal

53. Koszycki D., Taljaard M., Segal Z., Bradwejn J. : A randomized trial of sertraline, self-administered cognitive behavior therapy, and their combination for panic disorder. Psychological medicine 2011;41(2):373-383 Journal

61. Nordahl HM, Borkovec TD, Hagen R, Kennair LEO, Hjemdal O, Solem S, et al. : Metacognitive therapy versus cognitive-behavioural therapy in adults with generalised anxiety disorder. BJPsych Open 2018;4(5):393-400

62. Nordahl HM, Vogel PA, Morken G, Stiles TC, Sandvik P, Wells A : Paroxetine, Cognitive Therapy or Their Combination in the Treatment of Social Anxiety Disorder with and without Avoidant Personality Disorder: A Randomized Clinical Trial. Psychotherapy & Psychosomatics 2016;85(6):346-356

76. Roshanaei-Moghaddam B, Pauly MC, Atkins DC, Baldwin SA, Stein MB, Roy-Byrne P : Relative effects of CBT and pharmacotherapy in depression versus anxiety: is medication somewhat better for depression, and CBT somewhat better for anxiety?. Depression & Anxiety 2011;28(7):560-567

78. Sharp DM, Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Moodie E, Anstee JA, et al. : Fluvoxamine, placebo, and cognitive behaviour therapy used alone and in combination in the treatment of panic disorder and agoraphobia. Journal of anxiety disorders 1996;10(4):219-242 Journal

85. Sundheds- og Ældreministeriet : Vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler : VEJ nr 9899 af 14/11/2014 (Gældende). Retsinformation 2019; Link

88. van Apeldoorn FJ, van Hout WJ, Mersch PP, Huisman M., Slaap BR, Hale WW, et al. : Is a combined therapy more effective than either CBT or SSRI alone? Results of a multicenter trial on panic disorder with or without agoraphobia. Acta Psychiatrica Scandinavica 2008;117(4):260-270 Journal

89. van Apeldoorn FJ, Timmerman ME, Mersch PPA, van Hout WJPJ, Visser S, van Dyck R, et al. : A randomized trial of cognitive-behavioral therapy or selective serotonin reuptake inhibitor or both combined for panic disorder with or without agoraphobia: treatment results through 1-year follow-up. Journal of Clinical Psychiatry 2010;71(5):574-586

90. Van Apeldoorn FJ, Van Hout WJPJ, Timmerman ME, Mersch PPA, den Boer JA : Rate of improvement during and across three treatments for panic disorder with or without agoraphobia: cognitive behavioral therapy, selective serotonin reuptake inhibitor or both combined. Journal of affective disorders 2013;150(2):313-319

101. NKR 58 Antidepressiv medicin vs kognitiv adfærdsterapi for angst : metaanalyse 3.1. Sundhedsstyrelsen, 2021.

Fokuseret Spørgsmål

Population:	Voksne patienter med socialfobi, panikangst, generaliseret angst og agorafobi
Intervention:	Kombinationsbehandling med antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi
Sammenligning:	Monoterapi med kognitiv adfærdsterapi

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af otte randomiserede forsøg publiceret i 10 artikler *[4][8][12][27][53][62][78][88][89][90]*. Syv randomiserede forsøg i ni artikler *[4][8][12][27][53][78][88][89][90]* er fra en systematisk oversigtsartikel *[23]*. Vi foretog en opdateret litteratursøgning og fandt yderligere et randomiseret forsøg *[62]*. Flow charts findes her.

Gennemgang af evidensen
Populationerne i de inkluderede studier bestod af personer med socialfobi *[12]**[27][62]*** og panikangst med og uden agorafobi ***[4]***[8][53][78][88][89][90]. Evidensen indeholder derfor ikke data på generaliseret angst. Interventionerne bestod af forskellige typer af antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi. De fleste medicinske præparater anvendt i studierne var SSRI præparater *[4][27][53][62][78][88][89][90]*. Et studie *[8]* anvendte tricyklisk antidepressiv medicin (TCA) (imipramine) og et studie *[12]* anvendte Mono-Amino-Oxidase hæmmer (phenezine). Den kognitive adfærdsterapi var både individuel terapi og gruppeterapi.

Studierne indeholdt forskellige former for kognitiv adfærdsterapi, som var baseret på forskellige manualer. Manualerne var diagnosespecifikke og indeholdt fx elementer af social færdighedstræning, vejrtækningsøvelser og elementer fra metakognitiv terapi. Alle studier var af kort varighed på 9 til 26 uger, bortset fra et studie *[88]*, der havde en varighed på 9 måneder. Hovedparten havde en varighed på omkring 12 uger. Alle studier foregik i ambulant regi og mange inkluderede patienter med en gennemsnitsalder på 30-40 år. Det er tale om relativt små studier med 66 til 312 inkluderede deltagere.

Der blev ikke fundet nogen 'alvorlige skadevirkninger', men kun et studie rapporterede dette *[62]*. For det kritiske outcome 'grad af angstsymptomer' fandt man en effektforskel på SMD -0.28 (95% CI -0.77 til 0.21) til fordel for kombinationsbehandling. Denne effekt kan omregnes til en effektforskel på MD -2.3 (95% CI -6.31 til 1.72) på Hamilton Anxiety Scale (0-56), omregnet ud fra standardeviation fra Xie 2019 *[95]* (SD = 8.2). Beregningen er foretaget udfra en metode beskrevet af Thorlund et al. *[87]*. Resultatet (-2.3) er under den kliniske relevante effektforskel på 3.5 points på Hamilton Anxiety Scale, men den nedre konfidensgrænse kan ikke udelukke en klinisk relevant større effekt af kombinationsbehandling *[33][63]*.

Eftersom den statistiske heterogenitet var høj (I^2 = 86%), blev der udført forskellige subgruppeanalyser, for at undersøge mulige forklaringer på variationen i effektestimaterne. Opdeling af studierne efter forskellige angsttyper kunne ikke forklare heterogeniteten (p-værdi for subgruppe forskel = 0.68). Der var en signifikant subgruppetest (p-værdi for subgruppeforskel = 0.0001), når studierne blev opdelt efter typen af antidepressiv medicin, idet studiet hvor der blev givet Mono-Amino-Oxidase hæmmer favoriserede kombinationsterapi. Studiet kunne dog ikke forklare heterogeniteten. Der kunne ikke udføres meningsfulde subgruppeanalyser af individuel terapi sammenlignet med gruppebaseret terapi, da mange studier ikke havde informationer om dette.

Studiet af Sharp et al. *[78]*, kunne ikke inkluderes i analysen, men der var i studiet ikke forskel på 'grad af angstsymptomer', når man sammenlignede gruppen, der modtog kombinationsbehandlingen med den gruppen, der modtog kognitiv adfærdsterapi.

For det kritiske outcome 'funktionsniveau' sås en effektforskel på SMD -0.58 (95% CI -1.09 til -0.06) i favør af kombinationsbehandlingen, hvilket kan omregnes til en gennemsnittelig forskel på Sheenan Disability Scale (0-30) på MD -3.48 (95% CI -6.54 til -0.36), omregnet ud fra standardeviation fra Blanco 2010 *[12]* (SD = 6.0). Denne beregning er foretaget udfra en metode beskrevet af Thorlund et al. *[87]*. Resultatet er under den mindste relevante kliniske forskel (MIREDIF) på 4.0 Sheenan Disability Scale, men den nedre konfidensgrænse kan ikke udelukke en klinisk relevant større effekt af kombinationsbehandling *[20]*. Da den statistiske heterogenitet var høj (I^2 = 70%), blev der udført forskellige subgruppeanalyser, for at undersøge mulige forklaringer på variationen i effektestimaterne. Der var ikke umiddelbart nogen forklaringer på heterogeniteten, hverken når studierne blev opdelt efter forskellige angsttyper (p-værdi for subgruppe forskel = 0.79) eller typen af antidepressiv medicin (p-værdi for subgruppeforskel = 0.79). Der kunne ikke udføres meningsfulde subgruppeanalyser af individuel terapi sammenlignet med gruppebaseret terapi, da mange studier ikke indeholdt informationer om dette.

Kvaliteten af de kritiske outcomes var samlet set lav, som følge af risiko for bias og upræcise effektestimater. Arbejdsgruppen valgte ikke at nedgradere for inkonsistente (heterogene) resultater, da der allerede var nedgraderet for upræcise effektestimater.

Der sås for det vigtige outcome 'grad af undgåelse' en klinisk relevant effektforskel på SMD -0.48 (95 % CI -0.98 til 0.03) til fordel for kombinationsbehandlingen. Denne effekt kan omregnes til en effektforskel på MD på -5.86 (95% CI -11.96 til 3.66) på Brief Social Phobias Scale (0-90), omregnet ud fra standardeviation fra Davidson 2004 *[27]* (SD = 12.2). Beregningen følger en metode beskrevet af Thorlund et al. *[87]*. Resultatet (-5.86) er under den mindste kliniske relevant

forskel på 6.1 på denne skala. Den mindste klinisk relevante forskel er bestemt som en 1/2 standarddeviation, hvor standarddeviationen er taget fra Davidson 2004 *[27]*. Metoden til at bruge 1/2 standarddeviation, som den mindste kliniske relevante forskel er beskrevet i flere publikationer *[31][63]*. Der sås ikke nogen kliniske relvante forskelle på de øvrige vigtige outcomes bortset fra, at der sås øget frafald på grund af skadevirkninger i gruppen, der modtog kombinationsbehandling.

For det vigtige outcome 'skadevirkninger' fandt vi ingen data, der kunne indgå i en metaanalyse, men studiet af Davidson 2004 *[27]* fandt betydeligt flere 'skadevirkninger' i gruppen der modtog kombinationsbehandling sammenlignet med gruppen der modtog kognitiv adfærdsterapi. Der var langt flere som oplevede indsovningsproblemer, hovedpine, opkastninger, og seksuelle problemer i kombinationsbehandlingen. I studierne af Blanco et al. 2010 og Nordahl et al. 2016 rapporteres flere 'skadevirkninger' i gruppen, der modtog kombinationsterapi sammenlignet med gruppen som modtog kognitiv adfærdsterapi *[12][62]*.

For det vigtige outcome 'livskvalitet' fandt vi ingen data, der kunne indgå i en metaanalyse, men i studiet af van Apeldoorn *[88]* fandt man at gruppen, der modtog kombinationsbehandling med antidepressiv medicin (SSRI) og kognitiv adfærdsterapi, havde forøget livskvalitet sammenlignet med gruppen, der modtog kognitiv adfærdsterapi alene. Forskellen var 7 point på Rand-36 Health Status Inventory, Mental (0-100), men det er usikkert om denne forskel repræsenterer en klinisk relevant forskel.

Det vigtige outcome 'tilbagefald' blev ikke belyst i de inkluderede studier.

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Kognitiv adfærdsterspi	Kombinationsterapi	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Alvorlige skadevirkninger (serious adverse events) antal personer [1] Behandlingsafslutning 9 Kritisk	0 (CI 95% -0.07 - 0.07) Baseret på data fra 50 patienter i 1 studier. [2] (Randomiserede studier)	0 per 1.000	0 per 1.000 70 færre - 70 flere	**Lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [3]	Der er muligvis ingen eller små forskelle mellem kombinationsterapi og kognitiv adfærdsterapi på antal personer med alvorlige skadevirkninger
Bedring (response) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 1.08 (CI 95% 0.91 - 1.27) Baseret på data fra 685 patienter i 6 studier. [4] (Randomiserede studier)	548 per 1.000	586 per 1.000 Forskel: **38 flere** per 1.000 (CI 95% 49 færre - 142 flere)	**Moderat** på grund af alvorlig risiko for bias [5]	Der er sandsynligvis ingen eller ubetydelig forskel mellem kombinationsterapi og kognitiv adfærdsterapi på antal personer der opnår bedring
Tilbagefald (relapse) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier. [6] (Randomiserede studier)				Det er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikkert, om der er forskelle mellem kombinationsterapi og kognitiv adfærdsterapi målt på tilbagefald
Frafald, alle årsager, antal personer	Relative risiko 1.02 (CI 95% 0.83 - 1.26)	269	274	**Moderat** på grund af	Der er sandsynligvis ingen eller ubetydelige

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Kognitiv adfærdsterspi Kombinationsterapi	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra 904 patienter i 8 studier. [7] (Randomiserede studier)	per 1.000 per 1.000 Forskel: **5 flere** per 1.000 (CI 95% 46 færre - 70 flere)	alvorlig risiko for bias [8]	forskelle mellem kombinationsterapi og kognitiv adfærdsterapi på frafald af alle årsager
Frafald, grundet skadevirkninger (dropouts due to adverse events) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 4.78 (CI 95% 1.79 - 12.78) Baseret på data fra 728 patienter i 5 studier. [9] (Randomiserede studier)	**7** per 1.000 **33** per 1.000 Forskel: **26 flere** per 1.000 (CI 95% 6 flere - 82 flere)	**Moderat** på grund af alvorlig risiko for bias [10]	Kombinationsterapi øger muligvis frafald grundet skadevirkninger i nogen grad sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi
Skadevirkninger (adverse events) totale antal personer med alvorlige og ikke-alvorlige skadevirkninger Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra 310 patienter i 3 studier. [11]			Kombinationsterapi medfører muligvis flere skadevirkninger sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi. Outcomet er beskrevet narrativt.
Grad af angstsymptomer (severity of anxiety) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Lavere bedre Baseret på data fra: 585 patienter i 6 studier. [12] (Randomiserede studier)	Forskel: **SMD 0.28 lavere** (CI 95% 0.77 lavere - 0.21 højere)	**Lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [13]	Kombinationsterapi reducerer muligvis grad af angstsymptomer i nogen grad sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi
Funktionsniveau (function) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Lavere bedre Baseret på data fra: 108 patienter i 3 studier. [14] (Randomiserede studier)	Forskel: **SMD 0.58 lavere** (CI 95% 1.09 lavere - 0.06 lavere)	**Lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [15]	Kombinationsterapi øger muligvis funktionsniveau i nogen grad sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi
Grad af undgåelse (avoidance) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Lavere bedre Baseret på data fra: 286 patienter i 4 studier. [16] (Randomiserede studier)	Forskel: **SMD 0.48 lavere** (CI 95% 0.98 lavere - 0.03 højere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlige inkonsistente resultater, på	Vi er usikre på, om kombinationsterapi nedsætter grad af undgåelse sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Kognitiv adfærdsterspi Kombinationsterapi	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
			grund af alvorligt upræcist effektestimat [17]	
Livskvaliltet (quality of life) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra: patienter i 1 studier. [18]	CI 95%		Vi er usikre på, om kombinationsterapi forbedrer livskvalitet sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi. Outcomet er beskrevet narrativt.

1. Analysen er en risk difference analyse.
2. Systematisk oversigtsartikel [103] med inkluderede studier: [62]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
3. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, men dette vurderes ikke at påvirke outcome. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Få patienter (<100) inkluderet i studierne, kun data fra ét studie hvor der ikke er nogen events. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
4. Systematisk oversigtsartikel [103] med inkluderede studier: [12], [8], [88], [78], [62], [27]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
5. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation. Der er studier hvor populationen har panik angst og studier hvor populationen har social fobi. **Upræcist effektestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
6. Systematisk oversigtsartikel [103] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
7. Systematisk oversigtsartikel [103] med inkluderede studier: [62], [27], [12], [8], [4], [53], [88], [78]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation, forskellige undertyper af angst i de forskellige studier. **Upræcist effektestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
9. Systematisk oversigtsartikel [103] med inkluderede studier: [78], [53], [27], [8], [88]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation, nogle studier inkluderer personer med social fobi, andre studier inkluderer personer med panik angst. **Upræcist effektestimat: Ingen betydelig.** Brede konfidensintervaller, men ikke upræcist i forhold til anbefaling. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
11. Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [62], [27], [12]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. Systematisk oversigtsartikel [103] med inkluderede studier: vanApeldoorn 2008, Nordahl 2016, Davidson 2004, Blanco 2010a, Barlow 2000, Azhar 2000. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
13. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Uforklarlig variation i resultater, den statistiske heterogenicitet er høj 12 = 86%, da der allerede er nedgraderet for upræcist effektestimat nedgraderes ikke yderligere for inkonsistente resultater. **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
14. Systematisk oversigtsartikel [103] med inkluderede studier: Koszycki 2011, Blanco 2010a, vanApeldoorn 2008. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
15. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Uforklarlig variation i resultater,

den statistiske heterogenicitet er høj I2 70%, da der allerede er nedgraderet for upræcist effektestimat nedgraderes ikke yderligere for inkonsistente resultater. **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation. Forskellige angstdiagnoser i de forskellige studier. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Få patienter (100-300) inkluderet i studierne. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
16. Systematisk oversigtsartikel [103] med inkluderede studier: Koszycki 2011, Davidson 2004, Blanco 2010a, vanApeldoorn 2008. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
17. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Uforklarlig variation i resultater, den statistiske heterogenicitet er høj. **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** Populationen i studierne er panikangst eller social fobi. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
18. Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [88], [27], [12], [88], [62]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

Referencer

1. Alberdi, Francisco; Møhl, Bo. Kap 17: Angsttilstande. I: Grundbog i psykiatri. Erik Simonsen & Bo Møhl (red). København: Hans Reitzel, 2017. Side 383-408.

4. Azhar MZ : Comparison of Fluvoxamine alone, Fluvoxamine and cognitive psychotherapy and psychotherapy alone in the treatment of panic disorder in Kelantan ; implications for management by family doctors. The Medical journal of Malaysia 2000;55(4):402-408

8. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW : Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. Jama 2000;283(19):2529-2536

12. Blanco C., Heimberg RG, Schneier FR, Fresco DM, Chen H., Turk CL, et al. : A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. Archives of General Psychiatry 2010;67(3):286-295 Journal

23. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF : Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. World Psychiatry 2014;13(1):56-67

27. Davidson JR, Foa EB, Huppert JD, Keefe FJ, Franklin ME, Compton JS, et al. : Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. Archives of General Psychiatry 2004;61(10):1005-1013

53. Koszycki D., Taljaard M., Segal Z., Bradwejn J. : A randomized trial of sertraline, self-administered cognitive behavior therapy, and their combination for panic disorder. Psychological medicine 2011;41(2):373-383 Journal

62. Nordahl HM, Vogel PA, Morken G, Stiles TC, Sandvik P, Wells A : Paroxetine, Cognitive Therapy or Their Combination in the Treatment of Social Anxiety Disorder with and without Avoidant Personality Disorder: A Randomized Clinical Trial. Psychotherapy & Psychosomatics 2016;85(6):346-356

63. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW : Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Medical care 2003;41(5):582-592 Journal

78. Sharp DM, Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Moodie E, Anstee JA, et al. : Fluvoxamine, placebo, and cognitive behaviour therapy used alone and in combination in the treatment of panic disorder and agoraphobia. Journal of anxiety disorders 1996;10(4):219-242 Journal

85. Sundheds- og Ældreministeriet : Vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler : VEJ nr 9899 af 14/11/2014 (Gældende). Retsinformation 2019; Link

88. van Apeldoorn FJ, van Hout WJ, Mersch PP, Huisman M., Slaap BR, Hale WW, et al. : Is a combined therapy more effective than either CBT or SSRI alone? Results of a multicenter trial on panic disorder with or without agoraphobia. Acta Psychiatrica Scandinavica 2008;117(4):260-270 Journal

89. van Apeldoorn FJ, Timmerman ME, Mersch PPA, van Hout WJPJ, Visser S, van Dyck R, et al. : A randomized trial of cognitive-behavioral therapy or selective serotonin reuptake inhibitor or both combined for panic disorder with or without agoraphobia: treatment results through 1-year follow-up. Journal of Clinical Psychiatry 2010;71(5):574-586

90. Van Apeldoorn FJ, Van Hout WJPJ, Timmerman ME, Mersch PPA, den Boer JA : Rate of improvement during and across three treatments for panic disorder with or without agoraphobia: cognitive behavioral therapy, selective serotonin reuptake inhibitor or both combined. Journal of affective disorders 2013;150(2):313-319

103. NKR 58 Kombinationsbehandling med antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi for angst : metaanalyse 3.2. Sundhedsstyrelsen, 2021.

Fokuseret Spørgsmål

Population:	Voksne patienter med socialfobi, panikangst, generaliseret angst og agorafobi
Intervention:	Kombinationsbehandling med antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi
Sammenligning:	Monoterapi med antidepressiv medicin

Sammenfatning

Litteratur
Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af 13 randomiserede forsøg publiceret i 15 artikler *[4][8][9][12][22][27][49][53][62][78][88][89][90][95][96]*. 10 randomiserede forsøg i 12 artikler *[4][8][9][12][22][27][49][53][78][88][89][90]* er hentet fra en systematisk oversigtsartikel *[23]*. Vi foretog en opdateret litteratursøgning og fandt ved denne tre randomiserede forsøg *[62][95][96]*. Flow charts findes her.

Gennemgang af evidensen
Populationerne i de inkluderede studier bestod af personer med socialfobi *[12][27][62][96]* og panikangst med og uden agorafobi *[4][8][9][49] [53][78]**[88][89][90]***. To studier inkluderede patienter med generaliseret angst *[22][95]*.

Størstedelen af studierne inkluderede patienter med panikangst. Interventionerne bestod af forskellige typer af antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi sammenlignet med antidepressiv medicin. De fleste medicinske præparater, der blev anvendt i studierne var SSRI præparater. To studier anvendte SNRI preparater *[22][95]*. Et studie *[8]* anvendte tricykliske antidepressive (TCA) (Imipramine) og et studie *[12]* anvendte Mono-Amino-Oxidase hæmmer (Phenezine).

Den kognitive adfærdsterapi bestod af både individuel terapi og gruppeterapi. Der var forskellige former for kognitiv adfærdsterapi, som var baseret på forskellige diagnosespecifikke manualer. De inkluderede fx elementer af social færdighedstræning, vejrtækningsøvelser og elementer fra metakognitiv terapi. Der var også forskellige former for kognitiv terapi. Alle studier var af en kort varighed på 9 til 26 uger, bortset fra et studie *[88]*, der havde en varighed på 9 måneder. Størstedelen af studierne havde en varighed på omkring 12 uger. Alle studier foregik i ambulant regi og mange inkluderede patienter med en gennemsnitsalder på 30-40 år. Det er tale om relativt små studier med 57 til 312 inkluderede deltagere.

Der blev ikke fundet nogen 'alvorlige skadevirkninger' og kun et studie rapporterede dette *[62]*. For det kritiske outcome 'grad af angst' fandt man en klinisk relevant effektforskel på SMD -0.21 (95% CI -0.62 til 0.20) til fordel for kombinationsbehandlingen. Denne effekt kan omregnes til en effektforskel på MD -1,72 (95% CI -5.08 til 1.64 på Hamilton Anxiety Scale, omregnet ud fra standardeviation fra Xie 2019 *[95]* (SD = 8.2). Beregning baserer sig på en metode beskrevet af Thorlund et al. *[87]*. Resultatet (-1,72) er under den kliniske relevante effektforskel på 3.5 points på denne skala, men den nedre konfidensgrænse kan ikke udelukke, at der kan være klinisk relevant større effekt af kombinationsbehandling *[33][63]*.

Da den statistiske heterogenitet var høj (I^2 = 85%), blev der udført forskellige subgruppeanalyser, for at undersøge mulige forklaringer på variationen i effektestimaterne. Der var en signifikant subgruppetest (p-værdi for subgruppeforskel = 0.0006), når studierne blev opdelt efter type af antidepressiv medicin, idet studierne hvor der blev givet SNRI favoriserede antidepressiv medicin. Studierne kunne dog ikke forklare heterogeniteten. Ligeledes var der en signifikant subgruppetest (p-værdi for subgruppeforskel = 0.01), når studierne blev opdelt efter angsttyper, idet studierne hvor populationen var patienter med generaliseret angst, havde signifikant effekt til fordel for antidepressiv medicin. Disse studier kunne imidlertid ikke forklare heterogeniteten. Der kunne ikke udføres meningsfulde subgruppeanalyser af individuel terapi sammenlignet med gruppebaseret terapi, da mange studier ikke havde informationer om dette.

Studiet af Sharp et al. *[78]*, kunne ikke inkluderes i analysen, men her fandt man ikke forskel på grad af angstsymptomer i mellem gruppen, der modtog kombinationsbehandlingen sammenlignet med den gruppe som modtog medicin.

For det kritiske outcome 'funktion' sås en mulig effektforskel på SMD -0.27 (95% CI -0.46 til 0.08) til fordel for kombinationsbehandling, hvilket kan omregnes til en gennemsnittelig forskel på Sheehan Disability Scale på MD -1.62 (95% CI -2.46 til 0.48), omregnet ud fra standardeviation fra Blanco 2010 *[12]* (SD = 6.0). Denne beregning er foretaget ud fra en metode beskrevet af Thorlund et al. *[87]*. Resultatet (-1,62) er under den mindste relevante kliniske forskel (MIREDIF) på 4.0 *[20]*. Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes var samlet set lav, som følge af risiko for bias og upræcise effektestimater.

På de vigtige outcomes sås et øget 'frafald, grundet skadevirkninger' i gruppen, der modtog antidepressiv medicin, mens der i gruppen, der modtog kombinationsbehandling sås et mulig forøget antal personer, der opnår 'bedring' samt forbedret 'livskvalitet' sammenlignet med gruppen, der modtog antidepressiv medicin. I van Apeldoorn studiet *[88]* fandt man at, der ikke var forskel i livskvalitet mellem gruppen, der modtog kombinationsbehandling med antidepressiv medicin (SSRI) og kognitiv adfærdsterapi sammenlignet med gruppen der modtag antidepressiv medicin alene.

Det vigtige outcome 'tilbagefald' var ikke belyst i de indkluderde studier.

Vi fandt ingen data for outcomet 'skadevirkninger' der kunne indgå i en metaanalyse, men i studierne af Davidson 2004, Blanco 2010 og Nordahl 2016 var forekomsten af 'skadevirkninger' sammenlignelige mellem grupperne *[12][27][62]*.

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Antidepressiv medicin	 Kombinationsterapi	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Alvorlige skadevirkninger (serious adverse events) [1] Behandlingsafslutning 9 Kritisk	0 (CI 95% -0.07 - 0.07) Baseret på data fra 52 patienter i 1 studier. [2] (Randomiserede studier)	**0** per 1.000	**0** per 1.000 70 færre - 70 flere	**Lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [3]	Der er muligvis ingen eller små forskelle mellem kombinationsterapi og kognitiv adfærdsterapi på antal personer med alvorlige skadevirkninger
Bedring (response) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 1.17 (CI 95% 1.03 - 1.32) Baseret på data fra 914 patienter i 11 studier. [4] (Randomiserede studier)	**540** per 1.000	**632** per 1.000 Forskel: **92 flere** per 1.000 (CI 95% 16 flere - 173 flere)	**Lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [5]	Kombinationsterapi medfører muligvis i nogen grad et øget antal af personer der opnår bedring sammenlignet med antidepressiv medicin
Tilbagefald (relapse) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier. [6] (Randomiserede studier)				Det er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikkert om, der er forskelle mellem kombinationsterapi og antidepressiv medicin målt på tilbagefald
Frafald, alle årsager (dropouts, all	Relative risiko 0.96 (CI 95% 0.8 - 1.16)	**274**	**263**	**Moderat** på grund af	Der er sandsynligvis ingen eller ubetydelige

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Antidepressiv medicin	Kombinationsterapi	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
cauces) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra 1,123 patienter i 12 studier. [7]	per 1.000	per 1.000 Forskel: **11 færre** per 1.000 (CI 95% 55 færre - 44 flere)	alvorlig risiko for bias [8]	forskelle mellem kombinationsterapi og antidepressiv medicin på frafald af alle årsager
Frafald, grundet skadevirkninger (dropouts due to adverse event) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 0.67 (CI 95% 0.3 - 1.48) Baseret på data fra 559 patienter i 5 studier. [9] (Randomiserede studier)	**108** per 1.000	**72** per 1.000 Forskel: **36 færre** per 1.000 (CI 95% 76 færre - 52 flere)	**Lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [10]	Kombinationsterapi nedsætter muligvis frafald grundet skadevirkninger i nogen grad sammenlignet med antidepressiv medicin
Skadevirkninger (adverse events) totale antal personer med alvorlige og ikke-alvorlige skadevirkninger Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 3 studier. [11]				Kombinationsterapi medfører muligvis ingen eller ubetydelige forskelle i skadevirkninger sammenlignet med antidepressiv medicin. Outcomet er beskrevet narrativt.
Grad af angstsymptomer (severity of anxiety) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Lavere bedre Baseret på data fra: 712 patienter i 9 studier. [12] (Randomiserede studier)	Forskel: **SMD 0.21 lavere** (CI 95% 0.62 lavere - 0.2 højere)		**Lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [13]	Kombinationsterapi reducerer muligvis grad af angstsymptomer i nogen grad sammenlignet sammenlignet med antidepressiv medicin
Funktionsniveau (function) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Lavere bedre Baseret på data fra: 317 patienter i 5 studier. [14] (Randomiserede studier)	Forskel: **SMD 0.27 lavere** (CI 95% 0.46 lavere - 0.08 højere)		**Lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [15]	Kombinationsterapi forbedrer muligvis funktionsniveau i nogen grad sammenlignet med antidepressiv medicin
Livskvalitet (quality of life) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Lavere bedre Baseret på data fra: 242 patienter i 3 studier. [16] (Randomiserede studier)	Forskel: **SMD 0.29 lavere** (CI 95% 0.61 lavere - 0.03 højere)		**Lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [17]	Kombinationsterapi øger muligvis livskvalitet i nogen grad sammenlignet med antidepressiv medicin

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Antidepressiv medicin Kombinationsterapi	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Grad af undgåelse (avoidance) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Lavere bedre Baseret på data fra: 234 patienter i 4 studier. [18] (Randomiserede studier)	Forskel: SMD 0.23 lavere (CI 95% 0.57 lavere - 0.11 højere)	**Lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [19]	Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem kombinationsterapi og antidepressiv medicin på grad af undgåelse

1. Analysen er en risk difference analyse
2. Systematisk oversigtsartikel [105] med inkluderede studier: [62]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
3. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, men dette vurderes ikke at påvirke outcome. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Kun data fra ét studie, få patienter (<100) inkluderet i studierne, ingen events. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
4. Systematisk oversigtsartikel [105] med inkluderede studier: [9], [8], [12], [62], [49], [27], [22], [96], [95], [88], [78]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
5. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
6. Systematisk oversigtsartikel [105] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
7. Systematisk oversigtsartikel [105] med inkluderede studier: [8], [4], [12], [9], [62], [53], [27], [22], [96], [95], [88], [78]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding.
9. Systematisk oversigtsartikel [105] med inkluderede studier: [88], [78], [53], [27], [8]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
11. Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [27], [12], [62]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. Systematisk oversigtsartikel [105] med inkluderede studier: Yoshinaga 2016, Crits Christoph 2011, Blanco 2010a, Barlow 2000, Azhar 2000, Xie 2019, vanApeldoorn 2008, Nordahl 2016, Davidson 2004. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
13. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Uforklarlig variation i resultater, Den statistiske heterogenicitet er høj, I2 er 85%, da der allerede er nedgraderet for upræcist effektestimat, nedgraderes ikke yderligere for inkonsistente resultater. **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
14. Systematisk oversigtsartikel [105] med inkluderede studier: vanApeldoorn 2008, Koszycki 2011, Crits Christoph 2011, Yoshinaga 2016, Xie 2019. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
15. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
16. Systematisk oversigtsartikel [105] med inkluderede studier: Xie 2019, Crits Christoph 2011, Yoshinaga 2016. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
17. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation, forskelle i outcome, da et par af skalaerne der måler livskvalitet er indirekte mål. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

18. Systematisk oversigtsartikel [105] med inkluderede studier: Koszycki 2011, Davidson 2004, Blanco 2010a, vanApeldoorn 2008. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
19. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

Referencer

1. Alberdi, Francisco; Møhl, Bo. Kap 17: Angsttilstande. I: Grundbog i psykiatri. Erik Simonsen & Bo Møhl (red). København: Hans Reitzel, 2017. Side 383-408.

4. Azhar MZ : Comparison of Fluvoxamine alone, Fluvoxamine and cognitive psychotherapy and psychotherapy alone in the treatment of panic disorder in Kelantan ; implications for management by family doctors. The Medical journal of Malaysia 2000;55(4):402-408

8. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW : Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. Jama 2000;283(19):2529-2536

9. Berger P., Sachs G., Amering M., Holzinger A., Bankier B., Katschnig H. : Personality disorder and social anxiety predict delayed response in drug and behavioral treatment of panic disorder. Journal of affective disorders 2004;80(1):75-78 Journal

12. Blanco C., Heimberg RG, Schneier FR, Fresco DM, Chen H., Turk CL, et al. : A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. Archives of General Psychiatry 2010;67(3):286-295 Journal

22. Crits-Christoph P., Newman MG, Rickels K., Gallop R., Gibbons MB, Hamilton JL, et al. : Combined medication and cognitive therapy for generalized anxiety disorder. Journal of anxiety disorders 2011;25(8):1087-1094 Journal

23. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF : Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. World Psychiatry 2014;13(1):56-67

27. Davidson JR, Foa EB, Huppert JD, Keefe FJ, Franklin ME, Compton JS, et al. : Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. Archives of General Psychiatry 2004;61(10):1005-1013

49. King AL, Valenca AM, de Melo-Neto VL, Freire RC, Mezzasalma MA, Silva AC, et al. : Efficacy of a specific model for cognitive-behavioral therapy among panic disorder patients with agoraphobia: a randomized clinical trial. Sao Paulo medical journal 2011;129(5):325-334

53. Koszycki D., Taljaard M., Segal Z., Bradwejn J. : A randomized trial of sertraline, self-administered cognitive behavior therapy, and their combination for panic disorder. Psychological medicine 2011;41(2):373-383 Journal

62. Nordahl HM, Vogel PA, Morken G, Stiles TC, Sandvik P, Wells A : Paroxetine, Cognitive Therapy or Their Combination in the Treatment of Social Anxiety Disorder with and without Avoidant Personality Disorder: A Randomized Clinical Trial. Psychotherapy & Psychosomatics 2016;85(6):346-356

63. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW : Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Medical care 2003;41(5):582-592 Journal

78. Sharp DM, Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Moodie E, Anstee JA, et al. : Fluvoxamine, placebo, and cognitive behaviour therapy used alone and in combination in the treatment of panic disorder and agoraphobia. Journal of anxiety disorders 1996;10(4):219-242 Journal

85. Sundheds- og Ældreministeriet : Vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler : VEJ nr 9899 af 14/11/2014 (Gældende). Retsinformation 2019; Link

88. van Apeldoorn FJ, van Hout WJ, Mersch PP, Huisman M., Slaap BR, Hale WW, et al. : Is a combined therapy more effective than either CBT or SSRI alone? Results of a multicenter trial on panic disorder with or without agoraphobia. Acta Psychiatrica Scandinavica 2008;117(4):260-270 Journal

89. van Apeldoorn FJ, Timmerman ME, Mersch PPA, van Hout WJPJ, Visser S, van Dyck R, et al. : A randomized trial of cognitive-behavioral therapy or selective serotonin reuptake inhibitor or both combined for panic disorder with or without agoraphobia: treatment results through 1-year follow-up. Journal of Clinical Psychiatry 2010;71(5):574-586

90. Van Apeldoorn FJ, Van Hout WJPJ, Timmerman ME, Mersch PPA, den Boer JA : Rate of improvement during and across three treatments for panic disorder with or without agoraphobia: cognitive behavioral therapy, selective serotonin reuptake inhibitor or both combined. Journal of affective disorders 2013;150(2):313-319

95. Xie Z-J, Han N, Law S, Li Z-W, Chen S-Y, Xiao J-P, et al. : The efficacy of group cognitive-behavioural therapy plus duloxetine for generalised anxiety disorder versus duloxetine alone. Acta Neuropsychiatrica 2019;1-9 Epub Sep 3

96. Yoshinaga N, Matsuki S, Niitsu T, Sato Y, Tanaka M, Ibuki H, et al. : Cognitive Behavioral Therapy for Patients with Social Anxiety Disorder Who Remain Symptomatic following Antidepressant Treatment: A Randomized, Assessor-Blinded, Controlled Trial. Psychotherapy & Psychosomatics 2016;85(4):208-217

105. NKR 58 Kombinationsbehandling med antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi for angst : metaanalyse 3.3. Sundhedsstyrelsen, 2021.

IKKE GÆLDE

4 - Internetbaseret kognitiv adfærdsterapi eller standard kognitiv adfærdsterapi

Der findes en del evidens, der understøtter kognitiv adfærdsterapi som førstevalgsbehandling ved behandling af voksne patienter med angstlidelser *[1][23]*. Internetbaseret kognitiv terapi bliver mere og mere udbredt. Internetbaseret kognitiv adfærdsterapi er i lighed med kognitiv adfærdsterapi manualiseret med fokus på konkrete teknikker til at fremme positive ændringer.

Internetbaseret kognitiv adfærdsterapi baseres ofte på et behandlingsprogram beskrevet på en hjemmeside understøttet af terapeutstøtte via telefon, sms-beskeder eller e-mails. Internetbaseret kognitiv adfærdsterapi kan være med og uden terapeutassistance. Via kontakten med terapeuten tilpasses programmet til den enkelte. Internetbaseret kognitiv adfærdsterapi gives langt overvejende som individuel terapi.

Arbejdsgruppen har valgt at fokusere på studier, der inkluderer en internetbaseret kognitiv adfærdsterapi med terapeutassistance da dette formentligt er mest virksomt. Arbejdsgruppen ønskede at undersøge om interrnetbaseret kognitiv adfærdsterapi kan måle sig med standard kognitiv adfærdsterapi?

Svag anbefaling

Kognitiv adfærdsterapi kan tilbydes som internetbaseret eller som standard kognitiv adfærdsterapi til voksne patienter med socialfobi, panikangst, generaliseret angst og agorafobi afhængig af patientpræferencer.

Internetbaseret kognitiv adfærdsterapi baserer sig på de samme generelle principper for kognitiv adfærdsterapi som standard kognitiv adfærdsterapi. Begge terapiformer udgør en manualiseret terapi med fokus på konkrete teknikker til at fremme positive ændringer.

Internetbaseret kognitiv adfærdsterapi kan være med og uden terapeutassistance. Denne anbefaling gælder terapeutassisteret kognitiv adfærdsterapi, hvor et internetbaseret behandlingsprogram understøttes af terapeutstøtte via telefon, sms-beskeder eller e-mails. Via kontakten med terapeuten tilpasses programmet til den enkelte. Internetbaseret kognitiv adfærdsterapi gives langt overvejende som individuel terapi.

Arbejdsgruppen er af den opfattelse, at internetbaseret kognitiv adfærdsterapi ikke kan træde i stedet for standard kognitiv adfærdsterapi for alle patienter. Særligt ved mere komplekse angstlidelser, som længerevarende angst, forhøjet sværhedsgrad og komorbiditet, kan der være behov for den kontakt man opnår, når man møder fysisk op til terapien.

Internetbaseret kognitiiv adfærdsterapi kan være et godt valg til førstegangspatienter, der henvender sig i almen praksis.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger — Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der er muligvis ikke klinisk relevante forskelle i gavnlige effekter mellem standard kognitiv adfærdsterapi og internetbaseret kognitiv adfærdsterapi, hverken på de to kritiske outcomes 'grad af angstsymptomer' og 'funktionsniveau' eller på de øvrige, vigtige outcomes.

Der blev i studierne ikke fundet nogen skadelige virkninger ved interventionerne.

Kvaliteten af evidensen — Lav

Den samlede tiltro til evidensen er lav på grund af alvorlig risiko for bias og alvorlig upræcist effektestimat.

Tiltroen til evidensen er moderat for det kritiske outcome 'grad af angstsymptomer' og lav for det kritiske outcome

IKKE GÆLDENDE

'funktionsniveau'.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen forventer, at der vil være varierende patientpræferencer. Nogle patienter vil foretrække internetbaseret kognitiv adfærdsterapi, andre vil foretrække standard kognitiv adfærdsterapi.

Nogle patienter foretrækker at sidde hjemme foran PCen og blive behandlet, og for nogle kan det være nemmere at søge hjælp, når behandlingen kan foregå over internettet og uden for normal arbejdstid. Samtidig ønsker nogle patienter ikke at deltage i gruppeterapi, og hvis der ikke er et tilbud om individuel terapi, kan det betyde at patienten foretrækker internetbaseret terapi i stedet.

Andre patienter vil vælge standard kognitiv adfærdsterapi, fordi de foretrækker den terapeutkontakt, man opnår ved individuel standard kognitiv adfærdsterapi med fysisk fremmøde. Ligesom nogle vil vælge standard kognitiv adfærdsterapi på grund af ønske om den terapeutkontakt og interaktion med de andre gruppedeltagere, som man kan opnå ved gruppebaseret kognitiv adfærdsterapi.

Nogle patienter, der har lang afstand til terapi i regi af en klinik, vil måske foretrække internetbaseret kognitiv adfærdsterapi.

Andre overvejelser

Vigtige overvejelser i forbindelse med valg af den ene eller den anden form for terapi er tilgængelighed til terapi, ventetid på standard kognitiv adfærdsterapi, hvor akut patientens behov er, samt tid.

Ventetiden er ofte kortere ved internetbaseret terapi sammenlignet med terapi med fysisk fremmøde.

Rationale

Det er ved formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der muligvis ikke er relevante forskelle i gavnlige og skadelige virkninger mellem internetbaseret kognitiv adfærdsterapi og standard kognitiv adfærdsterapi. Tiltroen til evidensen er samlet set meget lav, samtidig med at der forventes at være variationer i patientpræferencer mellem de to interventioner. Med baggrund i dette gives en svag anbefaling for at tilbyde enten kognitiv adfærdsterapi eller internetbaseret kognitiv adfærdsterapi til voksne patienter med socialfobi, panikangst, generaliseret angst og agorafobi afhængig af patientpræferencer.

IKKE GÆLDENDE

Fokuseret Spørgsmål

Population:	Voksne patienter med socialfobi, panik angst, generaliseret angst og agorafobi
Intervention:	Internetbaseret kognitiv adfærdsterapi
Sammenligning:	Standard kognitiv adfærdsterapi

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af fem randomiserede forsøg *[2][10][14][37][50]*. Fire af disse *[10][14][37][50]* er hentet fra et systematisk Cochrane review *[64]*. Det sidste randomiserede forsøg *[2]* er fra den

systematiske oversigtsartikel af Carlbring *[15]*. Vi foretog en opdateret litteratursøgning og fandt her ingen yderligere randomiserede forsøg. Flow charts findes her.

Gennemgang af evidensen
Populationerne i de inkluderede studier bestod af personer med socialfobi *[2][37]* og panikangst (med og uden agorafobi) *[10][14][50]*. Interventionerne bestod af internetbaseret kognitiv adfærdsterapi sammenlignet med standard kognitiv adfærdsterapi. Behandlingerne i interventionsgrupperne var forskelligartet, men bestod typisk af 6-15 moduler indeholdende tekst, videoer, øvelser og korte kontakter med en terapeut per mail eller via telefonen. Interventionens varighed var 6 -15 uger og var af indviduelt format, hvorimod kontrolinterventionen i nogle tilfælde var i gruppeformat. Patienterne blev rekrutteret henholdsvis fra en venteliste over folk, som ønskede internetbaseret terapi *[14]*, fra praktiserende læge *[2][10][37]*, fra psykiaterisk ambulatorium *[10]* og fra en hjemmeside *[50]*. Der blev ikke medtaget studier med apps, da der her ikke er terapeutkontakt.

Der blev ikke fundet klinisk relevante forskelle på de kritiske outcomes 'grad af angstsymptomer' og 'funktionsniveau'. Der blev udført subgruppeanalyser, hvor studierne blev opdelt efter om populationen havde panikangst eller social fobi, men der fandtes her ingen forskelle, hverken for 'grad af angstsymptomer' (p-værdi for subgrupforskel = 0.48) eller 'funktionsniveau' (p-værdi for subgruppeforskel = 0.62). Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes var samlet set lav, som følge af inkonsistente resultater, risiko for bias samt upræcise effektestimater. Der blev i studierne ikke fundet nogen 'skadevirkninger'.

Der sås en mulig forskel i det vigtige outcome 'grad af undgåelse' hos dem der modtog internetbaseret kognitiv adfærdsterapi sammenlignet med dem, der modtog standard kognitiv adfærdsterapi. Der fandtes en effektforskel på SMD -0.36 (95% CI -0.66 til -0.06). Denne tilsvarer en MD -7.2 (95% CI -13.2 til -1.2) på Liebowitz Social Anxiety Scale, omregnet ud fra standardeviation fra Hedman 2011 *[37]*. (SD = 20.0). Denne beregning er foretaget udfra en metode beskrevet af Thorlund et al. *[87]*. Resultatet (-7,2) er under den mindste kliniske relevant forskel på 10 point på denne skala. Den mindste klinisk relevante forskel er bestemt som en 1/2 standarddeviation, hvor standarddeviationen er taget fra Hedman 2011 *[37]*. Metoden til at bruge 1/2 standarddeviation som den mindste kliniske relevante forskel er beskrevet i flere publikationer *[31][63]*. Der blev ikke fundet klinisk relevante forskelle på de to øvrige vigtige outcomes 'frafald, alle årsager' og 'livskvalitet'.

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Standard kognitiv adfærdsterapi	 Internetbaseret kognitiv adfærdstearpi	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Skadevirkninger (adverse events) totale antal personer med alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger [1] Behandlingsafslutning 6 Vigtig	0 (CI 95% -0.11 - 0.11) Baseret på data fra 37 patienter i 1 studier. [2] (Randomiserede studier)	**0** per 1.000	**0** per 1.000 Forskel: **0 færre** per 1.000 (CI 95% 110 færre - 110 flere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat [3]	Der er usikkert, om der er betydelige forskelle mellem internetbaseret kognitiv adfærdsterapi og standard kognitiv adfærdsterapi på antal personer med skadevirkninger
Frafald, alle årsager (dropouts all cauces) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 1.14 (CI 95% 0.71 - 1.82) Baseret på data fra 411 patienter i 5 studier. [4] (Randomiserede studier)	**140** per 1.000	**160** per 1.000 Forskel: **20 flere** per 1.000 (CI 95% 41 færre - 115 flere)	**Moderat** på grund af alvorligt upræcist effektestimat [5]	Der er sandsynligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem internetbaseret kognitiv adfærdsterapi og standard kognitiv adfærdsterapi på frafald alle årsager

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Standard kognitiv adfærdsterapi	 Internetbaseret kognitiv adfærdstearpi	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Bedring (response) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 1.11 (CI 95% 0.93 - 1.32) Baseret på data fra 279 patienter i 3 studier. [6] (Randomiserede studier)	600 per 1.000	666 per 1.000 Forskel: **66 flere** per 1.000 (CI 95% 42 færre - 192 flere)	**Lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [7]	Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem internetbaseret kognitiv adfærdsterapi og standard kognitiv adfærdsterapi på antal personer der opnår bedring
Grad af angstsymptomer (severity of anxiety) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Lavere bedre Baseret på data fra: 396 patienter i 5 studier. [8] (Randomiserede studier)	Forskel: **SMD 0.04 lavere** (CI 95% 0.24 lavere - 0.16 højere)		**Moderat** på grund af alvorlig risiko for bias [9]	Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem internetbaseret kognitiv adfærdsterapi og standard kognitiv adfærdsterapi målt på grad af angstsymptomer
Funktionsniveau (function) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Lavere bedre Baseret på data fra: 337 patienter i 4 studier. [10] (Randomiserede studier)	Forskel: **SMD 0.18 lavere** (CI 95% 0.4 lavere - 0.03 højere)		**Lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [11]	Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem internetbaseret kognitiv adfærdsterapi og standard kognitiv adfærdsterapi målt på funktionsniveau
Livskvalitet (quality of life) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Højere bedre Baseret på data fra: 251 patienter i 3 studier. [12] (Randomiserede studier)	Forskel: **SMD 0.2 højere** (CI 95% 0.05 lavere - 0.45 højere)		**Lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [13]	Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem internetbaseret kognitiv adfærdsterapi og standard kognitiv adfærdsterapi målt på livskvalitet
Grad af undgåelse (avoidance) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Lavere bedre Baseret på data fra: 175 patienter i 2 studier. [14] (Randomiserede studier)	Forskel: **SMD 0.36 lavere** (CI 95% 0.66 lavere - 0.06 lavere)		**Lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [15]	Internetbaseret kognitiv adfærdsterapi reducerer muligvis grad af undgåelse i nogen grad sammenlignet med standard kognitiv adfærdsterapi

1. De absolutte værdier er baseret på en risk difference analyse.
2. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Andrews 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
3. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, inkomplette data/eller stort frafald, selektiv rapportering af outcome. **Upræcist effektestimat: Meget alvorligt.** Kun data fra ét studie, få patienter (<100)

inkluderet i studierne.
4. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Bergstrom 2010, Andrews 2011, Hedman 2011, Carlbring 2005, Kiropoulos 2008. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
5. **Risiko for bias: Ingen betydelig.** Manglende blinding, den manglende blinding vurderes ikke at påvirke frafald alle årsager, da begge grupper modtager aktive interventioner. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller der favoriserer både standard kognitiv adfærdsterapi og internetbaseret kognitiv adfærdsterapi.
6. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Bergstrom 2010, Hedman 2011, Carlbring 2005. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
7. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller der inkluderer både ingen effekt og favorisering af internetbaseret kognitiv adfærdsterapi. Få patienter (100-300) inkluderet i studierne.
8. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Carlbring 2005, Hedman 2011, Andrews 2011, Bergstrom 2010, Kiropoulos 2008. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
9. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Upræcist effektestimat: Ingen betydelig.** Ingen klinisk relevant forskel.
10. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Bergstrom 2010, Hedman 2011, Andrews 2011, Kiropoulos 2008. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
11. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller, der inkluderer både ingen effekt og favorisering af internetbaseret kognitiv adfærdsterapi.
12. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Hedman 2011, Kiropoulos 2008, Carlbring 2005. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
13. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller, der inkluderer både ingen effekt og favorisering af internetbaseret kognitiv adfærdsterapi.
14. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Carlbring 2005, Hedman 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
15. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller der inkluderer både ingen effekt og favorisering af internetbaseret kognitiv adfærdsterapi.

Referencer

1. Alberdi, Francisco; Møhl, Bo. Kap 17: Angsttilstande. I: Grundbog i psykiatri. Erik Simonsen & Bo Møhl (red). København: Hans Reitzel, 2017. Side 383-408.

2. Andrews G., Davies M., Titov N. : Effectiveness randomized controlled trial of face to face versus Internet cognitive behaviour therapy for social phobia. The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2011;45(4):337-340 Journal

10. Bergstrom J., Andersson G., Ljotsson B., Ruck C., Andreewitch S., Karlsson A., et al. : Internet-versus group-administered cognitive behaviour therapy for panic disorder in a psychiatric setting: a randomised trial. BMC Psychiatry 2010;10 54-244X Journal

14. Carlbring P., Nilsson-Ihrfelt E., Waara J., Kollenstam C., Buhrman M., Kaldo V., et al. : Treatment of panic disorder: live therapy vs. self-help via the Internet. Behaviour research and therapy 2005;43(10):1321-1333

15. Carlbring P, Andersson G, Cuijpers P, Riper H, Hedman-Lagerlof E : Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: an updated systematic review and meta-analysis. Cognitive Behaviour Therapy 2018;47(1):1-18

23. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF : Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. World Psychiatry 2014;13(1):56-67

37. Hedman E., Andersson G., Ljotsson B., Andersson E., Ruck C., Mortberg E., et al. : Internet-based cognitive behavior therapy vs. cognitive behavioral group therapy for social anxiety disorder: a randomized controlled non-inferiority trial. PloS One 2011;6(3):e18001 Journal

50. Kiropoulos LA, Klein B., Austin DW, Gilson K., Pier C., Mitchell J., et al. : Is internet-based CBT for panic disorder and agoraphobia as effective as face-to-face CBT?. Journal of anxiety disorders 2008;22(8):1273-1284 Journal

64. Olthuis JV, Watt MC, Bailey K, Hayden JA, Stewart SH : Therapist-supported Internet cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;3: 011565

106. NKR 58 Skærmbaseret kognitiv adfærdsterapi ved angstlidelser : metaanalyse 4.1. Sundhedsstyrelsen, 2021.

IKKE GÆLDENDE

5 - Benzodiazepiner ved behandlingsrefraktær angst

Patienter med behandlingsrefraktær angst er en vanskelig behandlelig gruppe, og man er på nuværende tidspunkt meget tilbageholdende med at anvende benzodiazepiner på grund af risiko for toleransudvikling og afhængighed. Det er uafklaret om patienter, der ikke har haft tilfredsstillende effekt af øvrige behandling (inkl. non-medikamentel) kunne have gavn af langtidsbehandling med benzodiazepiner. Der er behov for at afklare effekt og skadelige virkninger ved behandling med benzodiazepiner ved behandlingsrefraktær angst.

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde længerevarende behandling med benzodiazepiner i tillæg til standardbehandling til voksne patienter med behandlingsrefraktær angst (socialfobi, panikangst, generaliseret angst eller agorafobi).

Behandlingsrefraktær angst defineres som manglende remission efter to sufficiente behandlingsforsøg med antidepressiva fra forskellige klasser og når tilstanden ikke kan behandles på anden måde herunder non-medikamentelt.

Der er tale om svært forpinte patienter, hvor andre behandlingsmuligheder er udtømte.

Før opstart med benzodiazepiner er det vigtigt at udelukke, at angsttilstanden ikke skyldes en anden diagnose som fx posttraumatisk stresslidelse (PTSD), obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD), depression, psykose, autisme eller lign.

Med længerevarende behandling menes mere end 4 uger. Standardbehandling er antidepressiv medicin eller kognitiv adfærdsterapi.

Ved påbegyndelse af benzodiazepinbehandling ved behandlingsrefraktær angst, kan den første ordination udstrækkes til højst 4 uger, men med henblik på hensigtsmæssig dosering bør lægen have kontakt til patienten inden udløbet af de 4 uger. Ved fortsat behandling udover 4 uger vurderes behandlingen som længerevarende, og patientens tilstand samt effekt og bivirkninger af behandlingen skal løbende vurderes. Sundhedsstyrelsens vejledning om afhængighedsskabende medicin skal følges.

Patienter i et aktuelt alkohol- eller stofmisbrug bør ikke tilbydes behandling med benzodiazpiner. Patienter i behandling med benzodiazepiner kan udvikle tolerans og afhængighed af medicinen.

Behandling af voksne med behandlingsrefraktær angst skal i udgangspunktet varetages af eller i samråd med speciallæge i psykiatri.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Det er på baggrund af et randomiseret klinisk forsøg med meget lav tiltro til evidensen usikkert, om benzodiazepiner givet i tillæg til standardbehandling medfører flere gavnlige virkninger end standardbehandling alene.

Derfor valgte arbejdsgruppen at supplere evidensgrundlaget (det ene RCT) med evidens, der belyser effekten af benzodiazepiner ved ikke-behandlingsrefraktær angst. Dels i form af en netværksmetaanalyse, der undersøger effekten af benzodiazepiner til generaliseret angst og dels et systematisk review, der undersøger effekten af benzodiazepiner til panikangst.

Det systematiske review viste, at der er en mulig effekt af benzodiacepiner ved panikangst, idet der ses effekt på behandlingsrespons og et muligt lavere frafald sammenlignet med placebo, mens netværksmetaanalysen viste en mulig effekt af benzodiazepiner på angstsymptomer ved generaliseret angst.

Det er usikkert om langtidsbehandling med benzodiazepin i tillæg til standardbehandling medfører, at flere patienter får 'alvorlige skadevirkninger' (alvorlige bivirkninger) sammenlignet med standardbehandling. Outcomet er dårligt belyst.

Det kritiske outcome 'afhængighed' er ikke belyst i randomiserede studier, hverken for gruppen af behandlingsrefraktære

IKKE GÆLDENDE

patienter eller for patienter med ikke-behandlingsrefraktær panikangst. I observationel litteratur, er det dog beskrevet, at behandling med benzodiazepiner giver risiko for afhængighed og misbrug. Tiltroen til evidensen er meget lav. Den kliniske erfaring i arbejdsgruppen er, at der kan være kognitive skadevirkninger såsom sløvhed forbundet med at anvende benzodiazepiner, ligesom behandlingen også kan være afhængighedsskabende, og der derfor er et misbrugspotentiale.

Kvaliteten af evidensen Meget lav

Den samlede tiltro til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarhed og alvorligt/meget alvorligt upræcist effektestimat.

Patientpræferencer Ingen betydelig variation forventet

Det er arbejdsgruppens forventning, at der er varierende patientpræferencer.

Det forventes, at nogle patienter med behandlingsrefraktær angst vil ønske at afprøve benzodiazepiner, hvis alle andre behandlingsmuligheder er udtømte, mens andre ikke vil ønske dette.

Nogle patienter vil muligvis kunne opleve en hurtig bedring af deres symptomer ved brug af benzodiazepiner.

Brug af benzodiazepiner er forbundet med en trafiksikkerhedsmæssig risiko, og der er restriktioner og kørselsforbud for de fleste præparater bortset fra Oxazepam 30 mg, der har en kortere halveringstid. Dette er nærmere beskrevet i 'Vejledning om helbredskrav til kørekort' *[84]*.

Andre overvejelser Faktorer ikke vurderet

Ved påbegyndelse af benzodiazepinbehandling ved behandlingsrefraktær angst kan den første ordination udstrækkes til højst 4 uger, men med henblik på hensigtsmæssig dosering, bør lægen have kontakt til patienten inden udløbet af de 4 uger. Ved fortsat behandling skal patientens tilstand samt effekt og bivirkninger af behandlingen løbende vurderes.

Patienter i et aktuelt alkohol- eller stofmisbrug bør ikke tilbydes behandling med benzodiazpiner, og man bør rådføre sig med speciallæge før behandlingsopstart.

Behandlingen gives i tillæg til standardbehandling, og ordination skal ske i helhold til Sundhedsstyrelsens vejledning *[86]*

Behandling med benzodiazepiner forhindrer formentlig ikke effekt af psykoterapibehandling.

Rationale

Det er ved formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at det er usikker om benzodiazepiner i tillæg til standardbehandling medfører flere gavnlige virkninger end standardbehandling alene ved behandlingsrefraktær angst.

Der lægges endvidere vægt på, at benzodiazepiner muligvis har effekt ved ikke-behandlingsrefraktær panikangst og generaliseret angst, ligesom det er arbejdsgruppens kliniske erfaring, at benzodiazepiner givet i tillæg til standardbehandling kan have effekt ved behandlingsrefraktær angst.

Op imod den mulige gavnlige effekt, blev der lagt vægt på, at det er usikkert, om længerevarende behandling med benzodiazepiner øger antallet af patienter med alvorlige skadevirkninger, og at det ikke kan udelukkes, at langtidsbehandling med benzodiazepiner kan skabe tolerans og dermed være afhængighedsskabende.

Når arbejdsgruppen afvejer de gavnlige og skadelige virkninger, vurderes det, at de mulige gavnlige virkninger ved langtidsbehandling med benzodiazepiner til patienter med behandlingsrefraktær angst opvejer de mulige skadelige virkninger

IKKE GÆLDENDE

herunder risiko for toleransbaseret afhængighed og misbrug.

Tiltroen til evidensen er samlet set meget lav, samtidig med at det forventes, at patienterne vil have varierende præferencer i forhold til længerevarende behandling med benzodiazepiner.

Med baggrund i dette gives en svag anbefaling til fordel for at tilbyde længerevarende behandling med benzodiazepiner i tillæg til standardbehandling hos patienter med behandlingsrefraktær angst, hvor anden behandling ikke har haft tilstrækkelig effekt.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Voksne patienter med behandlingsrefraktær angst, begrænset til socialfobi, panikangst, generaliseret angst og agorafobi
Intervention: Benzodiazepiner i tillæg til standardbehandling
Sammenligning: Standardbehandling

Sammenfatning

Litteratur
Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af to randomiserede forsøg *[73][79]*. Begge randomiserede forsøg er hentet fra en systematisk oversigtsartikel *[69]*. Vi foretog en opdateret litteratursøgning og fandt ingen yderligere randomiserede forsøg. Flow charts findes her. Da outcome 'afhængighed' ikke var belyst i de randomiserede studier, foretog vi en supplerende søgning efter litteratur rapporteret i systematiske reviews. Vi inkluderede to systematiske reviews fra denne søgning, der kunne belyse afhængighed *[57][70]*. Flow charts findes her.

Gennemgang af evidensen
Kun det ene af de to randomiserede forsøg *[73]* opfydte vores inklusionskriterier. Dog opfyldte det ikke vores definition af behandlingsrefraktær angst, idet patienterne ikke havde to sufficiente behandlingsforsøg med antidepressiva fra forskellige klasser. Vi har taget højde for dette ved at nedgradere kvaliteten af evidensen. Det andet randomiserede forsøg *[79]* havde kognitiv adfærdsterapi i tilæg til antidepressiv medicin med i sammenligningsgruppen og dette studie rapporteres derfor kun narrativt nedenunder.

Populationen i det inkluderede studie af Pollack et al. *[73]* bestod af personer med socialfobi. Interventionen bestod af to faser. I fase 1 fik alle patienter behandling med den antidepressive medicin sertralin i 10 uger. I fase 2 blev de patienter der stadigt havde symptomer (operationaliseret som en score på over 50 på Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS)) randomiseret til enten sertralin plus placebo eller sertralin plus clonazepam i 12 uger. Studiet havde i alt 122 patienter i de to grupper. Studiet inkluderede også en tredie gruppe i fase 2, som modtog den antidepressvie medicin venlafaxin, men denne gruppe er ikke anvendt i denne retningslinje, da vi har valgt gruppen med sertralin plus placebo som sammenligningsgruppe.

For det kritiske outcome 'alvorlige skadevirkninger', er vi usikre på om benzodiazepiner i tillæg til standardbehandling medfører øget antal personer med 'alvorlige skadevirkninger' sammenlignet med standardbehandling. Tiltroen til dette er meget lav. Der blev ikke fundet kliniske relevante forskel på de øvrige kritiske outcome. Kvaliteten af de kritiske outcomes var samlet set meget lav, som følge af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarhed samt alvorlige upræcise effektestimater.

Det er usikkert om at benzodiazepiner i tillæg til standardbehandling øger antal personer, som opnår bedring, og usikkert om behandlingen øger frafald (alle årsager) sammenlignet gruppen der modtog standardbehandling med sertralin.

Det randomiserede forsøg af Simon et al. *[79]* inkluderede patienter med panikangst. Interventionen bestod af tre faser. I den første fase modtog alle patienter sertralin i seks uger, derefter blev de patienter, der ikke havde haft tilstrækkelig effekt randomiseret til enten øget dosis med sertralin sammenlignet med fortsat sertalin behandling og placebo i yderligere seks uger. I den tredje fase blev de patienter, som endnu ikke havde remmiteret eller var faldet fra af andre årsager, randomiseret til 12 ugers behandling med enten sertralin plus kognitiv adfærdsterapi sammenlignet med sertralin eller escitalopram plus clonazepam. Dette studie viste, at der ikke var nogen forskel i mellem behandlingerne på det kritiske outcome 'grad af angstsymptomer', at frafald var ligeligt fordelt mellem grupperne og at der var højere forekomst af 'ikke-alvorlige bivirkninger' i gruppen, der modtog sertralin eller escitalopram plus clonazepam, især når det gælder gastrointestiale symptomer. Det randomiserede forsøg understreger vigtigheden af, at kognitiv adfærdsterapi også skal være tilstrækkeligt

afprøvet inden benzodiazepiner overvejes.

Effekten af benzodiazepiner ved ikke-behandlingsrefraktær panikangst er undersøgt i det systematiske cochrane review af Breilman et al. *[13]*. Dette review fandt, at der var en mulig effekt af benzodiazepiner sammenlignet med placebo på behandlingsrespons og samtidig et muligt lavere frafald. De inkluderede studier i dette review blev vurderet til at være af lav kvalitet, blandt andet på grund af høj risiko for bias, højt frafald og publikations bias. Studierne var af kort varighed og kunne således ikke informere om langtidseffekter, afhængighed eller abstinenssymptomer ved udtrapning af benzodiazepin. I netværksmetaanalysen af Slee et al. fra 2019 *[80]* fandt man, at benzodiazepiner reducerede angstsymptomer på Hamilton Anxiety Scale sammenlignet med placebo MD −2.29 (95% CI −3.19 til -1.39). Dette er under den mindste kliniske relevante effektforskel på 3.5 points på denne skala. Den nedre konfidensgrænse kan dog ikke udelukke en klinisk relevant større effekt af behandling med benzodiazepiner *[33][63]*. Der var samtidig højere frafald af alle årsager ved behandling med benzodiazepiner sammenlignet med placebo, OR 1.43 (95% CI 1.12 til 1.86).

I den supplerende søgning efter litteratur, der kunne belyse vores outcome afhængighed, fandt vi et review fra 2019 som både inkluderede epidimiologiske data og randomiserede kliniske studier *[57]*. De fandt ingen randomiserede kliniske forsøg, som rapporterede abstinenssymptomer ved ophold i behandling af angst med benzodiazepiner. Et systematisk review med observationel data af Pauly et al. fra 2015 *[70]* beskriver risiko for afhængighed af benzodiazepiner. Det er arbejdsgruppens vurdering, at brug af benzodiazepiner medfører en risiko for afhængighed og misbrug. Behandling med benzodiazepiner er reguleret af Sundhedsstyrelsen og i deres retningslinjer angives der at behandling med benzodiazepiner skal vurderes efter 4 uger *[86]*.

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Standardbehandling	Benzodiazepin i tillæg til standardbehandling	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Alvorlige skadevirknigner (serious adverse events)) [1] Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Relative risiko 6.56 (CI 95% 0.35 - 124.41) Baseret på data fra 122 patienter i 1 studier. [2] (Randomiserede studier)	0 per 1.000	48 per 1.000 Forskel: **50 flere** per 1.000 (CI 95% 10 færre - 110 flere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat, på grund af alvorlig manglende overførbarhed [3]	Vi er usikre på, om benzodiazepiner medfører øget antal personer med af alvorlige skadevirkninger
Afhængighed (dependency) 9 Kritisk	Baseret på data fra patienter i 0 studier.			**Meget lav**	Det er arbejdsgruppens vurdering, at benzodiazepiner muligvis øger antal personer der oplever afhængighed
Bedring (response) LSAS <= 50 (0-72) [4] Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 1.56 (CI 95% 1.04 - 2.35) Baseret på data fra 122 patienter i 1 studier. [5] (Randomiserede studier)	356 per 1.000	555 per 1.000 Forskel: **199 flere** per 1.000 (CI 95% 14 flere - 481 flere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat, på grund af alvorlig manglende overførbarhed [6]	Vi er usikre på, om benzodiazepiner øger antallet af personer der opnår bedring

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Standardbehandling	Benzodiazepin i tillæg til standardbehandling	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Frafald, alle årsager (dropout all cause) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 0.7 (CI 95% 0.26 - 1.9) Baseret på data fra 122 patienter i 1 studier. [7] (Randomiserede studier)	136 per 1.000	95 per 1.000 Forskel: **41 færre** per 1.000 (CI 95% 101 færre - 122 flere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat, på grund af alvorlig manglende overførbarhed [8]	Vi er usikre på, om benzodiazepiner nedsætter frafald af alle årsager
Skadevirkninger (adverse events) totale antal personer med alvorlige og ikke-alvorlige skadevirkninger Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Det er arbejdsgruppens vurdering, at benzodiazepiner muligvis øger antallet af personer med skadevirkninger
Frafald, grundet skadevirkninger (dropouts, due to adverse events) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Der er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikkert, om benzodiazepiner påvirker frafald grundet skadevirkninger
Grad af angstsymptomer (severity of anxiety) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Målt med: HAM-A Skala: 0-56 Lavere bedre Baseret på data fra: 122 patienter i 1 studier. [9] (Randomiserede studier)	9 (gennemsnit)	7.9 (gennemsnit) Forskel: **MD 1.1 lavere** (CI 95% 3.28 lavere - 1.08 højere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat, på grund af alvorlig manglende overførbarhed [10]	Vi er usikre på, om benzodiazepiner påvirker grad af angstsymptomer
Funktionsniveau (function) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Målt med: Sheehan Disability Scale Skala: 0-30 Lavere bedre Baseret på data fra: 122 patienter i 1 studier. [11] (Randomiserede studier)	10.1 (gennemsnit)	10 (gennemsnit) Forskel: **MD 0.1 lavere** (CI 95% 2.4 lavere - 2.2 højere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat, på grund af alvorlig manglende overførbarhed [12]	Vi er usikre på, om benzodiazepiner påvirker funktionsniveau

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Standardbehandling	Benzodiazepin i tillæg til standardbehandling	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Livskvalitet (quality of life) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Målt med: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Skala: 0-80 Højere bedre Baseret på data fra: 122 patienter i 1 studier. [13] (Randomiserede studier)	50.1 (gennemsnit)	49.9 (gennemsnit) Forskel: MD 0.2 lavere (CI 95% 2.84 lavere - 3.24 højere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat, på grund af alvorlig manglende overførbarhed [14]	Vi er usikre på, om benzodiazepiner påvirker livskvalitet i betydelig grad
Grad af undgåelse (avoidance) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.		CI 95%		Det er arbejdsgruppens vurdering, at benzodiazepiner muligvis ikke påvirker grad af undgåelse i betydelig grad

1. De absolutte estimater er baseret på risk difference analyse.
2. Systematisk oversigtsartikel [107] med inkluderede studier: [73]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
3. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, mangelfuld generering af allokeringssekvens. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation. Populationen har social fobi. Vi har ikke evidens for generaliseret angst, panikangst og agorafobi. Det er usikkert om populationen i det inkluderede studie opfylder definitionen for behandlingsrefraktær angst. **Upræcist effektestimat: Meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller, få patienter (<100) inkluderet i studiet. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
4. Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS)(0-72).
5. Systematisk oversigtsartikel [107] med inkluderede studier: [73]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, mangelfuld generering af allokeringssekvens. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation. Populationen har social fobi. Vi har ikke evidens for generaliseret angst, panikangst og agorafobi. Det er usikkert om populationen i det inkluderede studie opfylder definitionen for behandlingsrefraktær angst. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Få patienter (100-300) inkluderet i studiet. **Publikationsbias: Ingen betydelig.** Udelukkende små og hovedsagelig kommercielt finansierede studier.
7. Systematisk oversigtsartikel [107] med inkluderede studier: [73]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, mangelfuld generering af allokeringssekvens. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation. Populationen har social fobi. Vi har ikke evidens for generaliseret angst, panikangst og agorafobi. Det er usikkert om populationen i det inkluderede studie opfylder definitionen for behandlingsrefraktær angst. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Få patienter (100-300) inkluderet i studiet. **Publikationsbias: Ingen betydelig.** Udelukkende små og hovedsagelig kommercielt finansierede studier.
9. Systematisk oversigtsartikel [107] med inkluderede studier: Pollack 2014. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, mangelfuld generering af allokeringssekvens. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Forskelle mellem

målpopulation og studiepopulation. Populationen har social fobi. Vi har ikke evidens for generaliseret angst, panikangst og agorafobi. Det er usikkert om populationen i det inkluderede studie opfylder definitionen for behandlingsrefraktær angst. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller, få patienter (100-300) inkluderet i studiet. **Publikationsbias: Ingen betydelig.** Udelukkende små og hovedsagelig kommercielt finansierede studier.

11. Systematisk oversigtsartikel [107] med inkluderede studier: Pollack 2014. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

12. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, mangelfuld generering af allokeringssekvens. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation. Populationen har social fobi. Vi har ikke evidens for generaliseret angst, panikangst og agorafobi. Det er usikkert om populationen i det inkluderede studie opfylder definitionen for behandlingsrefraktær angst. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller, få patienter (100-300) inkluderet i studiet. **Publikationsbias: Ingen betydelig.** Udelukkende små og hovedsagelig kommercielt finansierede studier.

13. Systematisk oversigtsartikel [107] med inkluderede studier: Pollack 2014. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

14. **Risiko for bias: Alvorligt.** Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, manglende blinding, mangelfuld generering af allokeringssekvens. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation. Populationen har social fobi. Vi har ikke evidens for generaliseret angst, panikangst og agorafobi. Det er usikkert om populationen i det inkluderede studie opfylder definitionen for behandlingsrefraktær angst. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller, få patienter (100-300) inkluderet i studiet. **Publikationsbias: Ingen betydelig.** Udelukkende små og hovedsagelig kommercielt finansierede studier.

Referencer

57. Marsden J, White M, Annand F, Burkinshaw P, Carville S, Eastwood B, et al. : Medicines associated with dependence or withdrawal: a mixed-methods public health review and national database study in England. The Lancet.Psychiatry 2019;6(11):935-950

63. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW : Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Medical care 2003;41(5):582-592 Journal

69. Patterson B, Van Ameringen M : Augmentation strategies for treatment-resistant anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. Depression & Anxiety 2016;33(8):728-736

70. Pauly V, Lapeyre-Mestre M, Braunstein D, Rueter M, Thirion X, Jouanjus E, et al. : Detection of signals of abuse and dependence applying disproportionality analysis. European journal of clinical pharmacology 2015;71(2):229-36 Pubmed Journal

73. Pollack MH, Van Ameringen M., Simon NM, Worthington JW, Hoge EA, Keshaviah A., et al. : A double-blind randomized controlled trial of augmentation and switch strategies for refractory social anxiety disorder. The American Journal of Psychiatry 2014;171(1):44-53 Journal

79. Simon NM, Otto MW, Worthington JJ, Hoge EA, Thompson EH, Lebeau RT, et al. : Next-step strategies for panic disorder refractory to initial pharmacotherapy: a 3-phase randomized clinical trial. The Journal of clinical psychiatry 2009;70(11):1563-1570 Journal

84. Styrelsen for Patientsikkerhed. Vejledning om helbredskrav til kørekort. København: Styrelsen for Patientsikkerhed, 2017. Link

86. Sundheds- og Ældreministeriet : Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler : VEJ nr 9523 af 19/06/2019 (Gældende). Retsinformation 2019; Link

107. NKR 58 Angst voksne PICO 4 Benzodiazepiner : metaanalyse 5.1. Sundhedsstyrelsen, 2021.

6 - Tredjebølgeterapier ved generaliseret angst

I de senere år er der kommet en række nye terapiformer, som alle er videreudviklinger af kognitiv adfærdsterapi. Denne såkaldte "tredje bølge" af kognitiv adfærdsterapi har mindfulness, følelser, relationer, accept, værdier og metakognition som omdrejningspunkter. Eksempler på disse er Acceptance-Commitment terapi, Metakognitiv terapi og Compassion Focused terapi. Acceptance- Commitment terapi inddrager kropslige og følelsesmæssige elementer og har et fokus på en eksistentiel accepterende livsanskuelse. Metakognitiv terapi tager udgangspunkt i måden, man håndterer sine tanker på. Fokus er på metaplanet, det vil sige omkring de tanker vi har om vores tanker. Compasion Focused terapi har sit hovedfokus på afstressning og medfølelse og tager afsæt i bl.a. kognitiv adfærdsterapi, mindfulness og gestaltterapi. En anden nyere videreudvikling af kognitiv adfærdsterapi er Unified Protocol. Unified Protocol terapi er en transdiagnostisk behandlingsform, hvilket betyder, at den er godt er egnet til at behandle patienter med komorbide lidelser samt andre angstformer og depression.

Flere af disse terapiformer er i de senere år i højere grad blevet anvendt både i psykiatrien og i primærsektor til behandling af generaliseret angst. Der er er flere aktører, som forsøger at fremme disse behandlingsformer og få dem anerkendt som førstevalgsterapi ved generaliseret angst. I Danmark er førstevalgsbehandlingen ved generaliseret angst kognitiv adfærdsterapi.

Arbejdsgruppen var af den opfattelse, at klinikere ofte oplever, at generaliseret angst er sværere at behandle med kognitiv adfærdsterapi, og at metakognitiv terapi skulle virke bedre. På denne baggrund ønskede arbejdsgruppen at undersøge evidensen for metakognitiv adfærdsterapi og andre tredjebølge terapier til behandling af generaliseret angst.

6.1 - Acceptance-Commitment Terapi (ACT) eller kognitiv adfærdsterapi

Svag anbefaling mod

Tilbyd ikke rutinemæssigt Acceptance-Commitment terapi som førstevalgsbehandling til voksne patienter med generaliseret angst, da det er usikkert, om effekten sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi er ligeværdig.

Der er ikke evidens, der understøtter at Acceptance-Commitment terapi kan ligestilles med kognitiv adfærdsterapi som førstevalgsbehandling.

Behandlingen bør være manualiseret.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

På grund af mangelfuld evidens, foreligger der på nuværende tidspunkt ikke sikker viden om forskelle i gavnlige og skadelige effekter mellem Acceptance-Commitment terapi og kognitiv adfærdsterapi som førstevalgsbehandling. Det er desuden usikkert om Acceptance-Commitment terapi og kognitiv adfærdsterapi er ligeværdige terapiformer.

Det er arbejdsgruppens vurdering, at der muligvis ikke er betydelige forskelle mellem de to interventioner.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Den samlede tiltro til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias og på grund af meget alvorligt upræcise effektestimater.

IKKE GÆLDENDE

Patientpræferencer

Patienternes præferencer er ukendte, men arbejdsgruppen forventer, at der vil være variende patientpræferencer. Det forventes, at nogle patienter vil foretrække Acceptance-Commitment terapi, da denne terapi i højere grad inddrager kropslige og følelsesmæssige elementer og fokuserer på en eksistentiel accepterende livsanskuelse. Metoden involverer mindfulness og den har i mindre grad fokus på at omstrukturere tanker, men fokuserer i stedet på at acceptere tanker og følelser og arbejde mod et højere mål.

Rationale

Der er ved formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at det er usikkert om Acceptance-Commitment terapi og kognitiv adfærdsterapi er ligeværdige terapiformer ved førstevalgbehandling af generaliseret angst. Tiltroen til evidensen er samlet set meget lav samtidig med, at der forventes at være varierende patientpræferencer mellem de to interventioner.

Arbejdsgruppen vurderer på den baggrund, at Acceptance- Commitment terapi ikke på nuværende tidspunkt kan anbefales som ligeværdig førstevalgsbehandling ved generaliseret angst, da kognitiv adfærdsterapi er et veletableret førstevalg. Med baggrund i dette gives en svag anbefaling imod at tilbyde Acceptance-Commitment terapi som førstevalgsbehandling til personer med generaliseret angst.

ENDE

Fokuseret Spørgsmål

Population:	Voksne patienter med generaliseret angst
Intervention:	Acceptance-commitment terapi
Sammenligning:	Kognitiv adfærdsterapi

Sammenfatning

Litteratur
Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af to randomiserede forsøg *[82][92]*, hvoraf det ene *[92]* er hentet fra et systematisk review *[65]*. Vi foretog en opdateret litteratursøgning baseret på den seneste søgedato i det systematiske review af Hacker et al. *[36]* og fandt i søgningen et randomiset forsøg *[82]*. Flow charts findes her.

Gennemgang af evidensen
Populationerne i de inkluderede studier bestod af personer med generaliseret angst. Interventionerne bestod af Acceptance-Commitment terapi sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi. Studierne var små med få inkluderede patienter.

Studiet af Stefan et al. *[82]* inkluderede 75 patienter, som modtog 3 ugers intervention. Studiet foregik i ambulant regi. Patienterne blev randomiseret til enten kognitiv terapi eller Acceptance-Commitment terapi. Den kognitive adfærdsterapi fokuserede på især at ændre dysfunktionelle tanker, eksempelvis tanker vedrørende lavt selvværd, hvorimod Acceptance-Commitment terapien fokuserede mere på at ændre forholdet til ens tanker, eksempelvis accept af eksistensen af tanker om lavt selvværd.

Studiet af Wetherell et al. *[92]* inkluderede 20 patienter, der blev rekrutteret via brochurer og telefonopkald. Patienterne blev randomiseret til enten kognitiv adfærdsterapi eller Acceptance-Commitment terapi. Interventionerne varede i 12 uger. I dette studie var Acceptance-Commitment terapien fokuseret på at klarlægge *mål og værdier* omkring villighed til at opleve og bearbejde følelser, hvorimod den kognitive adfærdsterapi var fokuseret på psykoedukation og *teknikker* til at ændre tanker og adfærd.

Det er usikkert om Acceptance-Commitment terapi og kognitiv adfærdsterapi er ligeværdige terapiformer. For det kritiske outcome 'grad af angstsymptomer', er det er usikkert, om der er klinisk relevante forskelle i effekt mellem Acceptance-Commitment terapi og kognitiv adfærdsterapi SMD -0.1 (95% CI -0.61 til 0.40). Dette svarer til en MD -0.82 (95% CI -5.02 til 3.28) på Hamilton Anxiety Scale (0-56), omregnet ud fra standardeviation fra Xie 2019 *[95]* (SD = 8.2). Denne beregning er foretaget udfra en metode beskrevet af Thorlund et al. *[87]*. Resultatet er under den kliniske

relevante effektforskel på 3.5 points på denne skala (Hamilton Anxiety Scale), men den nedre konfidensgrænse kan ikke udelukke en klinisk relevant større effekt af Acceptance-Commitment terapi *[33][63]*. Det er usikkert, om der er klinisk relevante forskelle i effekt mellem Acceptance-Commitment terapi og kognitiv adfærdsterapi på det kritiske outcome "funktionsniveau'. Den gennemsnitlige forskel var 1.55 point (95% CI -4.47 til 7.56) på skalaen Penn State Worry Questionaire. Resultatet er under den mindste kliniske relvante forskel på 5.45 points, og vi har meget lav tiltro til dette estimat. Den mindste klinisk relevnate forskel er bestemt som en 1/2 standarddeviation, hvor standarddeviationen er taget fra Stefan 2019 *[82]*.

Kvaliteten af de kritiske outcomes var samlet set meget lav, som følge af høj risiko for bias samt meget alvorlige upræcise effektestimater.

Vi er usikre på om Acceptance-Commitment terapi øger antallet af personer, der opnår bedring og om Acceptance-Commitment terapi forbedrer livskvalitet sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi. Det er usikkert om der er kliniske relevante forskelle på de øvrige vigtige outcomes. Vi fandt ingen data for de to vigtige outcomes 'skadevirkninger' og 'grad af undgåelse', og det er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikkert om der for disse to outcomes er relevante forskelle mellem Acceptance-Commitment terapi og kognitiv adfærdsterapi.

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Kognitiv adfærdsterapi	 Acceptance-commitment terapi	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Skadevirkninger (adverse events) totale antal personer med alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Der er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikker, om der er betydelige forskelle mellem Acceptance-Commitment terapi og kognitiv adfærdsterapi i forhold til antal personer med skadevirkninger
Bedring (response) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 1.18 (CI 95% 0.85 - 1.64) Baseret på data fra 61 patienter i 2 studier. [1] (Randomiserede studier)	600 per 1.000	708 per 1.000 Forskel: **108 flere** per 1.000 (CI 95% 90 færre - 384 flere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat [2]	Vi er usikre på, om Acceptance-Commitment terapi øger antal personer der opnår bedring sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi
Frafald, alle årsager (dropouts all causes) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 0.88 (CI 95% 0.51 - 1.53) Baseret på data fra 68 patienter i 2 studier. [3] (Randomiserede studier)	455 per 1.000	400 per 1.000 Forskel: **55 færre** per 1.000 (CI 95% 223 færre - 241 flere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat [4]	Vi er usikre på, om der er betydelige forskelle mellem Acceptance-Commitment terapi og kognitiv adfærdsterapi i forhold frafald af alle årsager
Grad af				**Meget lav**	Vi er usikre på, om der

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Kognitiv adfærdsterapi	 Acceptance-commitment terapi	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
angstsymptomer (severity of anxiety) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Lavere bedre Baseret på data fra: 61 patienter i 2 studier. [5] (Randomiserede studier)	Forskel: **SMD 0.1 lavere** (CI 95% 0.61 lavere - 0.4 højere)		på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat [6]	er betydelige forskelle mellem Acceptance-Commitment terapi og kognitiv adfærdsterapi målt på grad af angstsymptomer
Funktionsniveau (function) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Målt med: Penn State Worry Questionnaire (PSWQ) Skala: 0-80 Lavere bedre Baseret på data fra: 63 patienter i 2 studier. [7] (Randomiserede studier)	**54.13** (gennemsnit)	**55.6** (gennemsnit) Forskel: **MD 1.55 højere** (CI 95% 4.47 lavere - 7.56 højere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat [8]	Vi er usikre på, om der er betydelige forskelle mellem Acceptance-Commitment terapi og kognitiv terapi målt på funktionsniveau
Livskvalitet (qualilty of life) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Målt med: Median change with-in group på SF-36 Skala: 0-100 Højere bedre Baseret på data fra: 16 patienter i 1 studier. [9]	**-4.9** (Median)	**2.1** (Median) Forskel: **MD 7 højere** (CI 95% 7.54 lavere - 21.54 højere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat [10]	Vi er usikre på, om Acceptance-Commitment terapi medfører forbedret livskvalitet sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi
Grad af undgåelse (avoidance) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.	CI 95%			Der er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikkert, om der er betydelige forskelle mellem Acceptance-Commitment terapi og kognitiv adfærdsterapi målt på grad af undgåelse

1. Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: Wetherell 2011, Stefan 2019. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Upræcist effektestimat: Meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller der inkluderer både favorisering af Acceptance-commitment terapi og kognitiv adfæresterapi, få patienter (<100) inkluderet i studierne.
3. Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: Stefan 2019, Wetherell 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Upræcist effektestimat: Meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller der inkluderer både favorisering af Acceptance-commitment terapi og kognitiv adfærdsterapi, få patienter (<100) inkluderet i studierne.
5. Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: Stefan 2019, Wetherell 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

6. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller der inkluderer både favorisering af Acceptance-commitment terapi og kognitiv adfærdsterapi, få patienter (<100) inkluderet i studierne.
7. Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: Stefan 2019, Wetherell 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Upræcist effektestimat: Meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller der overlapper den mindste klinisk relevante forskel på denne skala (MCID 5.45), få patienter (<100) inkluderet i studierne.
9. Systematisk oversigtsartikel [108] med inkluderede studier: Wetherell 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Upræcist effektestimat: Meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller der inkluderer både favorisering af Acceptance-commitment terapi og kognitiv adfærdsterapi, få patienter (<100) inkluderet i studierne, kun data fra ét studie.

Referencer

36. Hacker T, Stone P, MacBeth A : Acceptance and commitment therapy - Do we know enough? Cumulative and sequential meta-analyses of randomized controlled trials. Journal of affective disorders 2016;190: 551-565

63. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW : Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Medical care 2003;41(5):582-592 Journal

65. Ost LG : The efficacy of Acceptance and Commitment Therapy: An updated systematic review and meta-analysis. Behaviour research and therapy 2014;61: 105-121

82. Stefan S, Cristea IA, Szentagotai Tatar A, David D : Cognitive-behavioral therapy (CBT) for generalized anxiety disorder: Contrasting various CBT approaches in a randomized clinical trial. Journal of clinical psychology 2019;75(7):1188-1202

92. Wetherell JL, Afari N., Ayers CR, Stoddard JA, Ruberg J., Sorrell JT, et al. : Acceptance and Commitment Therapy for generalized anxiety disorder in older adults: a preliminary report. Behavior therapy 2011;42(1):127-134 Journal

108. NKK 58 PICO 5a acceptance-commitment terapi ved generaliseret angst.

6.2 - Metakognitiv terapi eller kognitiv adfærdsterapi

Svag anbefaling mod

Tilbyd ikke rutinemæssigt metakognitiv terapi som førstevalgsbehandling til voksne patienter med generaliseret angst, da det er usikkert, om effekten sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi er ligeværdig.

Der er ikke evidens, der understøtter, at metakognitiv terapi kan ligestilles med kognitiv adfærdsterapi som førstevalgsbehandling.

Behandlingen bør være manualiseret.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

På grund af mangelfuld evidens er der på nuværende tidspunkt ikke sikker viden om forskelle i gavnlige og skadelige effekter mellem metakognitiv terapi og kognitiv adfærdsterapi som førstevalgsbehandling, og det er usikkert, om metakognitiv terapi og kognitiv adfærdsterapi er ligeværdige terapiformer. Det er arbejdsgruppens vurdering, at der muligvis ikke er betydelige forskelle mellem de to interventioner.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Den samlede tiltro til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias og på grund af meget alvorligt upræcise effektestimater.

Patientpræferencer

Patienternes præferencer er ukendte, men arbejdsgruppen forventer, at der vil være variende patientpræferencer.

Det forventes, at nogle patienter vil foretrække metakognitiv terapi, da den kan opleves som mere skånsom, fordi man ikke skal arbejde direkte med tankerne men mere på metaplan. Der arbejdes meget hurtigt med nye strategier for tanker, adfærd og fokus. Metoden er transdiagnostisk og enkel, og dermed appellerer den bredt, idet flere problematikker kan angribes med samme tilgang.

Rationale

Der er ved formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at det er usikkert om metakognitiv terapi og kognitiv adfærdsterapi er ligeværdige terapiformer ved førstevalgsbehandling af generaliseret angst. Tiltroen til evidensen er samlet set meget lav, samtidig med at der forventes at være varierende patientpræferencer mellem de to interventioner.

Arbejdsgruppen vurderer på denne baggrund, at metakognitiv terapi ikke på nuværende tidspunkt kan anbefales som ligeværdig førstevalgsbehandling til patienter med generaliseret angst, da kognitiv adfærdsterapi er et veletableret førstevalg. Med baggrund i dette gives en svag anbefaling imod at tilbyde metakognitiv terapi som førstevalgsbehandling til personer med generaliseret angst.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Voksne patienter med generaliseret angst
Intervention: Metakognitiv terapi
Sammenligning: Kognitiv adfærdsterapi

Sammenfatning

Litteratur
Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af et randomiseret forsøg *[61]*. Vi fandt ingen randomiserede forsøg fra de systematiske reviews. Vi foretog en opdateret litteratursøgning baseret på seneste søgedato i det systematiske review af Phillip et al. 2019 *[71]* og fandt et randomiset forsøg *[61]*. Flow charts findes her.

Gennemgang af evidensen
Populationen i det inkluderede studie bestod af personer med generaliseret angst. Interventionerne bestod af metakognitiv terapi sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi. Studiet foregik i ambulant regi. I alt 81 personer med

IKKE GÆLDENDE

generaliseret angst blev randomiseret til enten metakognitiv terapi, kognitiv adfærdsterapi eller venteliste. Vi bruger kun sammenligningen mellem metakognitiv terapi og kognitiv adfærdsterapi i besvarelsen af dette spørgsmål. Både den kognitive adfærdsterapi og den metakognitive terapi var baseret på standardiserede behandlingsmanualer. Behandlingen varede i 12 uger. Den kognitive adfærdsterapi fokuserede på, at patienten skulle blive bedre til at opdage tidlige signaler på angst. Patienten blev samtidig instrueret i afspændigsteknikker, fokus på visualisering, mestringsteknikker og selvkontrol til at håndtere angstsymptomer. I den metakognitive terapi var indholdet fokuseret omkring et mål om eliminering af negative metakognitive overbevisninger og en introduktion af alternative mestringsstrategier, som kunne understøtte bedre regulering af bekymringer og større psykisk afstand til begivenheder, der kunne "trigge" angst.

Arbejdsgruppen er usikre på om metakognitiv terapi medfører forbedring af de kritiske outcomes sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi. Effektforskellen på det kritiske outcome 'grad af angstsymptomer' er MD -5.36 (95% CI -10.48 til -0.24) på Beck Anxiety Inventory til fordel for metakognitiv terapi. Resultatet er over den mindste relevante forskel (MIREDIF) på 3.0 points *[58]*, men vi har meget lav tiltro til estimatet og det kan derfor være væsentlig anderledes. For det andet kritiske outcome 'funktionsniveau' ses en effektforskel mellem interventionerne på MD -11.74 (95% CI -18.55 til -4.93) på skalen Penn State Worry Questionnaire i favør af metakognitiv terapi. Resultatet er over den mindste kliniske relevante forskel på 5.2 points, men vi men vi har meget lav tiltro til estimatet, og det kan derfor være væsentlig anderledes. Den mindste klinisk relevante forskel er bestemt som 1/2 standarddeviation, hvor standarddeviationen er taget fra Nordahl 2018 *[61]*. Metoden til at bruge 1/2 standarddeviation som den mindste kliniske relevante forskel er beskrevet i flere publikationer *[31][63]*.

Kvaliteten af de kritiske outcomes var samlet set meget lav, som følge af alvorlig risiko for bias samt meget alvorlige upræcise effektestimater.

Det er usikkert om der er kliniske relvante forskelle på de vigtige outcomes 'frafald, alle årsager' og 'bedring', der er meget lav tiltro til evidensen for dette. Vi fandt ingen data for de tre vigtige outcomes 'skadevirkninger', 'grad af undgåelse' og 'livskvalitet', men det er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikkert om der er relevante forskelle mellem metakognitiv terapi og kognitiv adfærdsterapi i forhold disse outcomes.

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Kognitiv adfærdsterapi	 Meta-kognitiv terapi	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Skadevirkninger (adverse events) totale antal personer med alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Der er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikkert, om der er betydelige forskelle mellem metakognitiv terapi og kognitiv adfærdsterapi i forhold til antal personer med skadevirkninger
Frafald, alle årsager, dropouts all causes Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 0.88 (CI 95% 0.13 - 5.81) Baseret på data fra 60 patienter i 1 studier. [1] (Randomiserede studier)	71 per 1.000	62 per 1.000 Forskel: **9 færre** per 1.000 (CI 95% 62 færre - 342 flere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat [2]	Vi er usikre på, om der er betydelige forskelle mellem metakognitiv terapi og kognitiv adfærdsterapi på frafald af alle årsager

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Kognitiv adfærdsterapi	 Meta-kognitiv terapi	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Bedring (response) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 1.1 (CI 95% 0.83 - 1.48) Baseret på data fra 57 patienter i 1 studier. [3] (Randomiserede studier)	731 per 1.000	804 per 1.000 Forskel: **73 flere** per 1.000 (CI 95% 124 færre - 351 flere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat [4]	Vi er usikre på, om der er betydelige forskelle mellem meta-kognitiv terapi og kognitiv adfærdsterapi på antal personer der opnår bedring
Grad af angstsymptomer (severity of anxiety) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Målt med: Beck Anxiety Inventory Skala: 0-63 Lavere bedre Baseret på data fra: 60 patienter i 1 studier. [5] (Randomiserede studier)	10.42 (gennemsnit)	5.06 (gennemsnit) Forskel: **MD 5.36 lavere** (CI 95% 10.48 lavere - 0.24 lavere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat [6]	Vi er usikre på, om metakognitiv terapi medfører forbedring af grad af angstsymptomer sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi
Funktionsniveau (function) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Målt med: Penny State Worry Questionnaire Skala: 16-18 Lavere bedre Baseret på data fra: 60 patienter i 1 studier. [7] (Randomiserede studier)	54.67 (gennemsnit)	42.93 (gennemsnit) Forskel: **MD 11.74 lavere** (CI 95% 18.55 lavere - 4.93 lavere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat [8]	Vi er usikre på, om metakognitiv terapi medfører forbedring af funktionsniveau sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi
Grad af undgåelse (avoidance) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.				Der er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikker, om der er betydelige forskelle mellem metakognitiv terapi og kognitiv adfærdsterapi målt på grad af undgåelse
Livskvalitet (quality of life) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.				Det er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikkert, om der er betydelige forskelle mellem meta-kognitiv terapi og kognitiv adfærdsterapi målt på livskvalitet

1. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Nordahl 2018. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Upræcist effektestimat: Meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller der inkluderer både favorisering af Meta-kognitiv terapi og Kognitiv adfærdsterapi, kun data fra ét studie, få patienter (<100) inkluderet i studiet.

3. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Nordahl 2018. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Upræcist effektestimat: Meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller der inkluderer både favorisering af Meta-kognitiv terapi og Kognitiv adfærdsterapi, få patienter (<100) inkluderet i studiet, kun data fra ét studie.
5. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Nordahl 2018. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, Selektiv rapportering af outcome, publikation af afhandling på samme studie tyder på at randomiseringen blev brudt før inkluderingen var afsluttet. **Upræcist effektestimat: Meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller der inkluderer både favorisering af Meta-kognitiv terapi og ingen effekt, få patienter (<100)) inkluderet i studiet, kun data fra ét studie.
7. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Nordahl 2018. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, publikation af afhandling på samme studie tyder på at randomiseringen blev brudt før inkluderingen var afsluttet. **Upræcist effektestimat: Meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller der inkluderer både favorisering af Meta-kognitiv terapi og ingen effekt, kun data fra ét studie, få patienter (<100) inkluderet i studiet.

Referencer

61. Nordahl HM, Borkovec TD, Hagen R, Kennair LEO, Hjemdal O, Solem S, et al. : Metacognitive therapy versus cognitive-behavioural therapy in adults with generalised anxiety disorder. BJPsych Open 2018;4(5):393-400

71. Philipp R, Kriston L, Lanio J, Kuhne F, Harter M, Moritz S, et al. : Effectiveness of metacognitive interventions for mental disorders in adults: a systematic review and meta-analysis (METACOG). Clinical Psychology & Psychotherapy 2019;26(2):227-240

109. NKR 58 PICO 5b metakognitiv terapi for generaliseret angst.

6.3 - Unified Protocol terapi eller kognitiv adfærdsterapi

Svag anbefaling mod

Tilbyd ikke rutinemæssigt Unified Protocol terapi som førstevalgsbehandling til voksne patienter med generaliseret angst, da det er usikkert, om effekten sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi er ligeværdig.

Der er ikke evidens, der understøtter, at Unified Protocol terapi kan ligestilles med kognitiv adfærdsterapi som førstevalgsbehandling.

Behandlingen bør være manualiseret.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

For det kritiske outcome 'grad af angstsymptomer' er der sandsynligvis ingen relevante forskelle i effekt mellem Unified Protocol terapi og kognitiv adfærdsterapi, og for det kritiske outcome 'funktionsniveau' er der muligvis ikke relevante forskelle i effekt. De vigtige outcomes 'livskvalitet', 'grad af undgåelse' og 'skadevirkninger' er ikke belyst, men der er

muligvis et lavere frafald ved Unified Protocol terapi.

Arbejdsgruppen vurderer, at der på grund af mangelfuld evidens på nuværende tidspunkt ikke er sikker viden om forskelle i gavnlige og skadelige effekter mellem Unified Protocol terapi og kognitiv adfærdsterapi som førstevalgsbehandling. det er således usikkert om Unified Protocol terapi og kognitiv adfærdsterapi er ligeværdige terapiformer.

Kvaliteten af evidensen Lav

Den samlede tiltro til evidensen er lav på grund af alvorlig manglende overførbarhed og alvorligt upræcise effektestimater.

Patientpræferencer

Patienternes præferencer er ukendte, men arbejdsgruppen forventer, at der vil være variende patientpræferencer.

Det forventes, at nogle patienter vil foretrække Unified Protocol terapi, der indeholder psykosociale behandlingselementer som nogle pateinter vil foretrække fremfor kognitiv adfærdsterapi. I Unified Protocol-behandlingen bliver der ikke kun arbejdet med angst, men med alle følelser og med alle former for følelsesmæssig ubehag. Nogle patienter kan bedre genkende sig selv i et behandlingsforløb, som ikke kun beskæftiger sig med en specifik form for angst eller kun med angst.

Rationale

Der er ved formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der ikke er fundet umiddelbare kliniske relevante forskelle i effekten mellem Unified Protocol terapi og kognitiv adfærdsterapi som førstevalgbehandling af generaliseret angst. 'Det er således usikkert om Unified Protocol terapi og kognitiv adfærdsterapi er ligeværdige terapiformer ved førstevalgbehandling af generaliseret angst. Tiltroen til estimatet er samlet set lav, samtidig med at der forventes at være varierende patientpræferencer mellem de to interventioner.

Arbejdsgruppen vurderer på denne baggrund, at Unified Protocol terapi ikke på nuværende tidspunkt kan anbefales som ligeværdig førstevalgsbehandling ved generaliseret angst, da kognitiv adfærdsterapi er et veletableret førstevalg. Med baggrund i dette gives en svag anbefaling imod at tilbyde Unified Protocol terapi som førstevalgsbehandling til personer med generaliseret angst.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Voksne patienter med generaliseret angst
Intervention: Unified Protocol terapi
Sammenligning: Kognitiv adfærdsterapi

Sammenfatning

Litteratur
Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af et randomiseret forsøg *[7]*. Det randomiserede forsøg er hentet fra et systematisk review *[77]*. Vi foretog en opdateret litteratursøgning, men fandt ikke flere randomiserede forsøg. Flow charts findes her.

Gennemgang af evidensen

IKKE GÆLDENDE

Populationen i det inkluderede studie bestod af personer med forskellige former for angst (socialfobi, panikangst og OCD). Studiet foregik i ambulant regi. En delpopulation (ca. 25%) havde generaliseret angst. Interventionerne bestod af diagnosespecifik kognitiv adfærdsterapi sammenlignet med Unified Protocol. Her blev 223 patienter randomiseret til Unified Protocol (n = 88), diagnosespecifik kognitiv adfærdsterapi (n = 91) eller venteliste (n = 44). Ud af en større gruppe på 223 patienter var der 62 patienter med generaliseret angst som blev randomiseret til Unified Protocol (n = 22), diagnosespecifik kognitiv adfærdsterapi (n = 27) eller venteliste (n = 13). Vi bruger kun sammenligningen mellem Unified Protocol og kognitiv adfærdsterapi i besvarelsen af dette spørgsmål.

I forhold til det kritisike outcome 'grad af angstsymptomer' er vores effektestimat baseret på analyser af delpopulationen med generaliseret angst, mens effektestimater for de øvrige outcomes er baseret på analyser af den samlede population, hvor der var blandede diagnosegrupper. For disse outcomes er der derfor nedgraderet for indirekte evidens på grund af forskelle i patientpopulationer. Den diagnosespecifikke kognitive adfærdsterapi var baseret på en manual for patienter med generaliseret angst, som indeholdt generelle behandlingsprincipper for kognitiv adfærdsterapi samt særlige elementer, der er virksomme for patienter med generaliseret angst. I Unified Protocol behandlingen var hovedfokus på reaktioner på følelser. Behandlingen indeholdt følgende kernemoduler: opmærksomhed på følelser, kognitiv fleksibilitet, identifikation af undgåelsesadfærd i forhold til følelser, arbejde med at tolerere kropslige oplevelser af følelser, fokus på eksponering af følelser knyttet til specielle situationer. Begge grupper modtog i alt 16 sessioner med behandling i 16 til 20 uger.

Der blev ikke fundet kliniske relevante forskelle i effekt mellem Unified Protocol terapi og kognitiv adfærdsterapi målt på de to kritiske outcomes 'grad af angstsymptomer' og 'funktionsniveau'. Kvaliteten af de kritiske outcomes var samlet set lav, som følge af alvorlig manglende overførbarhed og alvorlige upræcise effektestimater. Der blev ikke nedgraderet for risiko for bias, da studiet var veludført. Der var blindet outcome måling samtidig med at deltagerene var blindet for hvilken af de to aktive interventioner, der blev betragtet som mest virksom ifølge forskningshypotesen.

Der sås at Unified Protocol terapi muligvis reducerer 'frafald (alle årsager)' sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi. Der er muligvis ikke kliniske relvante forskelle på det vigtige outcome 'bedring'. Vi fandt ingen data for de vigtige outcome ' skadevirkninger', 'grad af undgåelse' og 'livskvalitet', men det er arbejdsgruppens vurdering, at der muligvis ikke er relevante forskelle mellem Unified Protocol terapi og kognitiv adfærdsterapi i forhold til disse outcomes.

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Kognitiv adfærdsterapi	 Unified Protocol terapi	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Bedring (response) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 1.11 (CI 95% 0.88 - 1.41) Baseret på data fra 179 patienter i 1 studier. [1]	571 per 1.000	634 per 1.000 Forskel: **63 flere** per 1.000 (CI 95% 69 færre - 234 flere)	**Lav** på grund af alvorlig manglende overførbarhed, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [2]	Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem Unified Protocol terapi og kognitiv adfærdsterapi på antal personer der opnår bedring
Frafald, alle årsager (dropouts all causes) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 0.41 (CI 95% 0.22 - 0.76) Baseret på data fra 179 patienter i 1 studier. [3]	308 per 1.000	126 per 1.000 Forskel: **182 færre** per 1.000 (CI 95% 240 færre - 74 færre)	**Lav** på grund af alvorlig manglende overførbarhed, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [4]	Unified Protocol terapi reducerer muligvis frafald sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Kognitiv adfærdsterapi	 Unified Protocol terapi	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Skadevirkninger (adverse events) totale antal personer med alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Der er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikker, om der er betydelige forskelle mellem Unified Protocol terapi og kognitiv adfærdsterapi i forhold til antal personer med skadevirkninger
Grad af angstsymptomer (severity of anxiety) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Målt med: Generalized Anxiety Disorder Severity Scale (GADSS), mean change Skala: 0-40 Lavere bedre Baseret på data fra: 49 patienter i 1 studier. [5]	-5.3 (gennemsnit)	-6.35 (gennemsnit) Forskel: MD 1.05 lavere (CI 95% 3.51 lavere - 1.41 højere)	**Moderat** på grund af alvorligt upræcist effektestimat [6]	Der sandsynligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem Unified Protocol terapi og kognitiv adfærdsterapi målt på grad af angstsymptomer
Funktionsniveau (function) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Målt med: The Work and Social Adjustment Scale Lavere bedre Baseret på data fra: 179 patienter i 1 studier. [7]	7.75 (gennemsnit)	7.63 (gennemsnit) Forskel: MD 0.12 lavere (CI 95% 2.36 lavere - 2.12 højere)	**Lav** På grund af alvorlig manglende overførbarhed, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [8]	Der muligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem Unified Protocol terapi og kognitiv adfærdsterapi målt på funktionsniveau
Livskvalitet (quality of life) 6 Vigtig	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.	CI 95%			Der er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikker om, der er betydelige forskelle mellem Unified Protocol terapi og kognitiv adfærdsterapi målt på livskvalitet
Grad af undgåelse (avoidance) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.	CI 95%			Der er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikker om, der er betydelige forskelle mellem Unified Protocol terapi og kognitiv adfærdsterapi målt på grad af undgåelse

1. Systematisk oversigtsartikel [110] med inkluderede studier: Barlow 2017. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i

reference brugt til interventionen.
2. **Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation. Studiet inkluderer patienter med forskellige angstdiagnoser. Generaliseret angst udgør kun en delpopulation (25%) af den samlede population. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Kun data fra ét studie, Få patienter (<100) inkluderet i studiet.
3. Systematisk oversigtsartikel [110] med inkluderede studier: Barlow 2017. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation. Studiet inkluderer patienter med forskellige angstdiagnoser. Generaliseret angst udgør kun en delpopulation (25%) af den samlede population. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Kun data fra ét studie, Få patienter (<100) inkluderet i studiet.
5. Systematisk oversigtsartikel [110] med inkluderede studier: Barlow 2017. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Kun data fra ét studie, Få patienter (<100) inkluderet i studiet.
7. Systematisk oversigtsartikel [110] med inkluderede studier: Barlow 2017. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Forskelle mellem målpopulation og studiepopulation. Studiet inkluderer patienter med forskellige angstdiagnoser. Generaliseret angst udgør kun en delpopulation (25%) af den samlede population. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Kun data fra ét studie, Få patienter (<100) inkluderet i studiet.

Referencer

7. Barlow DH, Farchione TJ, Bullis JR, Gallagher MW, Murray-Latin H., Sauer-Zavala S., et al. : The Unified Protocol for Transdiagnostic Treatment of Emotional Disorders Compared With Diagnosis-Specific Protocols for Anxiety Disorders: A Randomized Clinical Trial. JAMA psychiatry 2017;74(9):875-884 Journal

77. Sakiris N., Berle D. : A systematic review and meta-analysis of the Unified Protocol as a transdiagnostic emotion regulation based intervention. Clinical psychology review 2019;72: 101751

110. NKR 58 PICO 5c Unified Protocol for generaliseret angst.

6.4 - Compassion Focused terapi eller kognitiv adfærdsterapi

God praksis (konsensus)

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at tilbyde Compassion Focused terapi til voksne patienter med generaliseret angst, da den gavnlige effekt sammenlignet med kognitiv adfærdsterapi ikke er belyst.

Behandlingen bør være manualiseret.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger — Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der er ikke fundet nogen evidens, der kan belyse dette fokuserede spørgsmål. Det er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikkert, om der er relevante forskelle mellem Compassion-Focused terapi og kognitiv adfærdsterapi.

Kvaliteten af evidensen

Der blev ikke fundet evidens for det fokuserede spørgsmål.

Patientpræferencer

Patienternes præferencer er ukendte, men arbejdsgruppen forventer, at der vil være variende patientpræferencer.

Det forventes, at nogle patienter vil foretrække Compasion Focused terapi, der har sit hovedfokus på afstressning og medfølelse og tager afsæt i bl.a. kognitiv adfærdsterapi, mindfulness og gestaltterapi.

Rationale

Der blev ikke fundet evidens, der kunne belyse det fokuserede spørgsmål.

Arbejdsgruppen vurderer, at det på nuværende tidspunkt er meget usikkert, om Compassion Focused terapi og kognitiv adfærdsterapi er ligeværdige terapiformer ved førstevalgbehandling af generaliseret angst. Patientpræferencer mellem de to interventioner forventes at være varierende. Der blev lagt vægt på, at kognitiv adfærdsterapi er et veletableret førstevalg ved generaliseret angst. Med baggrund i dette gives en god praksisanbefaling imod rutinemæssigt at tilbyde Compassion Focused terapi ved generaliseret angst.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Voksne patienter med generaliseret angst
Intervention: Compassion Focused Terapi
Sammenligning: Kognitiv adfrædsterapi

Sammenfatning

Litteratur
Der blev ikke fundet evidens, der kunne besvare det fokuserede spørgsmål. Det er arbejdsgruppens vurdering, at det er meget usikkert om der er relevante forskelle mellem Compassion-Focused Therapy terapi og kognitiv adfærdsterapi.

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Kognitiv adfrædsterapi	 Compassion Focused Terapi	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Bedring (response) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Der er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikker om, der er betydelige forskelle mellem Compassion-Focused terapi og kognitiv adfærdsterapi i forhold til antal personer der opnår bedring
Skadevirkninger					Der er arbejdsgruppens

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Kognitiv adfrædsterapi	 Compassion Focused Terapi	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
(adverse events) totale antal personer med alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				vurdering, at det er usikker om, der er betydelige forskelle mellem Compassion-Focused terapi og kognitiv adfærdsterapi i forhold til antal personer der får skadevirkninger
Frafald alle årsager (dropouts all causes) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Der er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikker om, der er betydelige forskelle mellem Compassion-Focused terapi og kognitiv adfærdsterapi i forhold til frafald af alle årsager
Grad af angstsymptomer (severity of anxiety) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.	CI 95%			Der er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikker om, der er betydelige forskelle mellem Compassion-Focused terapi og kognitiv adfærdsterapi i forhold til grad af angstsymptomer
Funktionsniveau (function) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.	CI 95%			Der er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikker om, der er betydelige forskelle mellem Compassion-Focused terapi og kognitiv adfærdsterapi i forhold til funktionsniveau
Livskvalitet (quality of life) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.	CI 95%			Der er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikker om, der er betydelige forskelle mellem Compassion-Focused terapi og kognitiv adfærdsterapi i forhold til livskvalitet

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Kognitiv adfrædsterapi Compassion Focused Terapi	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Grad af undgåelse (avoidance) behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra: patienter i 0 studier.	CI 95%		Der er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikker om, der er betydelige forskelle mellem Compassion-Focused terapi og kognitiv adfærdsterapi i forhold til grad af undgåelse

IKKE GÆLDEN

7 - Antidepressiv medicin eller pregabalin ved generaliseret angst

Antidepressiv medicin er det etablerede førstevalg ved medicinsk behandling af generaliseret angst, og selv om antidepressiv behandling er den hyppigst tilbudte godkendte medicinske behandling for generaliseret angst, er der en forøget interesse for brug af andre godkendte medikamenter som fx pregabalin. Dette ønske er især fremkommet på baggrund af ny evidens, der viser at pregabalin har højere effekt på generaliseret angst end flere antidepressiva *[80]*. Der er derfor behov for en gennemgang på området, for at afklare effekt og skadelige virkninger af behandling med pregabalin sammenlignet med antidepressiv medicin hos patienter med generaliseret angst. Pregabalin bliver i dag ofte brugt som andet- eller tredjevalg af medicin til behandling af generaliseret angst.

Svag anbefaling

Overvej at tilbyde antidepressiv medicin fremfor pregabalin ved medicinsk behandling af voksne patienter med generaliseret angst.

Pregabalin kan for nogle patienter være et alternativ, særligt hos patienter, som har bekymringer for bivirkninger af antidepressiv medicin fx i forhold til seksualfunktion og søvn.

Der er en risiko for misbrug og afhængighed af pregabalin og forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter, som tidligere har haft et misbrug

Man skal være opmærksom på, at for patienter med tidligere god erfaring med pregabalin kan det betyde, at man bør overveje pregabalin som førstevalg.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der er muligvis ingen klinisk relevante forskelle i gavnlige effekter mellem pregabalin og antidepressiv medicin.

Pregrabalin reducerer derimod muligvis antal personer med alvorlige skadevirkninger (alvorlige bivirkninger) sammenlignet med antidepressiv medicin. Der var således 80 færre per 1000 med alvolige skadevirkninger ved behandling med pregabalin. Pregabalin reducerer sandsynligvis også 'frafald grundet skadevirkninger', idet der var 63 færre per 1000, der faldt fra grundet skadevirkninger ved behandling med pregabalin sammenlignet med behandling med antidepressiv medcin. For 'frafald af alle årsager' var der muligvis lavere frafald ved pregabalin med 58 færre per 1000, der faldt fra behandlingen sammenlignet med antidepressiv medicin.

Ved fortolkning af de ovenstående resultater, skal der tages højde for alvorlig manglende overførbarhed, da de antidepressive lægemidler, der var undersøgt i de inkluderede studier (venlafaxin og sertralin), kun i ringe grad afspejler de antidepressive lægemidler, der er godkendt til behandling af generaliseret angst i Danmark (escitalopram, paroxetin, venlafaxin, duloxetin).

Afhængighed var ikke belyst i de inkluderede studier.

Resultaterne for ' frafald af alle årsager' kan nuanceres af resultaterne i indirekte head-to-head sammenligninger i en netværksmetasanalyse. Disse resultater viste, at pregabalin havde et signifikant lavere frafald (alle årsager) end duloxetin og paroxetin, mens der ikke var forskel i frafald, når pregabalin blev sammenlignet med henholdsvis escitalopram og venlafaxin. Samme netværksanalyse fandt ingen kliniske relevante forskelle i effekt målt på grad af angstsymptomer, når pregabalin blev sammenlignet med henholdsvis escitalopram, paroxetin, venlafaxin eller duloxetin.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Den samlede tiltro til evidensen er lav på grund af alvorligt upræcist effektestimat og alvorligt manglende overførbarhed.

IKKE GÆLDENDE

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Der forventes at være varierende patientpræferencer, idet patienter vægter risiko for skadevirkninger fra den antidepressive medicin forskelligt. Det gælder fx skadevirkninger i forhold til seksualfunktion og søvn. Der kan også være patienter, der oplever det belastende, at man ved behandling med pregabalin tilrådes forsigtighed ved bilkørsel og maskinbetjening.

Man skal være opmærksom på, at tidligere god erfaring med behandling med pregabalin kan betyde, at patienten ønsker dette præperat.

Andre overvejelser

Vi ikke har forholdt os til brug af pregabalin som tillægsbehandling til antidepressiv medicin eller brug ved behandlingssvigt.

Behandling af voksne med psykiske lidelser herunder angstlidelser med antidepressiv medicin skal følge Sundhedsstyrelsens vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler *[85]*.

Der er en risiko for misbrug og afhængighed af pregabalin og forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter, som tidligere har haft et misbrug *[56]*.

Rationale

Der er ved formulering af anbefalingen lagt vægt på, at de gavnlige effekter af pregabalin og antidepressiv medicin sandsynligvis er ligeværdige. Pregabalin medfører dog sandsynligvis et lavere 'frafald grundet skadevirkninger' og muligvis færre personer med 'alvorlige skadevirkninger'. Tiltroen til evidensen er samlet set lav, samtidig med at der er forventes at være variation i patientpræferencerne.

Arbejdsgruppen fandt ikke, at tiltroen til evidensen var høj nok til at kunne give en anbefaling til fordel for pregabalin frem for antidepressiv medicin, da antidepressiv medicin er et veletableret, medicinsk førstevalg ved behandling af generaliseret angst. Med baggrund i dette gives en svag anbefaling til fordel for at tilbyde antidepressiv medicin fremfor pregabalin til patienter med generaliseret angst.

Behandling af voksne med psykiske lidelser herunder angstlidelser med antidepressiv medicin skal følge Sundhedsstyrelsens vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler *[85]*.

GÆLDENDE

Fokuseret Spørgsmål

Population: Voksne patienter med generaliseret angst
Intervention: Pregabalin
Sammenligning: Antidepressiv medicin

Sammenfatning

Litteratur

Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af tre randomiserede forsøg *[25][47][60]*. Disse tre randomiserede forsøg er fundet i et systematisk review med en netværksmetaanalyse af farmakologiske behandlinger for generaliseret angst *[80]*. Vi foretog en opdaterende litteratursøgning og fandt ingen yderligere randomiserede forsøg. Flow charts findes her.

Gennemgang af evidensen
Populationerne i de inkluderede studier bestod af personer med generaliseret angst. Interventionerne bestod af pregabalin sammenlignet med venlafaxine og sertralin. Studierne havde en varighed på 4 til 8 uger. Antal inkluderede patienter var 107

i det mindste studie og 421 i det største. Patienterne blev rekrutteret fra annoncer *[47]*, fra henvisninger til klinik *[25]*, og fra praktiserende læger og ambulant klinik *[60]*.

Det blev fundet, at pregabalin muligvis nedsætter antal personer med 'alvorlige skadevirkninger' sammenlignet med antidepressiv medicin i form af sertralin og venlafaxin. For det kritiske outcome 'grad af angstsymptomer' fandt man ingen relevant forskel mellem pregabalin og antidepressiv medicin (sertralin og venlafaxine). For det kritiske outcome 'funktionsniveau' fandt man ingen klinisk relevant forskel, idet der fandtes en effektforskel på MD -2.0 (95% CI -4.22 til -0.22) på Sheehan Disability Scale. Resultatet (-2,0) er under den mindste kliniske relvante forskel (MIREDIF) på 4.0 på denne skala *[20]*.

Kvaliteten af de kritiske outcomes var samlet set lav, som følge af alvorlige upræcise effektestimater og alvorlig manglende overførbarhed, da de inkluderede studier kun i ringe omfang afspejler de antidepressive lægemidler, der i Danmark er godkendt til behandling af generaliseret angst (escitalopram, paroxetin, venlafaxin, duloxetin).

For de to vigtige outcome omhandlende frafald, viste resultaterne, at pregabalin sandsynligvis nedsætter 'frafald grundet skadevirkninger' i nogen grad og muligvis nedsætter 'frafald af alle årsager' sammenlignet med antidepressiv medicin (sertralin og venlafaxine).

For tre vigtige outcome antal personer med 'skadevirkninger', 'bedring' og 'livskvalitet' var der muligvis ingen relevante forskelle mellem pregabalin og antidepressiv medicin. De to sidste outcomes 'afhængighed' og 'grad af undgåelse' blev ikke belyst I de inkluderede studier, men det er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikkert om der er betydelige forskelle mellem pregabalin og antidepressiv medicin i forhold til de to outcomes.

I den systematiske netværksmetaanalyse af Slee et al. 2019 *[80]* sammenlignede man i indirekte head-to-head analyser effekten af pregabalin med en række antidepressiva målt på Hamilton Anxeity Scale. Resulaterne viste, at pregabalin havde en større gennemsnitlig reduktion sammenlignet med paroxetin, MD -0.50 95% CI -1.68 til 0.66), venlafaxin MD -0.10 (95% CI -1.23 til 1.04) og escitalopram MD -0.34 (95% CI -1.53) til 0.84), hvorimod duloxetine omvendt havde en større genenmsnitlig reduktion end pregabalin MD -0.35 (95% CI -1.67 til 1.00). Ingen af resultaterne var dog statistisk signifikante og alle fire estimater var mindre end den mindste kliniske relvante forskel (MIREDIF) på 3.5 for Hamilton Anxiety Scale. Disse resultater giver derfor ikke anledning til ændret fortolkning af resultaterne i evidensprofilen.

I forhold til ophør af behandling, viste netværksmetaanalysens indirekte head-to-head analyser, at der var statistisk signifikant højere frafald ved duloxetin og paroxetin i sammenligning med pregabalin med en OR på henholdsvis 1.35 (95% CI 1.02 til 1.79) og 1.54 (95% CI 1.17 til 2.03), hvorimod der ikke var statistisk signifikant forskel i forhold til sammenligningerne med escitalopram OR 1.19 (95% CI 0.90 til 1.58) og venlafaxine OR 0.82 (95% CI 0.64 til 1.05).

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Antidepressiv medicin	 Pregabalin	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Bedring (response) [1] Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 1 (CI 95% 0.93 - 1.08) Baseret på data fra 415 patienter i 2 studier. [2] (Randomiserede studier)	724 per 1.000	724 per 1.000 Forskel: **0 færre** per 1.000 (CI 95% 51 færre - 58 flere)	**Lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlig manglende overførbarhed [3]	Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem pregabalin og antidepressiv medicin på antal der opnår bedring
Frafald, alle årsager (Dropouts, all causes) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 0.77 (CI 95% 0.59 - 1.02) Baseret på data fra 673 patienter i 3 studier. [4]	252 per 1.000	194 per 1.000 Forskel: **58 færre** per 1.000 (CI 95% 103 færre - 5 flere)	**Lav** på grund af alvorligt upræcist effektestimat, på grund af alvorlig manglende	Pregabalin nedsætter muligvis frafald af alle årsager i nogen grad sammenlignet med antidepressiv medicin

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Antidepressiv medicin	 Pregabalin	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
				overførbarhed [5]	
Frafald grundet skadevirkninger(Dropouts due to adverse events) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 0.58 (CI 95% 0.39 - 0.87) Baseret på data fra 673 patienter i 3 studier. [6] (Randomiserede studier)	151 per 1.000	88 per 1.000 Forskel: **63 færre** per 1.000 (CI 95% 92 færre - 20 færre)	**Moderat** på grund af alvorlig manglende overførbarhed [7]	Pregabalin nedsætter sandsynligvis frafald grundet skadevirkninger i nogen grad sammenlignet med antidepressiv medicin
Alvorlige skadevirkninger (Serious adverse events), antal personer Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Relative risiko 0.51 (CI 95% 0.33 - 0.83) Baseret på data fra 566 patienter i 2 studier. [8] (Randomiserede studier)	164 per 1.000	84 per 1.000 Forskel: **80 færre** per 1.000 (CI 95% 110 færre - 28 færre)	**Lav** på grund af meget alvorlig manglende overførbarhed [9]	Pregabalin nedsætter muligvis antal personer med alvorlige skadevirkninger væsentligt sammenlignet med antidepressiv medicin
Skadevirkninger (adverse events) totale antal personer med alvorlige og ikke-alvorlige skadevirkninger Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.56 - 1.94) Baseret på data fra 107 patienter i 1 studier. [10]	267 per 1.000	278 per 1.000 Forskel: **11 flere** per 1.000 (CI 95% 117 færre - 251 flere)	**Lav** på grund af alvorligt upræcist effektestimat, på grund af alvorlig manglende overførbarhed [11]	Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem pregabalin og antidepressiv medicin på antal personer med skadevirkninger
Afhængighed (dependence) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Det er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikkert om, der er betydelige forskelle mellem pregabalin og antidepressiv medicin i forhold til afhængighed ved behandlingsafslutning
Grad af angstsymptomer (severity of anxiety) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Målt med: HAM-A Skala: 0-84 Lavere bedre Baseret på data fra: 661 patienter i 3 studier. [12] (Randomiserede studier)	13.7 (gennemsnit)	13.12 (gennemsnit) Forskel: **MD 0.58 lavere** (CI 95% 2.18 lavere - 1.03 højere)	**Lav** på grund af alvorligt upræcist effektestimat, på grund af alvorlig manglende overførbarhed [13]	Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem pregabalin og antidepressiv medicin målt på grad af angstsymptomer

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Antidepressiv medicin	 Pregabalin	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Funktionsniveau (function) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Målt med: Sheehan Disability Scale Skala: 0-30 Lavere bedre Baseret på data fra: 246 patienter i 1 studier. [14]	-4.7 (gennemsnit)	-6.7 (gennemsnit) Forskel: MD 2 lavere (CI 95% 4.22 lavere - 0.22 højere)	Lav på grund af alvorligt upræcist effektestimat, på grund af alvorlig manglende overførbarhed [15]	Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem pregabalin og antidepressiv medicin målt på funktionsniveau
Livskvalitet (quality of life) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Målt med: EQ-5D Euro Qol Skala: 0-25 Højere bedre Baseret på data fra: 246 patienter i 1 studier. [16]	0.21 (gennemsnit)	0.22 (gennemsnit) Forskel: MD 0.01 højere (CI 95% 0.07 lavere - 0.09 højere)	Lav på grund af alvorligt upræcist effektestimat, på grund af alvorlig manglende overførbarhed [17]	Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem pregabalin og antidepressiv medicin målt på livskvalitet
Grad af undgåelse (avoidance) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra: patienter i 0 studier. [18]				Det er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikkert om, der er betydelige forskelle mellem pregabalin og antidepressiv medicin målt på grad af undgåelse

1. Målt med CGI-I.
2. Systematisk oversigtsartikel [111] med inkluderede studier: Montgomery 2006, Cvjetkovic Bosnjak 2015. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
3. **Risiko for bias: Alvorligt.** Utilstrækkeligt skjult randomisering, mangelfuld generering af allokeringssekvens, manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Forskelle mellem ønsket intervention/komparator og de i studiet anvendte. Evidensgrundlaget i studierne belyser kun i ringe omfang, de i Danmark godkende antidepressive lægemidler til generaliseret angst.
4. Systematisk oversigtsartikel [111] med inkluderede studier: Montgomery 2006, Kasper 2009, Cvjetkovic Bosnjak 2015. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
5. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Forskelle mellem ønsket intervention/komparator og de i studiet anvendte. Evidensgrundlaget i studierne belyser kun i ringe omfang, de i Danmark godkende antidepressive lægemidler til generaliseret angst. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller.
6. Systematisk oversigtsartikel [111] med inkluderede studier: Montgomery 2006, Kasper 2009, Cvjetkovic Bosnjak 2015. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
7. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Forskelle mellem ønsket intervention/komparator og de i studiet anvendte. Evidensgrundlaget i studierne belyser kun i ringe omfang, de i Danmark godkende antidepressive lægemidler til generaliseret angst. **Upræcist effektestimat: Ingen betydelig.**
8. Systematisk oversigtsartikel [111] med inkluderede studier: Montgomery 2006, Kasper 2009. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
9. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Meget alvorligt.** Forskelle mellem ønsket intervention/komparator og de i studiet anvendte. Studierne belyste severe adverse events og ikke serious adverse events. Evidensgrundlaget i studierne belyser kun i ringe omfang, de i Danmark godkende antidepressive lægemidler til generaliseret angst.
10. Systematisk oversigtsartikel [111] med inkluderede studier: Cvjetkovic Bosnjak 2015. **Baselinerisiko/komparator:**

Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
11. **Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Forskelle mellem ønsket intervention/komparator og de i studiet anvendte. Evidensgrundlaget i studierne belyser kun i ringe omfang, de i Danmark godkende antidepressive lægemidler til generaliseret angst. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Kun data fra ét studie, brede konfidensintervaller.
12. Systematisk oversigtsartikel [111] med inkluderede studier: Montgomery 2006, Kasper 2009, Cvjetkovic Bosnjak 2015. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
13. **Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Forskelle mellem ønsket intervention/komparator og de i studiet anvendte. Evidensgrundlaget i studierne belyser kun i ringe omfang, de i Danmark godkende antidepressive lægemidler til generaliseret angst. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller.
14. Systematisk oversigtsartikel [111] med inkluderede studier: Kasper 2009. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
15. **Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Forskelle mellem ønsket intervention/komparator og de i studiet anvendte. Evidensgrundlaget i studierne belyser kun i ringe omfang, de i Danmark godkende antidepressive lægemidler til generaliseret angst. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Kun data fra ét studie, brede konfidensintervaller.
16. Systematisk oversigtsartikel [111] med inkluderede studier: Kasper 2009. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
17. **Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Forskelle mellem ønsket intervention/komparator og de i studiet anvendte. Evidensgrundlaget i studierne belyser kun i ringe omfang, de i Danmark godkende antidepressive lægemidler til generaliseret angst. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Kun data fra ét studie.
18. Systematisk oversigtsartikel [111] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

Referencer

20. Coles T., Coon C., DeMuro C., McLeod L., Gnanasakthy A. : Psychometric evaluation of the Sheehan Disability Scale in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. Neuropsychiatric disease and treatment 2014;10 887-895 Journal

25. Cvjetkovic-Bosnjak M., Soldatovic-Stajic B., Babovic SS, Boskovic K., Jovicevic M. : Pregabalin versus sertraline in generalized anxiety disorder. An open label study. European review for medical and pharmacological sciences 2015;19(11):2120-2124

47. Kasper S., Herman B., Nivoli G., Van Ameringen M., Petralia A., Mandel FS, et al. : Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. International clinical psychopharmacology 2009;24(2):87-96

56. Lomholt Larsen H : Misbrug af gabapentin og pregabalin – forsigtighed ved behandling af personer med opioidmisbrug. Rationel Farmakoterapi 2018;(7): Link

60. Montgomery SA, Tobias K., Zornberg GL, Kasper S., Pande AC : Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. The Journal of clinical psychiatry 2006;67(5):771-782

80. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N : Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2019;393(10173):768-777

85. Sundheds- og Ældreministeriet : Vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler : VEJ nr 9899 af 14/11/2014 (Gældende). Retsinformation 2019; Link

111. NKR 58 Angst hos voksne, PICO 8 pregabalin eller antidepressiva ved generaliseret angst.

8 - Kropsterapi

Antidepressiv medicin og/eller kognitiv adfærdsterapi er veldokumneterede førstevalgsbehanlinger ved angstlidelser. Angstlidelser er kendetegnet ved en række fysiske symptomer og derfor er en kropslig behandling som supplement til den øvrige behandling naturlig. Mange steder anvendes kropsterapi og kropsbevidsthedstræning derfor i tillæg til standardbehandling for at afhjælpe angst. Arbejdgruppen ønsker at undersøge evidensen for kropsterapi givet i tillæg til standardbehandling til patienter med angstlidelser. Forskellige former for "kropsterapi" tilbydes ofte til angstpatienter uden at man har afklaret enidensen herfor. Desuden er det relevant ar undersøge evidensen for non-verbale behandlingsmetoder, da nogle patienter vil have en præference herfor. I dette forkuserede spørgsmål om kropsterapi indgår ikke fysisk træning som konditionstræning elelr styrke træning.

Den kropsterapi, der tilbydes i Danmark består oftest af Basic Body Awareness Therapy (B-BAT).

IKKE GÆLDENDE

God praksis (konsensus)

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at tilbyde kropsterapi i tillæg til standardbehandling til voksne patienter med socialfobi, panikangst, generaliseret angst og agorafobi, da den gavnlige effekt af kropsterapi givet som tillæg til standardbehandling er meget usikker.

Kropsterapi omfatter afspændingsteknikker, terapeutisk berøring, vejrtrækningsteknikker og kropsbevidsthedstræning herunder Body Awarness Therapy.

Anbefalingen omhandler alene kropsterapi og ikke fysisk træning generelt såsom konditionstræning eller styrketræning.

Kropsterapi kan tilbydes som tillæg til standardbehandling for nogle patienter. Det kan være patienter, der har særlige behov for en kropslig behandling af angstsymptomer. Dette kan for eksempel være patienter med kraftige muskulære spændinger og patienter, som har brug for råd og øvelser med fokus på vejrtrækning og kropsbevidsthed. Behandlingen bør være manualiseret og foregå minimum én gang om ugen.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Som følge af meget lav tiltro til evidensen er det usikkert om kropsterapi givet i tillæg til standardbehandling medfører relevante forskelle i gavnlige og skadelige effekter sammenlignet med standardbehandling alene.

Derfor valgte arbejdsgruppen at supplere evidensgrundlaget med en undersøgelse af effekten af kropsterapi alene sammenlignet med standardbehandling alene.

Når man ser på denne sammenligning, falder de gavnlige effekter ud til fordel for standardbehandling alene. For det kritiske outcome 'funktionsniveau' blev det fundet, at kropsterapi alene sandsynligvis reducerer patienternes funktionsniveau sammenlignet med standdardbehandling alene, hvorimod der muligvis ikke er relevante forskelle på det andet kritiske outcome 'grad af angstsymptomer'.

For det vigtige outcome 'bedring' blev det fundet, at kropsterapi alene sandsynligvis medfører et væsentlig lavere antal patienter, der opnår bedring. Ud af 1000 patienter var der 211 færre, der opnåede bedring ved kropsterapi alene sammenlignet med standardbehandling alene.

Ser man på de skadelige virkninger, medførte kropsterapi alene sandsynligvis en stigning (ca. 10%) i antallet af patienter, der faldt fra behandlingen (alle årsager) sammenlignet med standardbehandling alene.

Endelig blev det fundet, at kropsterapi alene muligvis medfører flere skadevirkninger sammenlignet med standardbehandling. Det anslås ud fra evidensen, at ud af 1000 patienter vil 40 flere opleve skadesvirkninger ved behandling med kropsterapi sammenlignet med standardbehandling.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Den samlede tiltro til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias og på grund af meget alvorlig manglende overførbarhed.

For sammenligning mellem kropsterapi alene og standardbehandling alene var kvaliteten af evidens for de kritiske outcome lav for 'grad af angstsymptomer' og moderat for 'funktionsniveau'.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Det forventes, at nogle patienter vil ønske kropsterapi i tillæg til standardbehandling ved angstlidelser, til trods for at den additive effekte af kropsterapi er usikker. Det kan være patienter, der har særlige behov for en kropslig behandling af angstsymptomerne såsom patienter med kraftige muskulære spændinger og patienter, som har brug for råd og øvelser, der har fokus på vejrtrækning og kropsbevidsthed.

Kropsterapi i tillæg til standardbehandling vil medføre et øget tidsforbrug for patienten, og det forventes derfor, at nogle patienter vil foretrække at modtage standardbehandling alene.

Andre overvejelser

De interventioner, som undersøges i de inkluderede studier, er ikke interventionsformer som normalt anvendes i klinisk praksis i Danmark. Den kropsterapi, der tilbydes patientgruppen i Danmark består som oftest af Basic Body Awareness Therapy (B-BAT).

Rationale

Der er ved formulering af anbefalingen lagt vægt på, at det er usikkert om kropsterapi i tillæg til standardbehandling vil have en additiv effekt i forhold til standardbehandling alene.

Sammenlignes effekten af kropsterapi alene med standardbehandling alene, var der ingen fordele ved kropsterapi. Tværtimod førte standardbehandling alene muligvis til forbring af 'funktionsniveau' og medførte flere personer, der opnåede 'bedring' sammenlignet med kropsterapi. Kropsterapi alene medførte samtidig et øget antal personer med skadevirkninger og flere, som faldt fra behandlingen sammenlignet med standardbehandling alene. Tiltroen til evidensen er meget lav, samtidig med at der forventes at være variation i patientpræferencer. Med baggrund i dette gives en god praksis anbefaling imod rutinemæssigt at tilbyde kropsterapi i tillæg til standardbehandling.

IKKE GÆLDENDE

Fokuseret Spørgsmål

Population: Voksne patienter med socialfobi, panikangst, generaliseret angst og agorafobi
Intervention: Kropsterapi i tillæg til standardbehandling
Sammenligning: Standardbehandling

Sammenfatning

Litteratur

Arbejdsgruppen var her interesseret i at undersøge kropsterapi givet i tillæg til standardbehandling sammenlignet med standardbehandling alene, men der blev kun fundet et enkelt mindre studie af meget ringe kvalitet med få inkluderede deltagere (n=32) *[81]*, der direkte undersøgte intervention og sammenligning som beskrevet i det fokuserede spørgsmål. Derfor valgte arbejdsgruppen at inddrage studier, der indirekte belyste det fokuserede spørgsmål, nemlig studier der sammenlignede kropsterapi alene med ingen behandling *[18][28][29][44][45]*.

Gennemgang af evidensen
Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af seks randomiserede forsøg *[18][28][29][44][45][81]*. Vi fandt ingen randomiserede forsøg fra systematiske reviews. Vi foretog en opdateret litteratursøgning baseret på seneste søgedato i tre forskellige systematiske review, da disse reviews omhandler tre forskellige former for kropsterapi (kropslig afspænding, yoga og reiki) *[19][46][48]*. Fra den opdaterede søgning fandt vi seks randomiserede forsøg *[18][28][29][44][45][81]*. Flow charts findes her.

Populationerne i de inkluderede studier bestod af personer med socialfobi *[18]*, generaliseret angst *[28][29][45]*. To studier inkluderede patienter med flere forskellige angstdiagnoser *[44][81]*. Interventionerne i de fleste studier bestod af afspændingstræning. Afspændingen fokuserede på generel kropslig afspænding og/eller progressiv afspænding bestående af opspænding og efterfølgende afspænding af muskler *[29][45]*. Et studie inkluderede både afspændingstræning og eksponeringsøvelser *[18]*. I et studie var interventionen yoga *[28]*. I et andet studie var interventionen tankefeltterapi *[44]*. Tankefelt terapi handler om at berøre bioenergiske punkter placceret langs kroppen meridianer. Interventionerne i de inkluderede studier omfatter således ikke de interventioner som normalt anvendes i klinisk praksis i Danmark, hvor kropsterapi oftest består af Basic Body Awareness Therapy (B-BAT).

Kontrolgrupperne i fem af studierne var venteliste eller ingen behandling, mens der i det studie, der direkte belyste det fokuserede spørgsmål blev givet Tai Chi og antidepressiv medicin sammenlignet med antidepresiv medicin alene *[81]*. Thai Chi er en kampform som i Danmark anvendes som en meditiativt bevægelsesform, der kan styrke krop og sind. I begge grupper modtog patienterne det antidepressive lægemiddel paroxetin. I Tai Chi gruppen udførte deltagerne Tai Chi øvelser i 35 minutter morgen og aften. Tai Chi øvelserne var især fokuseret omkring langsomme bevægelser og udstrækning af led og muskler *[81]*. Alle studierne havde en varighed på 2 til 14 uger. Hovedparten havde en varighed på omkring 12 uger. Alle studier foregik i ambulant regi og hovedparten af studierne inkluderede patienter med en gennemsnitsalder på 30-40 år. Et studie inkluderede ældre over 65 år *[81]*. Der er tale om relativt små studier med 32 til 65 inkluderede deltagere.

For det kritiske outcome 'grad af angstsymptomer' fandt man en effektforskel på SMD -1.32 (95% CI -1.88 til -0.77) i favør af kropsterapi. Denne effekt kan omregnes til en effektforskel på MD -6.6 (95% CI -9.05 til -3.85) på Hamilton Anxiety Scale, omregnet ud fra standardeviation fra Song 2014 *[81]* (SD = 5.0). Denne beregning er foretaget udfra en metode beskrevet af Thorlund et al. *[87]*. Resultatet er over den kliniske relevante effektforskelle på 3.5 points på denne skala *[33][63]*. Kvaliteten af evidens var meget lav, som følge af risiko for bias grundet manglende blinding samt meget alvorlig manglende overførbarhed grundet, at tre ud af fire studier undersøgte kropsterapi alene i forhold til ingen behandling og derved ikke den sammenligning arbejdsgruppen var interesseret i (kropsterapi i tillæg til standardbehandling vs. standardbehandling alene). Det er derfor samlet set usikkert om kropsterapi givet i tillæg til standardbehandling påvirker grad af angstsymptomer sammenlignet med standardbehandling alene.

På det kritiske outcome 'funktionsniveau' var der en effektforskel på SMD -0.83 (95% CI -1.18 til -0.49) til fordel for kropsterapi, hvilket kan omregnes til en gennemsnittelig forskel på Sheenan Disability Scale på MD -5.0 (95% CI -7.1 til -2.9). Omregnignen er baseret på standardeviationen fra Blanco 2010 *[12]* (SD = 6.0). Denne beregning er foretaget udfra en metode beskrevet af Thorlund et al. *[87]*. Resultatet er over den mindste relevante kliniske forskel (MIREDIF) på 4.0 *[20]*. Kvaliteten af evidensen var meget lav, som følge af risiko for bias grundet manglende blinding samt meget alvorlig manglende overførbarhed grundet, at fire ud af fem studier undersøgte kropsterapi alene i forhold til ingen behandling og derved ikke den sammenligning arbejdsgruppen var interesseret i (kropsterapi i tillæg til standardbehandling vs. standardbehandling alene). Det er derfor samlet set usikkert om kropsterapi givet i tillæg til standardbehandling påvirker funktion sammenlignet med standardbehandling alene.

På det vigtige outcome 'grad af undgåelse' viste resultaterne en effektforskel på MD -1.53 (95% CI -2.24 til -0.82) på Anxiety Disorders Interview Schedule (ADIS) fear and avoidance skalaen til fordel for kropsterapi. Effekten er over den mindste kliniske relevant forskel på 0.77 point på denne skala. Den mindste klinisk relevante forskel er bestemt som 1/2 standarddeviation, hvor standarddeviationen er taget fra Clark 2006 *[18]* (SD = 1.54). Metoden med at bruge 1/2 standarddeviation som den mindste kliniske relevante forskel er beskrevet i flere publikationer *[31][63]*. Kvaliteten af evidens var meget lav, som følge af risiko for bias grundet manglende blinding, alvorligt upræcist effektestimat grundet

outcomet kun var afrapporteret i ét studie, samt meget alvorlig manglende overførbarhed grundet studiet undersøgte kropsterapi alene i forhold til ingen behandling og derved ikke den sammenligning arbejdsgruppen var interesseret i (kropsterapi i tillæg til standardbehandling vs. standardbehandling alene). Det er derfor samlet set usikkert om kropsterapi givet i tillæg til standardbehandling påvirker grad af undgåelse sammenlignet med standardbehandling alene.

På det vigtige outcome 'livskvalitet' var der en effektforskel på MD 3.80 (95% CI -0.80 til 8.40) i favør af kropsterapi på Adopt Generic Quality of Life Inventory-74 (GQOLI-74) på subscoren General life quality. Effekten er over den mindste kliniske relevant forskel på 3.2 point på denne skala. Den mindste klinisk relevante forskel er bestemt som 1/2 standarddeviation, hvor standarddeviationen er taget fra Clark 2006 *[18]* (SD = 6.4). Metoden med at bruge 1/2 standarddeviation som den mindste kliniske relevante forskel er beskrevet i flere publikationer *[31][63]*. Kvaliteten af evidens var meget lav, som følge af risiko for bias grundet manglende blinding samt meget alvorligt upræcist effektestimat grundet outcomet kun var afrapporteret i ét studie samt konfidensbåndet overlappede ingen forskel. Det er derfor samlet set usikkert om kropsterapi givet i tillæg til standardbehandling påvirker livskvalitet sammenlignet med standardbehandling alene.

På de vigtige outcome 'bedring' var kvaliteten af evidensen meget lav, som følge af risiko for bias grundet manglende blinding, alvorligt upræcist effektestimat grundet outcommet kun var afrapporteret i ét studie, samt meget alvorlig manglende overførbarhed grundet studiet undersøgte kropsterapi alene i forhold til ingen behandling og derved ikke den sammenligning arbejdsgruppen var interesseret i (kropsterapi i tillæg til standardbehandling vs. standardbehandling alene). Det er derfor samlet set usikkert om kropsterapi givet i tillæg til standardbehandling påvirker bedring sammenlignet med standardbehandling alene.

På de vigtige outcome 'frafald af alle årsager' var kvaliteten af evidens meget lav, som følge af risiko for bias grundet manglende blinding, alvorligt upræcist effektestimat grundet konfidensbåndet overlappede ingen forskel, samt meget alvorlig manglende overførbarhed grundet studierne undersøgte kropsterapi alene i forhold til ingen behandling og derved ikke den sammenligning arbejdsgruppen var interesseret i (kropsterapi i tillæg til standardbehandling vs. standardbehandling alene). Det er derfor samlet set usikkert om kropsterapi givet i tillæg til standardbehandling påvirker frafald af alle årsager sammenlignet med standardbehandling alene.

Ingen studier rapporterede data for skadevirkninger, der kunne indgå i en metaanalyse. Studiet af Irgins et al. fra 2012 *[44]*beskrev, at de ikke rapporterede bivirkninger specifict, men en patient ud af 24 rapporterede forværring af traumatiske minder efter tankefelt terapien. Der er dog samlet set arbejdsgruppens vurdering, at det er usikkert, om kropsterapi givet i tillæg til standardbehandling har skadevirkninger sammenlignet med standardbehandling alene.

Som følge af meget lav kvalitet af evidens for samtlige outcome valgte arbejdsgruppen at supplere evidensgrundlaget med en undersøgelse af effekten af kropsterapi alene sammenlignet med standardbehandling alene. Det fokuserede spørgsmål er derfor belyst ved to evidensprofiler. Se 8.2 nedenfor.

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Standardbehandling	Kropsterapi i tillæg til standardbehandling	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Frafald, alle årsager (dropouts, all causes) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 2.92 (CI 95% 0.68 - 12.53) Baseret på data fra 166 patienter i 4 studier. [1] (Randomiserede studier)	25 per 1.000	73 per 1.000 Forskel: **48 flere** per 1.000 (CI 95% 8 færre - 288 flere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat, på grund af meget alvorlig manglende overførbarhed [2]	Vi er usikre på, om kropsterapi givet i tillæg til standardbehandling påvirker antal personer der frafalder behandlingen sammenlignet med standardbehandling

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Standardbehandling	Kropsterapi i tillæg til standardbehandling	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Skadevirkninger (adverse events) totale antal personer med alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger [3] Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier. (Randomiserede studier)				Det er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikkert, om kropsterapi givet i tillæg til standardbehandling har skadevirkninger sammenlignet med standardbehandling
Bedring (response) [4] Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 16.23 (CI 95% 1 - 263.88) Baseret på data fra 41 patienter i 1 studier. [5] (Randomiserede studier)	**0** per 1.000	**381** per 1.000 Forskel: **380 flere** per 1.000 (CI 95% 170 flere - 590 flere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat, på grund af meget alvorlig manglende overførbarhed [6]	Vi er usikre på, om kropsterapi givet i tillæg til standardbehandling påvirker antal personer der opnår bedring sammenlignet med standardbehandling
Grad af angstsymptomer (severity of anxiety) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Lavere bedre Baseret på data fra: 139 patienter i 4 studier. [7] (Randomiserede studier)	Forskel: **SMD 1.32 lavere** (CI 95% 1.88 lavere - 0.77 lavere)		**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig manglende overførbarhed [8]	Vi er usikre på, om kropsterapi givet i tillæg til standardbehandling påvirker grad af angstsymptomer sammenlignet med standardbehandling
Funktionsniveau (function) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Lavere bedre Baseret på data fra: 193 patienter i 5 studier. [9] (Randomiserede studier)	Forskel: **SMD 0.83 lavere** (CI 95% 1.18 lavere - 0.49 lavere)		**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig manglende overførbarhed [10]	Vi er usikre på, om kropsterapi givet i tillæg til standardbehandling påvirker funktionsniveau sammenlignet med standardbehandling
Livskvalitet (quality of life) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Målt med: Adopt Generic Quality of LIfe Inventory- 74 Skala: 0-70 Højere bedre Baseret på data fra: 32 patienter i 1 studier. [11] (Randomiserede studier)	**67.9** (gennemsnit)	**71.7** (gennemsnit) Forskel: **MD 3.8 højere** (CI 95% 0.8 lavere - 8.4 højere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat [12]	Vi er usikre på, om kropsterapi givet i tillæg til standardbehandling påvirker livskvalitet sammenlignet med standardbehandling

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Standardbehandling	Kropsterapi i tillæg til standardbehandling	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Grad af undgåelse (avoidance) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Målt med: ADIS fear and avoidance Lavere bedre Baseret på data fra: 41 patienter i 1 studier. [13] (Randomiserede studier)	3.68 (gennemsnit)	2.15 (gennemsnit) Forskel: MD 1.53 lavere (CI 95% 2.24 lavere - 0.82 lavere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat, på grund af meget alvorlig manglende overførbarhed [14]	Vi er usikre på, om kropsterapi givet i tillæg til standardbehandling påvirker grad af undgåelse sammenlignet med standardbehandling

1. Systematisk oversigtsartikel [112] med inkluderede studier: Janbozorgi 2009, Dugas 2010, Irgens 2012, [18]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Meget alvorligt.** Forskelle mellem ønsket intervention/komparator og de i studiet anvendte. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
3. De absolutværdierne er baseret på en risk difference analyse.
4. De absolutværdierne er baseret på en risk difference analyse.
5. Systematisk oversigtsartikelmed inkluderede studier: [18]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Meget alvorligt.** Forskelle mellem ønsket intervention/komparator og de i studiet anvendte. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Kun data fra ét studie, bredt konfidensinterval. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
7. Systematisk oversigtsartikel [112] med inkluderede studier: Dermyer 2009, Dugas 2010, Janbozorgi 2009, Song 2014. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, mangelfuld generering af allokeringssekvens. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Meget alvorligt.** Forskelle mellem ønsket intervention/komparator og de i studiet anvendte. **Upræcist effektestimat: Ingen betydelig.** Denne effekt kan omregnes til en effektforskel på MD -6.6 (95% CI -9.05 til -3.85) på Hamilton Anxiety Scale. den klinisk relevante effektforskelle er 3.5 points på denne skala. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
9. Systematisk oversigtsartikel [112] med inkluderede studier: Song 2014, [18], Dermyer 2009, Dugas 2010, Irgens 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Meget alvorligt.** Forskelle mellem ønsket intervention/komparator og de i studiet anvendte. **Upræcist effektestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
11. Systematisk oversigtsartikel [112] med inkluderede studier: Song 2014. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller, kun data fra ét studie, Få patienter (<100) inkluderet i studiet. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
13. Systematisk oversigtsartikel [112] med inkluderede studier: [18]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Meget alvorligt.** Forskelle mellem ønsket intervention/komparator og de i studiet anvendte. Populationen er patienter med panikangst. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie, Få patienter (<100) inkluderet i studiet. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

Referencer

18. Clark DM, Ehlers A, Hackmann A, McManus F, Fennell M, Grey N, et al. : Cognitive therapy versus exposure and applied relaxation in social phobia: A randomized controlled trial. Journal of Consulting & Clinical Psychology 2006;74(3):568-578

28. Dermyer HL : The psychological effects of an integrative Fu-ZEN Yoga-Stretch Program for the symptom-based treatment of generalized anxiety disorder in randomly assigned adult participants. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering 2009;70(2):1338

29. Dugas MJ, Brillon P, Savard P, Turcotte J, Gaudet A, Ladouceur RL, et al. : A randomized clinical trial of cognitive-behavioral therapy and applied relaxation for adults with generalized anxiety disorder. Behavior Therapy 2010;41(1):46-58

44. Irgens A, Dammen T, Nysaeter TE, Hoffart A : Thought Field Therapy (TFT) as a treatment for anxiety symptoms: a randomized controlled trial. Explore: The Journal of Science & Healing 2012;8(6):331-338

45. Janbozorgi M., Zahirodin A., Norri N., Ghafarsamar R., Shams J. : Providing emotional stability through relaxation training. Eastern Mediterranean Health Journal 2009;15(3):629-638

63. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW : Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Medical care 2003;41(5):582-592 Journal

112. Kropsterapi ved angstlidelser.

Fokuseret Spørgsmål

Population:	Voksne patienter med socialfobi, panikangst, generaliseret angst og agorafobi
Intervention:	Kropsterapi
Sammenligning:	Standardbehandling

Sammenfatning

Litteratur
Arbejdsgruppen var interesseret i at undersøge kropsterapi givet tillæg til standardbehandling sammenlignet med standardbehandling alene, men der blev kun fundet et enkelt mindre studie af meget ringe kvalitet og med få inkluderede deltagere (n=32) *[81]*, der direkte undersøgte intervention og sammenligning som beskrevet i det fokuserede spørgsmål. Som følge af den meget lave kvalitet af evidens for samtlige outcome, valgte arbejdsgruppen at supplere evidensgrundlaget med en undersøgelse af effekten af kropsterapi alene sammenlignet med standardbehandling alene.

Nedenfor beskrives evidensgrundlaget for sammenligningen kropsterapi alene sammenlignet med standardbehandling alene.

Evidensgrundlaget for kropsterapi alene sammenlignet med standardbehandling alene består af ni randomiserede forsøg *[16][17][18][29][59][66][67][68][97]*. Fire randomiserede forsøg *[66][67][68][97]* er fra en systematisk oversigtsartikel *[48]* om kropslig afspænding og et randomiseret forsøg *[17]* er fra en systematisk oversigtsartikel *[76]* om kognitiv adfærdsterapi og farmakoterapi. Der blev foretaget en opdateret litteratursøgning baseret på seneste søgedato i det systematiske review af Kim et al. *[48]*, og her fandt vi et randomiseret forsøg *[59]*. Derefter udførtes en systematisk søgning efter randomiserede studier uden tidsbegrænsning for de øvrige kropsterapier, og her blev fundet tre randomiserede forsøg *[16][18][29]*) Flow charts findes her.

Gennemgang af evidensen
Populationerne i de inkluderede studier bestod af personer med socialfobi *[18]* , panikangst med og uden agorafobi *[16][17][59][67][68]* og generaliseret angst *[29][66][97]*. Kropsterapien bestod i de fleste studier af afspændingstræning. Afspændingen fokuserede på generel kropslig afspænding og/elelr progressiv afspænding bestående af opspænding og efterfølgende afspænding af muskler. Interventionerne i de inkluderede studier omfatter således ikke de interventioner, som normalt anvendes i klinisk praksis i Danmark, hvor kropsterapi oftest består af Basic Body Awareness Therapy (B-BAT). Standardbehandlingen var kognitiv adfærdsterapi, bortset fra i et studie, hvor behandlingen var det antidepressive

lægemiddel venlafaxin *[97]*. Alle studier var af kortere varighed på 8 til 12 uger. De fleste studier havde en varighed på omkring 12 uger. Alle studier foregik i ambulant regi og størstedelen af studierne inkluderede patienter med en gennemsnitsalder på 30-40 år. Det er tale om relativt små studier med 22 til 65 inkluderede deltagere. Et studie inkluderede 201 patienter *[59]*.

Der blev ikke fundet nogen klinisk relvant forskel for det kritiske outcome 'grad af angstsymptomer'. Studiet af Milord et al. fra 2015 *[59]*, havde data for 'grad af angstsymptomer' der ikke kunne indgå i metaanalysen. Studiet fandt ingen kliniske relevant forskel på 'grad af angstsymptomer'. Kvaliteten af evidens var lav på grund af alvorlig risiko for bias og alvorlig upræcist effektestimat. For det kritiske outcome 'funktionsniveau', var der en effektforskel på SMD 0.45 (95% CI 0.07 til 0.84) til fordel for standardbehandling. Denne SMD værdi kan omregnes til en gennemsnittelig forskel svarende til 2.4 point på skalen Penn State Worry Questionnaire (95% CI 0.37 til 4.41). Denne forskel er er under den mindste relevante kliniske forskel (MIREDIF) på 2.6. Den mindste kliniske relevante forskel er bestemt som en 1/2 standarddeviation, hvor standarddeviationen er taget fra Zullino 2015 *[97]* (SD = 5.25). Metoden til at bruge 1/2 standarddeviation som den mindste kliniske relevante forskel er beskrevet i flere publikationer *[31][63]*. Kvaliteten af evidens var moderat på grund af alvorlig risiko for bias.
Studiet af Ost et al. 1995 havde data for antal af angstanfald, der ikke kunne indgå i metaanalysen for vores outcome 'funktionsniveau', de fandt ingen forskel i antal af panikangstanfald mellem gruppen der modtog kropsterapigruppen og gruppen der fik kognitive adfærdsterapi *[67]*.

Kropsterapi øger muligvis antal personer med skadevirkninger i nogen grad sammenlignet med standardbehandling. Kvaliteten af evidensen var lav som følge af alvorlig risiko for bias og på grund af alvorlig upræcist effektestimat. Kropsterapi medfører sandsynligvis, at væsentligt færre personer opnår bedring sammenlignet med standardbehandling. Kvaliteten af evidensen var moderat som følge af alvorlig risiko for bias. Kropsterapi medfører sandsynligvis, at flere personer stopper behandlingen sammenlignet med standardbehandling. Kvaliteten af evidens var moderat som følge af alvorlig risiko for bias.
For de øvrige vigtige outcome (livskvalitet og grad af undgåelse) var kvaliteten af evidensen meget lav og det er derfor meget usikkert, om der er forskel mellem kropsterapi og standardbehandling.

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Standardbehandling Kropsterapi	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Skadevirkninger (adverse events) totale antal personer med alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 6.23 (CI 95% 0.67 - 57.99) Baseret på data fra 150 patienter i 2 studier. [1] (Randomiserede studier)	10 per 1.000 56 per 1.000 Forskel: **40 flere** per 1.000 (CI 95% 28 færre - 113 flere)	**Lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [2]	Kropsterapi øger muligvis antal personer med skadevirkninger i nogen grad sammenlignet med standardbehandling
Bedring (response) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 0.69 (CI 95% 0.54 - 0.88) Baseret på data fra 238 patienter i 4 studier. [3] (Randomiserede studier)	681 per 1.000 470 per 1.000 Forskel: **211 færre** per 1.000 (CI 95% 313 færre - 82 færre)	**Moderat** på grund af alvorlig risiko for bias [4]	Kropsterapi medfører sandsynligvis et væsentligt lavere antal personer der opnår bedring sammenlignet med standardbehandling

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Standardbehandling Kropsterapi	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Frafald, alle årsager (dropouts, all causes) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 1.78 (CI 95% 1.16 - 2.74) Baseret på data fra 391 patienter i 8 studier. [5] (Randomiserede studier)	133 per 1.000 237 per 1.000 Forskel: **104 flere** per 1.000 (CI 95% 21 flere - 231 flere)	**Moderat** på grund af alvorlig risiko for bias [6]	Kropsterapi øger sandsynligvis frafald af alle årsager i nogen grad sammenlignet med standardbehandling
Grad af angstsymptomer (severity of anxiety) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Lavere bedre Baseret på data fra: 264 patienter i 7 studier. [7] (Randomiserede studier)	Forskel: **SMD 0.06 højere** (CI 95% 0.24 lavere - 0.37 højere)	**Lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [8]	Kropsterapi påvirker muligvis ikke grad af angstsymptomer i betydelig grad sammenlignet med standardbehandling
Funktionsniveau (function) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Lavere bedre Baseret på data fra: 178 patienter i 4 studier. [9] (Randomiserede studier)	Forskel: **SMD 0.45 højere** (CI 95% 0.07 højere - 0.84 højere)	**Moderat** på grund af alvorlig risiko for bias [10]	Kropsterapi reducerer sandsynligvis funktionsniveau i nogen grad sammenlignet med standardbehandling
Livskvalitet (quality of life) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Målt med: Målt med Quality of life inventory Skala: 0-70 Højere bedre Baseret på data fra: 22 patienter i 1 studier. [11] (Randomiserede studier)	2 (gennemsnit) 2.4 (gennemsnit) Forskel: **MD 0.4 højere** (CI 95% 0.69 lavere - 1.49 højere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat [12]	Det er usikkert, om der er betydelige forskelle mellem kropsterapi og standardbehandling målt på livskvalitet.
Grad af undgåelse (avoidance) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Lavere bedre Baseret på data fra: 134 patienter i 4 studier. [13] (Randomiserede studier)	Forskel: **SMD 0.12 højere** (CI 95% 0.5 lavere - 0.75 højere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorlige inkonsistente resultater, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [14]	Det er usikkert, om der er betydelige forskelle mellem kropsterapi og standardbehandling målt på grad af undgåelse

1. Systematisk oversigtsartikel [112] med inkluderede studier: Milrod 2016, Ost 1993. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, mangelfuld generering af allokeringssekvens. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.** I begge studier har populationen panikangst, forskelle mellem ønsket intervention/komparator og de i studiet anvendte. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller, få patienter (100-300) inkluderet i studierne. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

3. Systematisk oversigtsartikel [114] med inkluderede studier: Milrod 2016, Ost 1995, Clark 1994, Clark 2006. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, mangelfuld generering af allokeringssekvens. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [112] med inkluderede studier: Calbring 2003, Dugas 2010, Ost 2000, Zullino 2015, [18], Milrod 2016, Ost 1993, Ost 1995. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen, mangelfuld generering af allokeringssekvens. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
7. Systematisk oversigtsartikel [112] med inkluderede studier: Calbring 2003, Zullino 2015, [17], Dugas 2010, Ost 1993, Ost 1995, Ost 2000. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
9. Systematisk oversigtsartikel [112] med inkluderede studier: [18], Zullino 2015, Dugas 2010, Ost 2000. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, Utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ingen betydelig.**
11. Systematisk oversigtsartikel [112] med inkluderede studier: Calbring 2003. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller, få patienter (11 i hver gruppe) inkluderet i studiet, kun data fra ét studie. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**
13. Systematisk oversigtsartikel [112] med inkluderede studier: Ost 1993, Calbring 2003, [18], [17]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding, utilstrækkelig/manglende blinding i evalueringen. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Den statistiske heterogenicitet er høj. **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller. **Publikationsbias: Ingen betydelig.**

Referencer

16. Carlbring P, Ekselius L, Andersson G : Treatment of panic disorder via the Internet: a randomized trial of CBT vs. applied relaxation. Journal of behavior therapy and experimental psychiatry 2003;34(2):129-40 Pubmed

17. Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A., Middleton H., Anastasiades P., Gelder M. : A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of panic disorder. The British journal of psychiatry 1994;164(6):759-769

18. Clark DM, Ehlers A, Hackmann A, McManus F, Fennell M, Grey N, et al. : Cognitive therapy versus exposure and applied relaxation in social phobia: A randomized controlled trial. Journal of Consulting & Clinical Psychology 2006;74(3):568-578

29. Dugas MJ, Brillon P, Savard P, Turcotte J, Gaudet A, Ladouceur RL, et al. : A randomized clinical trial of cognitive-behavioral therapy and applied relaxation for adults with generalized anxiety disorder. Behavior Therapy 2010;41(1):46-58

31. Farivar SS, Liu H., Hays RD : Half standard deviation estimate of the minimally important difference in HRQOL scores?. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research 2004;4(5):515-523 Journal

48. Kim H-S, Kim EJ : Effects of Relaxation Therapy on Anxiety Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. Archives of Psychiatric Nursing 2018;32(2):278-284

59. Milrod B, Chambless DL, Gallop R, Busch FN, Schwalberg M, McCarthy KS, et al. : Psychotherapies for Panic Disorder: A Tale of Two Sites. Journal of Clinical Psychiatry 2016;77(7):927-935

63. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW : Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable

universality of half a standard deviation. Medical care 2003;41(5):582-592 Journal

66. Ost LG, Breitholtz E. : Applied relaxation vs. cognitive therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. Behaviour research and therapy 2000;38(8):777-790

67. Ost LG, Westling BE : Applied relaxation vs cognitive behavior therapy in the treatment of panic disorder. Behaviour research and therapy 1995;33(2):145-158

68. Ost LG, Westling BE, Hellstrom K. : Applied relaxation, exposure in vivo and cognitive methods in the treatment of panic disorder with agoraphobia. Behaviour research and therapy 1993;31(4):383-394

76. Roshanaei-Moghaddam B, Pauly MC, Atkins DC, Baldwin SA, Stein MB, Roy-Byrne P : Relative effects of CBT and pharmacotherapy in depression versus anxiety: is medication somewhat better for depression, and CBT somewhat better for anxiety?. Depression & Anxiety 2011;28(7):560-567

81. Song Q.H., Shen G.Q., Xu R.M., Zhang Q.H., Ma M., Guo Y.H., et al. : Effect of Tai Chi exercise on the physical and mental health of the elder patients suffered from anxiety disorder. International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology 2014;6(1):55-60

97. Zullino D., Chatton A., Fresard E., Stankovic M., Bondolfi G., Borgeat F., et al. : Venlafaxine versus applied relaxation for generalized anxiety disorder: a randomized controlled study on clinical and electrophysiological outcomes. The Psychiatric quarterly 2015;86(1):69-82 Journal

112. Kropsterapi ved angstlidelser.

114. Kropsterapi ved angstlidelser.

IKKE GÆL

9 - Mindfulness

Antidepressiv medicin og/eller kognitiv adfærdsterapi er veldokumenterede førstevalgsbehandlinger ved angstlidelser. I de senere år er mindfulness behandling både givet individuelt og gruppebaseret i tiltagende grad blevet anvendt i tillæg til standardbehandling ved angstlidelser både i Danmark og internationalt. Arbejdsgruppen er af den opfattelse at mindfulness er almindeligt brugt til at behandle angstlidelser generelt, og derfor ville arbejdsgruppen undersøge evidensen for dette. Mindfulness er ikke på samme måde en selvstændig terapiform som de øvrige tredjebølgeterapier, og er oftest brugt som "add on" terapi til kognitiv adfærdsterapi. Arbejdsgruppen ønsker at undersøge evidensen for mindfullness givet i tillæg til standardbehandling til patienter med angstlidelser. Desuden er det relevant at undersøge evidensen for mindfulness, da nogle patienter vil have en præference herfor.

God praksis (konsensus)

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at tilbyde mindfulness i tillæg til standardbehandling til voksne patienter med socialfobi, panikangst, generaliseret angst og agorafobi, da den gavnlige effekt af mindfulness givet som tillæg til standardbehandling er meget usikker.

Behandlingen bør være manualiseret.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Det blev ikke fundet studier, der sammenlignede mindfulness givet i tillæg til standardbehandling med standardbehandling alene.

Som følge af indirekte evidens og meget lav tiltro til evidensen er det usikkert, om mindfulness givet i tillæg til standardbehandling medfører relevante forskelle i gavnlige og skadelige effekter sammenlignet med standardbehandling alene.

Derfor valgte arbejdsgruppen at supplere evidensgrundlaget, med en undersøgelse af effekten af mindfulness alene sammenlignet med standardbehandling alene. Når man ser på denne sammenligning, er der muligvis ingen relevante forskelle i gavnlige effekter mellem interventionerne, hverken for de to kritiske outcome 'grad af angstsymptomer' og 'funktionsniveau'. Der er muligvis heller ingen relevante forskelle for de vigitge outcome 'bedring' og 'livskvalitet', ligesom det er usikkert, om der er betydelige forskelle på 'grad af undgåelse'. Der er sandsynligvis ingen forskel i skadevirkninger mellem interventionerne, men mindfulness reducerer muligvis frafald i nogen grad.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Arbejdsgruppen fandt ikke evidens, der direkte besvarede det fokuserede spørgsmål.

Den samlede tiltro til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias og på grund af meget alvorlig manglende overførbarhed.

For sammenligning mellem mindfulness alene og standardbehandling alene var kvaliteten af evidens for de kritiske outcome lav.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen forventer, at patientpræferencer er varierende.

Det forventes, at nogle patienter vil ønske at modtage mindfulness i tillæg til standardbehandling ved angstlidelser, men mange

IKKE GÆLDENDE

vil ikke ønske dette, da den additive effekte af mindfulness er usikker, og standardbehandling i form at kognitiv adfærdsterapi og/eller antidepressiv behandling samtidig er en veldokumenteret førstevalgsbehandling. Mindfulness i tillæg til standardbehandling vil samtidig medføre et øget tidsforburg for patienten, og det forventes derfor, at mange patienter vil fortrække at modtage standardbehandling alene.

Det forventes dog, at nogle patienter vil have præferencer for mindfulness og derfor vil ønske at modtage mindfulness i tillæg til standardbehandling. Det kan især være patienter, som har nemt ved at meditere, og som personligt oplever gavnlige effekter ved fordybelse og selvreflektion.

Rationale

Der er ved formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at det er usikkert om mindfulness givet i tillæg til standardbehandling vil have en additiv effekt i forhold til standardbehandling alene.

Når mindfulness sammenlignes med standardbehandling var der ingen relevante forskelle i forhold til gavnlige virkninger af de to interventioner. Der er sandsynligvis ingen forskelle i skadevirkninger, men der er fundet lavere frafald ved mindfulness. Tiltroen til evidensen er meget lav, samtidig med at der forventes at være variation i patientpræferencer. Med baggrund i dette gives en god praksis anbefaling imod rutinemæssigt at tilbyde mindfulness i tillæg til standardbehandling.

Fokuseret Spørgsmål

Population:	Voksne patienter med socialfobi, panikangst, generaliseret angst og agorafobi
Intervention:	Mindfulness i tillæg til standardbehandling
Sammenligning:	Standardbehandling

Sammenfatning

Arbejdsgruppen var interesseret i at undersøge mindfulness givet i tillæg til standardbehandling sammenlignet med standardbehandling alene, men der blev ikke fundet studier, der direkte undersøgte intervention og sammenligningen som beskrevet i det fokuserede spørgsmål. Derfor valgte arbejdsgruppen at inddrage studier, der indirekte belyste det fokuserede spørgsmål, nemlig studier der sammenlignede mindfulness alene med ingen behandling.

Litteratur
Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af fem randomiserede forsøg *[34][51][54][91][93]*. Et randomiseret forsøg *[91]* er fra en systematisk oversigtsartikel *[83]*. Vi foretog en opdateret litteratursøgning og fandt fire randomiserede forsøg *[34][51][54][93]*. Flow charts findes her.

Gennemgang af evidensen
Populationerne i de inkluderede studier bestod af personer med socialfobi *[34][51][54]*, generaliseret angst *[93]*, og et studie inkluderede patienter med flere forskelige angstdiagnoser *[91]*. Interventionerne bestod af mindfulness stress-fokuseret terapi i to af studierne *[34][91]*. Et studie inkluderede en mindfulness terapi med elementer af acceptance terapi *[51]*. To studier undersøgte ren mindfulness-træning *[54][93]*. Interventionerne bestod af individuel terapi eller gruppeterapi. Patienterne i kontrolgrupperne stod på venteliste i de fleste studier, men i et studie havde kontrolgruppen adgang til behandling i primærsektoren uden restriktioner, hvilket for dette studie i praksis kunne sidestilles med minimal angstbehandling eller venteliste *[93]*. Alle studier var af kortere varighed på 8 til 12 uger, hvoraf de fleste havde en varighed på omkring 12 uger. Alle studier foregik i ambulant regi og størstedelen af studierne inkluderede patienter med en gennemsnitsalder på 30-40 år. Bortset fra et studie, hvor gennemsnitsalderen var omkring 50 år. Alle studier havde en overvægt af kvinder (fra over 50% til over 78%). Det er tale om relativt små studier med 39 til 121 inkluderede deltagere.

Det er usikkert om mindfulness påvirker det kritiske outcome 'grad af angstsymptomer'. Der blev fundet en effektforskel på SMD -0.70 (95% CI -0.93 til -0.48) i favør af mindfulness terapi, men denne effekt er meget usikker på grund af meget lav tiltro til estimatet grundet alvorlig risiko for bias og meget alvorlig manglende overførbarhed grundet, at studierne undersøgte mindfulness alene i forhold til ingen behandling og derved ikke den sammenligning arbejdsgruppen var

interesseret i (mindfulness i tillæg til standardbehandling vs. standardbehandling alene). Effekten kan omregnes til en effektforskel på MD -5.74 (95% CI -7.6 til -3.94) på Hamilton Severity Scale, omregnet ud fra standardeviation fra Xie 2019 *[95]* (SD = 8.2). Denne beregning er foretaget udfra en metode beskrevet af Thorlund et al. *[87]*. Effekten er over den kliniske relevante effektforskelle på 3.5 points på denne skala *[33][63]*.

Det er usikkert om mindfulness påvirker det kritiske outcome 'funktionsniveau'. Der blev fundet en effektforskel på SMD -0.69 (95% CI -1.25 til -0.13) til fordel for mindfulness, men denne effekt er meget usikker på grund af meget lav tiltro til estimatet grundet alvorlig risiko for bias og på grund af meget alvorlig manglende overførbarhed grundet at studierne undersøgte mindfulness alene i forhold til ingen behandling og derved ikke den sammenligning arbejdsgruppen var interesseret i (mindfulness i tillæg til standardbehandling vs. standardbehandling alene). Effekten, kan omregnes til en gennemsnitlig forskel på Sheenan Disability Scale på MD -4.14 (95% CI -7.5 til -0.78) omregnet ud fra standardeviation fra Blanco 2010 *[12]* (SD = 6.0). Denne beregning er foretaget ud fra en metode beskrevet af Thorlund et al *[87]*. Effekten er over den mindste relevante kliniske forskel (MIREDIF) på 4.0 *[20]*.

Det er usikkert om mindfulness påvirker det vigtige outcome 'livskvalitet'. Der blev fundet en effektforskel på SMD 0.39 (95% CI -0.11 til 0.67) til fordel for midfulness, men denne effekt er meget usikker på grund af meget lav tiltro til estimatet grundet alvorlig risiko for bias og på grund af meget alvorlig manglende overførbarhed grundet at studierne undersøgte mindfulness alene i forhold til ingen behandling og derved ikke den sammenligning arbejdsgruppen var interesseret i (mindfulness i tillæg til standardbehandling vs. standardbehandling alene). Effekten kan omregnes til en gennemsnitlig forskel på MD 6.1 (95% CI -1.72 til 10.52) omregnet ud fra standardeviation fra Kocovski 2013 *[51]* (SD = 15.7). Denne beregning er foretaget ud fra en metode beskrevet af Thorlund et al. *[87]*. Effekten er over den mindste kliniske relevant forskel på 7.8 point på denne skala. Den mindste klinisk relevante forskel er bestemt som en 1/2 standarddeviation, hvor standarddeviationen er taget fra Kocovski 2013 *[51]* (SD = 15.7). Metoden med at bruge 1/2 standarddeviation som den mindste kliniske relevante forskel er beskrevet i flere publikationer [26][29].

På det vigtige outcome 'undgåelse' sås en effektforskel på SMD -0.96 (95% CI -1.56 til -0.36) i favør af mindfulness terapi. Denne effekt kan omregnes til en effektforskel på MD på -16.7 (95% CI -27.14 til -6.26) på Liebowitz Social Anxiety Scale omregnet ud fra standarddeviation fra Koszycki 2016 *[54]* (SD = 17.4). Effekten er over den mindste kliniske relevant forskel på 8.7 point på denne skala, men denne effekt er meget usikker på grund af meget lav tiltro til estimatet grundet alvorlig risiko for bias og meget alvorlig manglende overførbarhed grundet at studierne undersøgte mindfulness alene i forhold til ingen behandling og derved ikke den sammenligning arbejdsgruppen var interesseret i (mindfulness i tillæg til standardbehandling vs. standardbehandling alene). Den mindte klinisk relevant forskel er bestemt som en 1/2 standarddeviation, hvor standarddeviationen er taget fra Koszycki 2016 *[54]*. Metoden til at bruge 1/2 standarddeviation som den mindste kliniske relevante forskel er beskrevet i flere publikationer [26][29].

På de vigtige outcome 'frafald af alle årsager' var kvaliteten af evidens meget lav, som følge af risiko for bias grundet alvorligt upræcist effektestimat grundet konfidensbåndet overlappede ingen forskel, samt meget alvorlig manglende overførbarhed grundet at studierne undersøgte mindfulness alene i forhold til ingen behandling og derved ikke den sammenligning arbejdsgruppen var interesseret i (mindfulness i tillæg til standardbehandling vs. standardbehandling alene). Det er derfor samlet set usikkert om mindfulness givet i tillæg til standardbehandling påvirker frafald af alle årsager sammenlignet med standardbehandling alene.

For det vigtige outcome 'skadevirkninger' er det usikkert om mindfulness påvirker antal personer med skadevirkninger sammenlignet med standardbehandling. Kvaliteten af evidensen var meget lav på grund af alvorlig upræcist effektestimat og på grund af meget alvorlig manglende overførbarhed da studierne undersøgte mindfulness alene i forhold til ingen behandling og derved ikke den sammenligning arbejdsgruppen var interesseret i (mindfulness i tillæg til standardbehandling vs. standardbehandling alene).

Som følge af meget lav kvalitet af evidens for samtlige outcome, valgte arbejdsgruppen at supplere evidensgrundlaget med en undersøgelse af effekten af mindfulness alene sammenlignet med standardbehandling alene. Det fokuserede spørgsmål er derfor belyst ved to evidensprofiler. Se også 9.2.

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** StandardbehandlingMindfulness i tillæg til standardbehandling	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Skadevirkninger (adverse events) totale antal personer med alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 2.72 (CI 95% 0.29 - 25.29) Baseret på data fra 115 patienter i 2 studier. [1]	0 per 1.000 33 per 1.000 Forskel: **30 flere** per 1.000 (CI 95% 30 færre - 90 flere)	**Meget lav** på grund af alvorligt upræcist effektestimat, på grund af meget alvorlig manglende overførbarhed [2]	Vi er usikre på, om mindfulness i tillæg til standardbehandling påvirker antal personer med skadevirkninger sammenlignet med standardbehandling
Frafald, alle årsager (dropouts, all causes) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 1.75 (CI 95% 0.73 - 4.23) Baseret på data fra 392 patienter i 5 studier. [3] (Randomiserede studier)	82 per 1.000 144 per 1.000 Forskel: **62 flere** per 1.000 (CI 95% 22 færre - 265 flere)	**Meget lav** på grund af meget alvorlig manglende overførbarhed, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [4]	Vi er usikre på, om mindfulness i tillæg til standardbehandling påvirker frafald af alle årsager sammenlignet med standardbehandling
Bedring (response) Behandlingsafslutning 4 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.			Det er arbejdsgruppens vurdering, at det er usikkert, om mindfulness øger antallet af personer der opnår bedring
Grad af angstsymptomer (severity of anxiety) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Lavere bedre Baseret på data fra: 388 patienter i 5 studier. [5] (Randomiserede studier)	Forskel: **SMD 0.7 lavere** (CI 95% 0.93 lavere - 0.48 lavere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig manglende overførbarhed [6]	Vi er usikre på, om mindfulness i tillæg til standardbehandling påvirker grad af angstsymptomer sammenlignet med til standardbehandling
Funktionsniveau (function) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Lavere bedre Baseret på data fra: 232 patienter i 3 studier. [7] (Randomiserede studier)	Forskel: **SMD 0.69 lavere** (CI 95% 1.25 lavere - 0.13 lavere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig manglende overførbarhed [8]	Vi er usikre på, om mindfulness i tillæg til standardbehandling påvirker funktionsniveau sammenlignet med til standardbehandling
Livskvalitet (Quality of life) Behandlingsafslutning	Højere bedre Baseret på data fra: 201 patienter i 2 studier. [9] (Randomiserede studier)	Forskel: **SMD 0.39 højere** (CI 95% 0.11 højere - 0.67 højere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig	Vi er usikre på, om mindfulness i tillæg til standardbehandling påvirker livskvalitet sammenlignet med til

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** StandardbehandlingMindfulness i tillæg til standardbehandling	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
6 Vigtig			manglende overførbarhed [10]	standardbehandling
Grad af undgåelse (avoidance) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Lavere bedre Baseret på data fra: 195 patienter i 3 studier. [11] (Randomiserede studier)	Forskel: **SMD 0.96 lavere** (CI 95% 1.56 lavere - 0.36 lavere)	**Meget lav** på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig manglende overførbarhed [12]	Vi er usikre på, om mindfulness i tillæg til standardbehandling påvirker grad af undgåelse sammenlignet med til standardbehandling

1. Systematisk oversigtsartikel [115] med inkluderede studier: Vollestad 2011, Koszycki 2016. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Manglende overførbarhed: Alvorligt.** Forskelle mellem ønsket intervention/komparator og de i studiet anvendte. **Upræcist effektestimat: Meget alvorligt.** Brede konfidensintervaller, få patienter (100-300) inkluderet i studierne.
3. Systematisk oversigtsartikel [115] med inkluderede studier: Wong 2016, Koszycki 2016, Vollestad 2011, Goldin 2016, Kocovski 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Manglende overførbarhed: Meget alvorligt.** Forskelle mellem ønsket intervention/komparator og de i studiet anvendte. **Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller.
5. Systematisk oversigtsartikel [115] med inkluderede studier: Vollestad 2011, Koszycki 2016, Wong 2016, Kocovski 2013, Goldin 2016. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Manglende overførbarhed: Meget alvorligt.** Forskelle mellem ønsket intervention/komparator og de i studiet anvendte. **Upræcist effektestimat: Ingen betydelig.**
7. Systematisk oversigtsartikel [115] med inkluderede studier: Wong 2016, Vollestad 2011, Koszycki 2016. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig.** Den statistiske heterogenicitet er høj. **Manglende overførbarhed: Meget alvorligt.** Forskelle mellem ønsket intervention/komparator og de i studiet anvendte. **Upræcist effektestimat: Ingen betydelig.**
9. Systematisk oversigtsartikel [115] med inkluderede studier: Wong 2016, Kocovski 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Meget alvorligt.** Forskelle mellem ønsket intervention/komparator og de i studiet anvendte. **Upræcist effektestimat: Ingen betydelig.**
11. Systematisk oversigtsartikel [115] med inkluderede studier: Koszycki 2016, Kocovski 2013, Goldin 2016. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Manglende overførbarhed: Meget alvorligt.** Forskelle mellem ønsket intervention/komparator og de i studiet anvendte. **Upræcist effektestimat: Ingen betydelig.**

Referencer

20. Coles T., Coon C., DeMuro C., McLeod L., Gnanasakthy A. : Psychometric evaluation of the Sheehan Disability Scale in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. Neuropsychiatric disease and treatment 2014;10 887-895 Journal

34. Goldin PR, Morrison A, Jazaieri H, Brozovich F, Heimberg R, Gross JJ : Group CBT versus MBSR for social anxiety disorder: A randomized controlled trial. Journal of Consulting & Clinical Psychology 2016;84(5):427-437

51. Kocovski NL, Fleming JE, Hawley LL, Huta V, Antony MM : Mindfulness and acceptance-based group therapy versus traditional cognitive behavioral group therapy for social anxiety disorder: a randomized controlled trial. Behaviour research and therapy 2013;51(12):889-98 Pubmed Journal

54. Koszycki D, Thake J, Mavounza C, Daoust J-P, Taljaard M, Bradwejn J : Preliminary Investigation of a Mindfulness-Based Intervention for Social Anxiety Disorder That Integrates Compassion Meditation and Mindful Exposure. Journal of Alternative & Complementary Medicine 2016;22(5):363-374

63. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW : Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Medical care 2003;41(5):582-592 Journal

83. Strauss C, Cavanagh K, Oliver A, Pettman D : Mindfulness-based interventions for people diagnosed with a current episode of an anxiety or depressive disorder: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS ONE Electronic Resource] 2014;9(4):e96110

87. Thorlund K, Walter SD, Johnston BC, Furukawa TA, Guyatt GH : Pooling health-related quality of life outcomes in meta-analysis-a tutorial and review of methods for enhancing interpretability. Research synthesis methods 2011;2(3):188-203 Pubmed Journal

91. Vollestad J., Sivertsen B., Nielsen GH : Mindfulness-based stress reduction for patients with anxiety disorders: evaluation in a randomized controlled trial. Behaviour research and therapy 2011;49(4):281-288 Journal

93. Wong SYS, Yip BHK, Mak WWS, Mercer S, Cheung EYL, Ling CYM, et al. : Mindfulness-based cognitive therapy v. group psychoeducation for people with generalised anxiety disorder: randomised controlled trial. British Journal of Psychiatry 2016;209(1):68-75

95. Xie Z-J, Han N, Law S, Li Z-W, Chen S-Y, Xiao J-P, et al. : The efficacy of group cognitive-behavioural therapy plus duloxetine for generalised anxiety disorder versus duloxetine alone. Acta Neuropsychiatrica 2019;1-9 Epub Sep 3

115. NKR 58 Mindfulness for angstlidelser.

Fokuseret Spørgsmål

Population:	Voksne patienter med socialfobi, panikangst, generaliseret angst og agorafobi
Intervention:	Mindfulness
Sammenligning:	Standardbehandling

Sammenfatning

Litteratur
Arbejdsgruppen var interesseret i at undersøge mindfulness givet i tillæg til standardbehandling sammenlignet med standardbehandling alene, men der blev ikke fundet studier der direkte undersøgte intervention og sammenligning som beskrevet i det fokuserede spørgsmål. Som følge af den meget lave kvalitet af evidens for samtlige outcome for denne sammenligning, valgte arbejdsgruppen at supplere evidensgrundlaget med en undersøgelse af effekten af mindfulness alene sammenlignet med standardbehandling alene.

Nedenfor beskrives evidensgrundlaget for sammenligningen mindfulness alene sammenlignet med standardbehandling alene.

Gennemgang af evidensen
Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består af otte randomiserede forsøg *[3][34][41][51][52][55][72][93]*. Tre randomiserede forsøg *[3][52][72]* er fra en systematisk oversigtsartikel *[83]*. Et randomiseret forsøg *[55]* er fra en anden systematisk oversigtsartikel *[40]*. Vi foretog en opdateret litteratursøgning og fandt fire randomiserede forsøg *[34][41][51][93]*. Flow charts findes her.

Populationerne i de inkluderede studier bestod af personer med socialfobi *[34][51][52][72]* og generaliseret angst *[41][93]*, og to studier inkluderede patienter med flere forskelige angstdiagnoser *[3][55]*. Interventionerne bestod af mindfulness stress fokuseret terapi *[3][34][41][52][55][72]*. Et studie inkluderede en mindfulness terapi med elementer af acceptance terapi *[51]*. Et studie inkluderede ren mindfulnes træning *[93]*. Interventionerne var individuel terapi eller gruppeterapi. I de fleste studier modtog kontrolgrupperne kognitiv adfærdsterapi *[3][34][51][52][72]*. I et studie var kontrolbehandlingen psykoedukation *[93]* og i et studie var kontrolbehandlingen 'stress management education' *[41]*. Alle studier var af kortere varighed på 8 til 12 uger. Alle studier foregik i ambulant regi og et flertal af studierne inkluderede patienter med en gennemsnitsalder på 30-40 år. I et studie var gennemsnitsalderen 18 år til 25 år *[72]* og i et andet studie var gennemsnitsalderen omkring 50 år *[93]*. De fleste studier havde en overvægt af kvinder (fra over 50% til over 78%), bortset fra to studier, hvor der var flest mænd *[3][55]*. Det er tale om relativt små studier med 26 til 121 inkluderede deltager i de sammenligninger, der indgår i metaanalyserne.

For det kritiske outcome 'grad af angst' viste resultaterne en effektforskel på SMD -0.07 (95% CI -0.50 til -0.37) til fordel for mindfulness. Denne SMD værdi kan omregnes til en gennemsnitlig forskel på skalen Hamilton Anxiety Scale svarende til -0.22 point (95% CI -1.60. til -1.18) omregnet ud fra standarddeviationen fra Lee 2007 *[55]* (SD = 3.2). Denne beregning er foretaget udfra en metode beskrevet af Thorlund et al. *[87]*. Dette er under den kliniske relevante effektforskelle på 3.5 points på Hamilton Anxiety Scale *[33][63]*. Kvaliteten af evidens var lav på grund af alvorlige inkonsistente resultater og på grund af alvorlig risiko for bias.

På det kritiske outcome 'funktionsniveau' var der en effektforskel på SMD -0.11 (95% CI -0.55 til -0.33) til fordel for mindfulness. Denne SMD værdi svarer til en gennemsnitlig forskel på skalen Penn State Worry Questionnaire på -1.33 point (95% CI -6.65. til -3.99) omregnet ud fra standarddeviationen fra Arch 2013 *[3]* (SD = 12.10). Denne beregning er foretaget udfra en metode beskrevet af Thorlund et al. [33]. Denne forskel er under den mindste relevante kliniske forskel (MIREDIF) på 6.0. Den mindste klinisk relevante forskel er bestemt som en 1/2 standarddeviation, hvor standarddeviationen er taget fra Arch 2013 *[3]* (SD = 12.10). Metoden til at bruge 1/2 standarddeviation som den mindste kliniske relevante forskel er beskrevet i flere publikationer *[31][63]*. Kvaliteten af evidens var lav på grund af alvorlige inkonsistente resultater og på grund af alvorlig risiko for bias.

På det vigtige outcome 'livskvalitet' sås en effektforskel på SMD -0.16 (95% CI -0.39 til 0.08) til fordel for standardbehandling. Effekten kan omregnes til en gennemsnittelig forskel på MD -2.51 (95% CI -6.12 til 1.25) omregnet ud fra standardeviation fra Kocovski 2013 *[51]* (SD = 15.7). Denne beregning er foretaget udfra en metode beskrevet af Thorlund et al. *[87]*. Effekten er under den mindste kliniske relevant forskel på 7.8 point på denne skala. Den mindste klinisk relevante forskel er bestemt som en 1/2 standarddeviation, hvor standarddeviationen er taget fra Kocovski 2013 *[51]* (SD = 15.7). Metoden med at bruge 1/2 standarddeviation som den mindste kliniske relevante forskel er beskrevet i flere publikationer *[31][63]*. Kvaliteten af evidens var lav på grund af alvorlig risiko for bias og alvorligt upræcist effektestimat.

For det vigtige outcome 'grad af undgåelse' sås en effektforskel på SMD 0.28 (95% CI -0.32 til 0.88). Denne effekt kan omregnes til en effektforskel på MD på 4.8 (95% CI -5.6 til 15.31) på Liebowitz Social Anxiety Scale omregnet ud fra standarddeviation fra Koszycki 2016 *[54]* (SD = 17.4). Denne beregning er foretaget udfra en metode beskrevet af Thorlund et al. *[87]*. Effekten er under den mindste kliniske relevant forskel på 8.7 point på denne skala. Der er meget lav tiltro til kvaliteten af evidensen, så tiltroen til det estimerede estimat er meget usikker. Den mindste klinisk relevante forskel er bestemt som en 1/2 standarddeviation, hvor standarddeviationen er taget fra Koszycki 2016 *[54]*. Metoden til at bruge 1/2 standarddeviation som den mindste kliniske relevante forskel er beskrevet i flere publikationer *[33][70]*. Kvaliteten af evidens var meget lav på grund af alvorlig inkonsistente resultater, alvorlig risiko for bias og alvorligt upræsist effektestimat.

På det vigtige outcome 'frafald af alle årsager' var kvaliteten af evidensen moderat, som følge af risiko for bias. Mindfulness har sandsynligvis noget mindre frafald af alle årsager sammenligenet med standardbehandling.

Der er sandsynligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem mindfulness og standardbehandling i antal personer med skadevirkninger.

Det vigtige outcome bedring var ikke belyst, men det er arbejdsgruppens vurdering, at der muligvis ikke er betydelige forskelle mellem mindfulness og standardbehandling i forhold til antal persioner, der opnår bedring.

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Standardbehandling Mindfulness	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
Skadevirkninger (adverse events) totale antal personer med alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 0.75 (CI 95% 0.14 - 4.09) Baseret på data fra 181 patienter i 3 studier. [1]	35 per 1.000 — 26 per 1.000 Forskel: **9 færre** per 1.000 (CI 95% 30 færre - 108 flere)	**Moderat** på grund af alvorligt upræcist effektestimat [2]	Der er sandsynligvis ingen eller ubetydelige forskelle mellem mindfulness og standardbehandling i antal personer med skadevirkninger
Frafald, alle årsager (dropouts, all cauces) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Relative risiko 0.74 (CI 95% 0.54 - 1.01) Baseret på data fra 623 patienter i 8 studier. [3]	237 per 1.000 — 175 per 1.000 Forskel: **62 færre** per 1.000 (CI 95% 109 færre - 2 flere)	**Moderat** på grund af alvorligt upræcist effektestimat [4]	Mindfulness har sandsynligvis noget mindre frafald af alle årsager sammenligenet med standardbehandling
Bedring (response) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.			Det er arbejdsgruppens vurdering at der muligvis ikke er betydelige forskelle mellem mindfulness og standardbehandling i forhold til antal personer der opnår bedring
Grad af angstsymptomer (severity of anxiety) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Lavere bedre Baseret på data fra: 582 patienter i 8 studier. [5]	Forskel: **SMD 0.07 lavere** (CI 95% 0.5 lavere - 0.37 højere)	**Lav** på grund af alvorlige inkonsistente resultater, på grund af alvorlig risiko for bias [6]	Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskel mellem mindfulness og standardbehandling målt på grad af angstsymptomer
Funktionsniveau (function) Behandlingsafslutning 9 Kritisk	Lavere bedre Baseret på data fra: 352 patienter i 5 studier. [7]	Forskel: **SMD 0.11 lavere** (CI 95% 0.55 lavere - 0.33 højere)	**Lav** på grund af alvorlige inkonsistente resultater, på grund af alvorlig risiko for bias [8]	Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskel mellem mindfulness og standardbehandling målt på funktionsniveau
Livskvalitet (Quality of Life) Behandlingsafslutning	Højere bedre Baseret på data fra: 281	Forskel: **SMD 0.16 lavere** (CI 95% 0.39 lavere - 0.08 højere)	**Lav** på grund af alvorlig risiko for	Der er muligvis ingen eller ubetydelige forskel mellem mindfulness og standardbehandling målt

Outcome Tidsramme	**Resultater og målinger**	**Effektestimater** Standardbehandling Mindfulness	**Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen)	**Sammendrag**
6 Vigtig	patienter i 3 studier. [9]		bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [10]	på livskvalitet
Grad af undgåelse (avoidance) Behandlingsafslutning 6 Vigtig	Lavere bedre Baseret på data fra: 257 patienter i 4 studier. [11]	Forskel: **SMD 0.28 højere** (CI 95% 0.32 lavere - 0.88 højere)	**Meget lav** på grund af alvorlige inkonsistente resultater, på grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat [12]	Det er usikkert om der er betydelige forskelle mellem mindfulness og standardbehandling målt på grad af undgåelse

1. Systematisk oversigtsartikel [115] med inkluderede studier: Koszycki 2007, Koszycki 2016, Hoge 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: Ingen betydelig.** Manglende blinding. **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller.
3. Systematisk oversigtsartikel [115] med inkluderede studier: Lee 2007, Piet 2010, Kocovski 2013, Koszycki 2007, Goldin 2016, Hoge 2013, Arch 2013, Wong 2016. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Risiko for bias: Ingen betydelig.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller.
5. Systematisk oversigtsartikel [115] med inkluderede studier: Arch 2013, Piet 2010, Lee 2007, Wong 2016, Hoge 2013, Goldin 2016, Koszycki 2007, Kocovski 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Den statistiske heterogenicitet er høj. **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.**
7. Systematisk oversigtsartikel [115] med inkluderede studier: Piet 2010, Lee 2007, Wong 2016, Koszycki 2007, Arch 2013. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Den statistiske heterogenicitet er høj. **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig.**
9. Systematisk oversigtsartikel [115] med inkluderede studier: Kocovski 2013, Wong 2016, Koszycki 2007. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Ingen betydelig. Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller.
11. Systematisk oversigtsartikel [115] med inkluderede studier: Piet 2010, Koszycki 2007, Kocovski 2013, Goldin 2016. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Risiko for bias: Alvorligt.** Manglende blinding. **Inkonsistente resultater: Alvorligt.** Den statistiske heterogenicitet er høj. **Manglende overførbarhed: Ingen betydelig. Upræcist effektestimat: Alvorligt.** Brede konfidensintervaller.

Referencer

3. Arch JJ, Ayers CR, Baker A., Almklov E., Dean DJ, Craske MG : Randomized clinical trial of adapted mindfulness-based stress reduction versus group cognitive behavioral therapy for heterogeneous anxiety disorders. Behaviour research and therapy 2013;51(4-5):185-196 Journal

31. Farivar SS, Liu H., Hays RD : Half standard deviation estimate of the minimally important difference in HRQOL scores?. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research 2004;4(5):515-523 Journal

33. Goldberger C., Guelfi JD, Sheehan DV : Assessment of Anxiety in Clinical Trials with Depressed Patients Using the Hamilton Depression Rating Scale. Psychopharmacology bulletin 2011;44(3):34-50

34. Goldin PR, Morrison A, Jazaieri H, Brozovich F, Heimberg R, Gross JJ : Group CBT versus MBSR for social anxiety disorder: A randomized controlled trial. Journal of Consulting & Clinical Psychology 2016;84(5):427-437

40. Hofmann SG, Sawyer AT, Witt AA, Oh D : The effect of mindfulness-based therapy on anxiety and depression: A meta-analytic review. Journal of Consulting & Clinical Psychology 2010;78(2):169-183

41. Hoge EA, Bui E, Marques L, Metcalf CA, Morris LK, Robinaugh DJ, et al. : Randomized controlled trial of mindfulness meditation for generalized anxiety disorder: effects on anxiety and stress reactivity. Journal of Clinical Psychiatry 2013;74(8):786-792

51. Kocovski NL, Fleming JE, Hawley LL, Huta V, Antony MM : Mindfulness and acceptance-based group therapy versus traditional cognitive behavioral group therapy for social anxiety disorder: a randomized controlled trial. Behaviour research and therapy 2013;51(12):889-98 Pubmed Journal

52. Koszycki D., Benger M., Shlik J., Bradwejn J. : Randomized trial of a meditation-based stress reduction program and cognitive behavior therapy in generalized social anxiety disorder. Behaviour research and therapy 2007;45(10):2518-2526

54. Koszycki D, Thake J, Mavounza C, Daoust J-P, Taljaard M, Bradwejn J : Preliminary Investigation of a Mindfulness-Based Intervention for Social Anxiety Disorder That Integrates Compassion Meditation and Mindful Exposure. Journal of Alternative & Complementary Medicine 2016;22(5):363-374

55. Lee SH, Ahn SC, Lee YJ, Choi TK, Yook KH, Suh SY : Effectiveness of a meditation-based stress management program as an adjunct to pharmacotherapy in patients with anxiety disorder. Journal of psychosomatic research 2007;62(2):189-195

63. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW : Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Medical care 2003;41(5):582-592 Journal

70. Pauly V, Lapeyre-Mestre M, Braunstein D, Rueter M, Thirion X, Jouanjus E, et al. : Detection of signals of abuse and dependence applying disproportionality analysis. European journal of clinical pharmacology 2015;71(2):229-36 Pubmed Journal

72. Piet J., Hougaard E., Hecksher MS, Rosenberg NK : A randomized pilot study of mindfulness-based cognitive therapy and group cognitive-behavioral therapy for young adults with social phobia. Scandinavian Journal of Psychology 2010;51(5):403-410 Journal

83. Strauss C, Cavanagh K, Oliver A, Pettman D : Mindfulness-based interventions for people diagnosed with a current episode of an anxiety or depressive disorder: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS ONE Electronic Resource] 2014;9(4):e96110

87. Thorlund K, Walter SD, Johnston BC, Furukawa TA, Guyatt GH : Pooling health-related quality of life outcomes in meta-analysis-a tutorial and review of methods for enhancing interpretability. Research synthesis methods 2011;2(3):188-203 Pubmed Journal

91. Vollestad J., Sivertsen B., Nielsen GH : Mindfulness-based stress reduction for patients with anxiety disorders: evaluation in a randomized controlled trial. Behaviour research and therapy 2011;49(4):281-288 Journal

93. Wong SYS, Yip BHK, Mak WWS, Mercer S, Cheung EYL, Ling CYM, et al. : Mindfulness-based cognitive therapy v. group psychoeducation for people with generalised anxiety disorder: randomised controlled trial. British Journal of Psychiatry 2016;209(1):68-75

115. NKR 58 Mindfulness for angstlidelser.

10 - Baggrund

Angstlidelse er en af de hyppigst forekommende psykiske lidelser. Angstlidelser er mere udbredt blandt kvinder end mænd med en ratio på 2:1. Forekomsten varierer fra land til land. Et stort studie fandt en global prævalens af angstsygdomme på 7.3% (95% CI 4.8% til 10.9%), mens en anden stor undersøgelse fandt, at prævalensen i flere europæiske lande var 12% *[74]*. Personer over 55 år har 20% mindre sandsynlighed for at have en angstlidelse sammenlignet med personer i alderen 35-54 år. Af Sundhedsstyrelsens rapport, Sygdomsbyrden i Danmark *[32]*, fremgår det, at angstlidelser er årsag til 12% af alle psykiatriske indlæggelser, 13% af de ambulante psykiatriske hospitalsbesøg og 20% af alle psykiatriske skadestuebesøg *[1]*.

De specifikke årsager til udviklingen af angst kendes ikke, men det ser ud til at være et komplekst samspil mellem sociale, psykiske og biologiske faktorer. Der er forskellige årsager til de forskellige typer af angst. Der er arvelige komponenter i angstlidelser, hvorimod det i højere grad antages at være ydre forhold, der betinger de mere stressrelaterede tilstande *[32]*.

Patientgruppen, som undersøges i denne retningslinje, er voksne med:

- socialfobi (ICD-10: F40.1; DSM 300.23)
- panikangst (ICD-10: F41.0; DSM 300.01)
- generaliseret angst (ICD-10: F41.1; DSM 300.02)
- agorafobi (ICD-10: F 40.0; DSM; 300.22) *[94]*.

Socialfobi eller social angst vedrører frygt for at blive iagttaget og vurderet kritisk af andre mennesker og på grund af denne frygt undgår disse mennesker sociale situationer. Generaliseret angst er en mere generel angst for livet og bekymring over mange af livets tildragelser som for eksempel uddannelse, arbejde, sygdom og menneskelige relationer.
Panikangst handler om tilbagevendende angstanfald, som ikke er begrænset til særlige situationer eller omstændigheder. Anfaldene er uforudsigelige og kommer ofte som ”et lyn fra klar himmel”.

Angst kan være svært hæmmende for den ramte og give en stor byrde. Den kan påvirke ens funktionsniveau i forhold til mange livsområder, noget der påvirker ens arbejds- og sociale liv. Mange isolerer sig, undgår andre mennesker, og dette kan have stor indflydelse på selværd og livskvalitet. Ifølge det internationale 'Global Burden of Disease Study' så er angstlidelser den sjette største årsag til funktionstab i både høj- og lavindkomst lande. Den højeste byrde er blandt de 15-34 årige *[21]*. Komorbiditeten mellem angstlidelser og andre psykiske lidelser er stor, især med depression og personlighedsforstyrrelser *[1]*.

Behandlingen af angstlidelser har både medicinsk behandling og kognitiv adfærdsterapi som omdrejningspunkt. Begge behandlingsformer bruges aktuelt *[1]*.

Der er gennem de senere år udviklet en række nyere former for kognitiv adfærdsterapi, hvor der er mere fokus på, hvordan personen forholder sig til sine tanker og følelser fremfor det konkrete indhold. Den såkaldte "tredie bølge" af kognitiv adfærdsterapi har mindfulness, følelser, relationer, accept, værdier og metakognition som omdrejningspunkter. Eksempler på disse er Acceptence-Commitment terapi, metakognitiv terapi og Compassion Focused terapi.

Acceptance- Commitment terapi inddrager kropslige og følelsesmæssige elementer og har et fokus på en eksistentiel accepterende livsanskuelse. Metakognitiv terapi tager udgangspunkt i måden man håndterer sine tanker på. Fokus er på metaplanet, det vil sige omkring de tanker vi har om vores tanker. Compasion Focused terapi har sit hovedfokus på afstressning og medfølelse og tager afsæt i bl.a. kognitiv adfærdsterapi, mindfulness og gestaltterapi *[42]*. En anden nyere videreudvikling af kognitiv adfærdsterapi er Unified Protocol. Unified Protocol terapi en transdiagnostisk behandlingsform, hvilket betyder at den er godt egnet til at behandle patienter med komorbide lidelser som andre angstformer og depression *[7]*.

Angstlidelser har store omkostninger både for den enkelte og for samfundet. Et studie fandt, at omkostningerne ved behandling, arbejdsfravær samt tabt produktivitet var på mere end 40 milliarder dollar per år i USA *[30][35]*. I Danmark er angstlidelser årligt årsag til 1.900 nytilkendte førtidspensioner. Det svarer til 12 % af alle nytilkendelser. Personer i arbejde med angst har i gennemsnit flere sygedage end personer i arbejde uden angst. Det skønnes, at angstlidelser hver år koster samfundet 950 mio. kr. i behandling og pleje og 8.610 mio. kr. på grund af tabt produktion *[32]*.

IKKE GÆLDENDE

11 - Implementering

Regionerne og regionernes sygehuse spiller en vigtig rolle i at understøtte implementeringen af den nationale kliniske retningslinje gennem formidling af retningslinjens indhold og ved at understøtte retningslinjens anvendelse i praksis. For at understøtte retningslinjens anvendelse lokalt er det hensigtsmæssigt, at den nationale kliniske retningslinje samstemmes med eller integreres i de forløbsbeskrivelser, instrukser og vejledninger, som allerede anvendes her. Regionerne bør således sikre, at de anbefalinger, som må være relevante for specialiserede afdelinger på sygehusniveau, indarbejdes i instrukser og vejledninger i den pågældende region.

For almen praksis indebærer det, at anbefalinger fra den nationale kliniske retningslinje indarbejdes i regionernes forløbsbeskrivelser for angstlidelser. Således vil de evidensbaserede relevante anbefalinger indgå i de patientvejledninger, som alment praktiserende læger allerede anvender, og som forholder sig til organisering i øvrigt i den pågældende region. Forløbsbeskrivelserne kan med fordel indeholde et link til den fulde nationale kliniske retningslinje.

Herudover kan der med fordel indsættes et link til den nationale kliniske retningslinje i Lægehåndbogen. Regionernes praksiskonsulenter kan desuden have en rolle i at tage stilling til den konkrete implementering.

De faglige selskaber er en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til retningslinjen. Der foreslås, at den nationale kliniske retningslinje omtales på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om, hvad den indebærer for det pågældende speciale og med et link til den fulde version af retningslinjen. Her tænkes særligt på Dansk Psykiatrisk Selskab, Dansk Psykolog Forening, Dansk Selskab for Almen Medicin, Dansk Selskab for Distriktspsykiatri, Dansk Selskab for Fysioterapi, Dansk Socialrådgiverforening og Dansk Sygepleje Selskab. Der opfordres ligeledes til, at retningslinjen præsenteres på årsmøder i regi af de faglige selskaber og på lægedage. Information kan også formidles via medlemsblade og elektroniske nyhedsbreve.

Retningslinjens indhold foreslås også formidlet til patienterne, og relevante patientforeninger som angstforeningen bør spille en rolle heri.

IKKE GÆLDENDE

12 - Monitorering

Proces- og effektindikatorer
Der findes hverken en klinisk kvalitetsdatabase eller et selvstændigt register for behandlingen af angst hos voksne.

Arbejdsgruppen finder det derfor generelt svært at pege på indikatorer, baseret på eksisterende data, der kan anvendes til at vurdere retningslinjens implementering.

Alle registrerede diagnoser i det sekundære sundhedsvæsen indberettes til Landspatientregistret og her kan estimater af incidensen opgøres, og monitorering kan udføres. Journalaudit kan anvendes til at vurdere, i hvilket omfang patienterne tilbydes kognitiv adfærdsterapi eller internetbaseret kognitiv adfærdsterapi og pregabalin. Endvidere kan registerdata anvendes til at vurdere i hvilke omfang benzodiazepiner anvendes ved behandlingsrefraktær angst. Monitorering af udskrivelse af antidepressiv medicin, pregabalin og benzodiazepiner til patienter med angst kan monitoreres via Lægemiddelregisteret.

IKKE GÆLDENDE

13 - Opdatering og videre forskning

Opdatering
Som udgangspunkt bør retningslinjen opdateres 3 år efter udgivelsesdato med mindre ny evidens eller den teknologiske udvikling på området tilsiger andet.

Faglige miljøer, patientforeninger og andre bør gøre Sundhedsstyrelsen opmærksom på ny viden, som potentielt kan ændre en gældende anbefaling. Særligt i den mellemliggende periode mellem udgivelse og periodisk opdatering.

Videre forskning

Der mangler generelt sammenlignende studier af de forskellige behandlingstiltag inklusive langtidsopfølgning, ligesom der er meget lidt udvikling i anxiolytika fra medicinalindustriens side. Meget af den forskning, der foregår drejer sig om antidepressiv medicin, og der er meget få sammenlignende studier mellem forskellig typer medicin. Hele angstområdet er i det hele taget præget af voldsom stigmatisering. Der er derfor brug for forskning og projekter, som kan bidrage til afstigmatisering.

Der mangler evidens af god kvalitet i forhold til hvad der virker bedst for patienter med generaliseret angst. Kliniske erfaringer viser, at det er en gruppe patienter, som kan være svært at behandle.

Der er en generel mangel i litteraturen i forhold til studier, der differentierer mellem patienter med svær angst og komorbiditet som man ofte ser i psykiatrien og lettere angsttilstande og enkeltfobi diagnoserne, som man typisk ser i primærsektoren. Det er måske ikke den samme behandling, der virker for begge grupper.

Der efterlyses yderligere forskning i pregabalins gavnlige og skadelige virkninger sammenlignet med antidepressiv medicin, idet kvaliteten af den foreliggende forskning er lav.

Der mangler forskning på de nyere terapiformer som Acceptance-Commitment terapi, Metakognitiv terapi, Unified Protocol terapi og Compassion Focused terapi.

Der mangler forskning indenfor den angstbehandling som den fysioterapeutiske praksis udøver i Danmark.

Ydermere mangler der forskning, der undersøger om kombinationen af kognitiv adfærdsterapi og metakognitiv terapi er bedre end kognitiv adfærdsterapi alene.

IKKE GÆLDENDE

14 - Beskrivelse af anvendt metode

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også: http://www.gradeworkinggroup.org

Sundhedsstyrelsen har udarbejdet en metodehåndbog for nationale kliniske retningslinjer som kan tilgås via www.sst.dk. Metodehåndbogen indeholder en beskrivelse af den metodiske tilgang og processen for udarbejdelse af evidensbaserede nationale kliniske retningslinjer.

IKKE GÆLDENDE

15 - Fokuserede spørgsmål

Dette afsnit indeholder en oversigt over de fokuserede spørgsmål for denne nationale kliniske retningslinje.

Fokuseret spørgsmål 1: Førstevalgsbehandling ved angstlidelser, kognitiv adfærdsterapi eller antidepressiv medicin

Bør patienter med angstlidelser tilbydes antidepressiv medicin eller kognitiv adfærdsterapi som førstevalgsbehandling?

Baggrund for valg af spørgsmål: Det er usikkert om førstevalgsbehandling til patienter med angsttilstande bør være et antidepressivt lægemiddel eller kognitiv adfærdsterapi. Ofte anføres begge behandlingstyper som mulige førstevalg. Arbejdsgruppen ønskede derfor at få belyst hvilken behandling som bør være førstevalget.

Population
Voksne patienter med socialfobi, panikangst, generaliseret angst, og agorafobi

Intervention
Antidepressiv medicin

Sammenligning
Kognitiv adfærdsterapi

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Grad af angstsymptomer	*Behandlingsafslutning*	*Kritisk*
Funktionsniveau	*Behandlingsafslutning*	*Kritisk*
*Alvorlige skadevirkninger**	*Behandlingsafslutning*	*Kritisk*
Livskvalitet	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Grad af undgåelse	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Bedring	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Tilbagefald	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
*Skadevirkninger (total antal af alvorlige og ikke-alvorlige skadevirkninger)***	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Frafald af alle årsager	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
*Frafald grundet skadevirkninger****	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*

* Tidligere benævnt alvorlige bivirkninger
** Tidligere benævnt ikke-alvorlige bivirkninger
*** Tidligere benævnt frafald grundet bivirkninger

Fokuseret spørgsmål 2a og 2b: Førstevalgsbehandling ved angstlidelser, kombinationsterapi med antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi eller monoterapi

Bør patienter med angstlidelser tilbydes kombinationsbehandling med antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi som

IKKE GÆLDENDE

førstevalgsbehandling?

Baggrund for valg af spørgsmål: Det er usikkert om førstevalgsbehandling til patienter med angsttilstande bør være kombinationsbehandling af et antidepressivt lægemiddel og kognitiv adfærdsterapi (kombinationsterapi) frem for behandling med et antidepressivt lægemiddel eller kognitiv adfærdsterapi alene (monoterapi). Ofte anføres både kombinationsbehandling og monoterapi som mulige førstevalg. Arbejdsgruppen ønskede derfor at få belyst om kombinationsterapi eller monoterapi bør være førstevalget.

Population
Voksne patienter med socialfobi, panikangst, generaliseret angst, og agorafobi

Intervention
Antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi (kombinationsterapi)

Sammenligning
Comparator a) Kognitiv adfærdsterapi (monoterapi)
Comparator b) Antidepressiv medicin (monoterapi)

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Grad af angstsymptomer	*Behandlingsafslutning*	*Kritisk*
Funktionsniveau	*Behandlingsafslutning*	*Kritisk*
*Alvorlige skadevirkninger**	*Behandlingsafslutning*	*Kritisk*
Livskvalitet	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Grad af undgåelse	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Bedring	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Tilbagefald	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
*Skadevirkninger (total antal af alvorlige og ikke-alvorlige skadevirkninger)***	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Frafald af alle årsager	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
*Frafald grundet skadevirkninger****	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*

* Tidligere benævnt alvorlige bivirkninger
** Tidligere benævnt ikke-alvorlige bivirkninger
*** Tidligere benævnt frafald grundet bivirkninger

Fokuseret spørgsmål 3: Skærmbaseret kognitiv adfærdsterapi eller standard kognitiv adfærdsterapi

Bør patienter med angstlidelser tilbydes skærmbaseret kognitiv adfærdsterapi?

Baggrund for valg af spørgsmål: Kognitiv adfærdsterapi anvendes ofte ved angsttilstande. Internet og app baseret kognitiv terapi bliver mere og mere udbredt. Kan det måle sig med almindelig face-to-face kognitiv adfærdsterapi? Dette har arbejdsgruppen ønsket at undersøge.

Population

IKKE GÆLDENDE

Voksne patienter med socialfobi, panikangst, generaliseret angst, og agorafobi

Intervention
Internet og app baseret kognitiv adfærdsterapi. Internetbaseret med mindst én ugentlig session i minimum 4 uger. App baseret behandling skal være med samtidig e-mail eller telefonkontakt.

Sammenligning
Standard kognitiv adfærdsterapi (face-to-face) med mindst én ugentlig session i minimum 4 uger.

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Grad af angstsymptomer	*Behandlingsafslutning*	*Kritisk*
Funktionsniveau	*Behandlingsafslutning*	*Kritisk*
Livskvalitet	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Grad af undgåelse	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Bedring	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Skadesvirkninger (total antal af alvorlige og ikke- alvorlige skadevirkninger)	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Frafald af alle årsager	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*

Fokuseret spørgsmål 4: Benzodiazepiner eller antidepressiv medicin ved behandlingsrefraktær panikangst

Bør patienter med behandlingsrefraktære angstlidelser tilbydes længerevarende behandling med benzodiazepiner?

Baggrund for valg af spørgsmål: Patienter med behandlingsrefraktær angst er en vanskelig behandlelig gruppe og man er på nuværende tidspunkt meget tilbageholdende med at anvende benzodiazepiner pga. risiko for toleransudvikling og afhængighed. Det er uafklaret om patienter, der ikke har haft tilfredsstillende effekt af øvrige behandling (inkl. non-medikamentel) kunne have gavn af behandling med Benzodiazepiner. Det er behov for en opdateret gennemgang på området, for at afklare effekt og skadelige virkninger ved behandling med benzodiazepiner ved behandlingsrefraktær angst.

Population
Voksne patienter med behandlingsrefraktær angst, begrænset til socialfobi, panikangst, generaliseret angst, og agorafobi. Behandlingsrefraktær angst defineres som manglende remission efter 2 sufficiente behandlingsforsøg med antidepressiva fra forskellige klasser og når tilstanden ikke kan behandles på anden måde herunder non-medikamentelt.

Intervention
Behandling med Benzodiazepiner i minimum 4 uger. Behandlingen gives i tillæg til standardbehandling ved behandlingsrefraktær angst.

Sammenligning
Standardbehandling ved behandlingsrefraktær angst.

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt

IKKE GÆLDENDE

Grad af angstsymptomer	*Behandlingsafslutning*	*Kritisk*
Funktionsniveau	*Behandlingsafslutning*	*Kritisk*
Afhængighed	*Behandlingsafslutning*	*Kritisk*
*Alvorlige skadevirkninger**	*Behandlingsafslutning*	*Kritisk*
Livskvalitet	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Grad af undgåelse	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Bedring	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
*Skadevirkninger (total antal af alvorlige og ikke-alvorlige skadevirkninger)***	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Frafald af alle årsager	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
*Frafald grundet skadevirkninger****	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*

* Tidligere benævnt alvorlige bivirkninger
** Tidligere benævnt ikke-alvorlige bivirkninger
*** Tidligere benævnt frafald grundet bivirkninger

Fokuseret spørgsmål 5a, 5b, 5c og 5d: Tredjebølge terapier ved generaliseret angst

5a: Bør patienter med generaliseret angst tilbydes Acceptance-commitment therapy (ACT) som førstevalgsbehandling?
5b: Bør patienter med generaliseret angst tilbydes Meta-kognitiv terapi som førstevalgsbehandling?
5c Bør patienter med generaliseret angst tilbydes Unified protocol therapy som førstevalgsbehandling?
5d Bør patienter med generaliseret angst tilbydes Compassion Focused Therapy (CFT) som førstevalgsbehandling?

Baggrund for valg af spørgsmål: I de senere år er der kommet en række nye terapi former. Dette er f.eks. Acceptance-commitment therapy (ACT), Unified protocol, Compassion Focused Therapy (CFT) og Meta Kognitiv Terapi. Flere af disse terapiformer er i de senere år blevet i højere grad anvendt både i psykiatri og i primær sektor til angst behandling. Der er også kommet en række forskningsprojekter i Danmark, der har vist god effekt af disse behandlinger, og der er flere aktører, som forsøger at promovere disse behandlingsformer og få dem anerkendt som førstevalgsterapi ved angst. Derfor har arbejdsgruppen valgt at undersøge effekten for disse behandlingsformer.

Population
Voksne patienter med generaliseret angst

Intervention
5a: Acceptance-commitment therapy (ACT). Minimum én gang om ugen a én time. Behandlingen skal følge en beskrevet manual.
5b: Meta-kognitiv terapi. Minimum én gang om ugen a én time. Behandlingen skal følge en beskrevet manual.
5c: Unified Protocol Therapy. Minimum én gang om ugen a én time. Behandlingen skal følge en beskrevet manual.
5d: Compassion Focused Therapy (CFT). Minimum én gang om ugen a én time. Behandlingen skal følge en beskrevet manual.

Sammenligning
Kognitiv adfærdsterapi af samme varighed som den intervention der sammenlignes med, Minimum én gang om ugen a én time.

IKKE GÆLDENDE

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Grad af angstsymptomer	*Behandlingsafslutning*	*Kritisk*
Funktionsniveau	*Behandlingsafslutning*	*Kritisk*
Livskvalitet	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Grad af undgåelse	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Bedring	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Skadesvirkninger (total antal af alvorlige og ikke- alvorlige skadevirkninger)	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Frafald af alle årsager	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*

Fokuseret spørgsmål 6: Pregabalin eller antidepressiv medicin ved generaliseret angst

Bør man behandle patienter med generaliseret angst med pregabalin eller antidepressiva?

Baggrund for valg af spørgsmål: Selv om antidepressiv behandling er den hyppigst tilbudte godkendte medicinske behandling for generaliseret angst, er der en forøget interesse for brug af andre godkendte medikamenter som f. eks pregabalin. Dette ønske er især fremkommet på baggrund af ny evidens, der viser at pregabalin har højere effekt på generaliseret angst end flere antidepressiva (Slee et al 2019). Det er derfor behov for en gennemgang på området for at afklare effekt og skadelige virkninger af behandling med pregabalin sammenlignet med antidepressiv medicin hos patienter med generaliseret angst.

Population
Voksne patienter med generaliseret angst og indikation for farmakologisk behandling som ikke tidligere har været behandlet med pregabalin eller antidepressiva.

Intervention
Pregabalin

Sammenligning
Antidepressiv medicin

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Grad af angstsymptomer	*Behandlingsafslutning*	*Kritisk*
Funktionsniveau	*Behandlingsafslutning*	*Kritisk*
*Alvorlige skadevirkninger**	*Behandlingsafslutning*	*Kritisk*
Livskvalitet	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Grad af undgåelse	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*

IKKE GÆLDENDE

Bedring	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
*Skadevirkninger (total antal af alvorlige og ikke-alvorlige skadevirkninger)***	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Frafald af alle årsager	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
*Frafald grundet skadevirkninger****	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Afhængighed	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*

* Tidligere benævnt alvorlige bivirkninger
** Tidligere benævnt ikke-alvorlige bivirkninger
*** Tidligere benævnt frafald grundet bivirkninger

Fokuseret spørgsmål 7: Kropsterapi ved angstlidelser

Bør patienter med angstlidelser tilbydes kropsterapi?

Baggrund for valg af spørgsmål: Mange steder anvendes kropsterapi og kropsbevidsthedstræning til at afhjælpe angst. Angstlidelser er kendetegnet ved en række fysiske symptomer og derfor er en kropslig behandling naturlig. Arbejdsgruppen ønsker at undersøge evidensen for kropsterapi til patienter med angst. Forskellige former for "kropsterapi" tilbydes ofte til angstpatienter uden at man har afklaret evidensen herfor. Desuden er det relevant at undersøge evidensen for non-verbale behandlingsmetoder, da nogle patienter vil have en præference herfor.

Population
Voksne patienter med socialfobi, panikangst, generaliseret angst, og agorafobi

Intervention
Kropsterapi i minimum én gang om ugen a én time i tillæg til standardbehandling. Kropsterapi kan omfatte afspændingsteknikker, terapeutisk berøring, vejrtrækningsteknikker, tilpasset fysisk aktivitet (herunder ikke styrketræning eller styrketræning) og kropsbevisthedstræning. Behandlingen skal følge en beskrevet manual.

Sammenligning
Standardbehandling

Outcomes	**Tidsramme**	**Kritisk/Vigtigt**
Grad af angstsymptomer	*Behandlingsafslutning*	*Kritisk*
Funktionsniveau	*Behandlingsafslutning*	*Kritisk*
Livskvalitet	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Grad af undgåelse	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Bedring	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Skadesvirkninger (total antal af alvorlige og ikke- alvorlige skadevirkninger)	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Frafald af alle årsager	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*

IKKE GÆLDENDE

Fokuseret spørgsmål 8: Mindfulness ved angstlidelser

Bør patienter med angstlidelser tilbydes mindfulness?

Baggrund for valg af spørgsmål: I de senere år er mindfulness behandling både individuel og i gruppe i tiltagende grad anvendt til angstbehandling både i Danmark og internationalt. Derfor har arbejdsgruppen valgt at undersøge nærmere kvaliteten af evidens for denne behandlingsform. Desuden er det relevant at undersøge evidensen for mindfulness, da nogle patienter vil have en præference herfor.

Population
Voksne patienter med socialfobi, panikangst, generaliseret angst, og agorafobi

Intervention
Mindfulness individuelt eller i gruppe, superviseret eller ikke-superviseret, i minimum én gang om ugen a én time i tillæg til standardbehandling.

Sammenligning
Standardbehandling

Outcomes	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Grad af angstsymptomer	*Behandlingsafslutning*	*Kritisk*
Funktionsniveau	*Behandlingsafslutning*	*Kritisk*
Livskvalitet	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Grad af undgåelse	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Bedring	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Skadesvirkninger (total antal af alvorlige og ikke- alvorlige skadevirknigner)	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*
Frafald af alle årsager	*Behandlingsafslutning*	*Vigtigt*

IKKE GÆLDENDE

16 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

Formulering af evidensbaserede anbefalinger:
En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Ved evidens vælges en af følgende fire typer af anbefalinger.

Stærk anbefaling for (Grøn)
Der gives en stærk anbefaling for, når der er pålidelig evidens, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.
Det er klart, at fordelene opvejer ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

Ordlyd: *Giv/brug/anvend…*

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:
Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.
Stor gavnlig effekt og ingen eller få skadevirkninger.
Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartet til fordel for interventionen.
Implikationer:
De fleste patienter vurderes at ønske interventionen.
Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen.

Stærk anbefaling imod (Rød)
Der gives en stærk anbefaling imod, når der er høj tiltro til, at de samlede ulemper er klart større end fordelene. Det samme gælder, hvis der er stor tiltro til, at en intervention er nytteløs.

Ordlyd: *Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at…*

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:
Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.
Der er stor tiltro til, at interventionen ikke gavner, eller at den gavnlige effekt er lille.
Der er stor tiltro til, at interventionen har betydelige skadevirkninger.
Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.
Implikationer:
De fleste patienter vurderes ikke at ville ønske interventionen.
Klinikeren vil meget sjældent tilbyde interventionen.

Svag anbefaling for (Gul)
Der gives en svag anbefaling for interventionen, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at skadevirkningerne er få eller fraværende. Der er større mulighed for variation i individuelle præferencer.

Ordlyd: *Overvej at…*

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:
Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter.
Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.
Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.
Implikationer:
De fleste patienter vurderes at ønske interventionen, men nogen vil afstå.
Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Svag anbefaling imod (Orange)
Der gives en svag anbefaling imod interventionen, når ulemperne ved interventionen vurderes at være større end fordelene, men hvor man ikke har høj tiltro til de estimerede effekter. Den svage anbefaling imod, anvendes også hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

IKKE GÆLDENDE

Ordlyd: *Anvend kun … efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger såsom…*

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:
Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter. Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.
Skadevirkningerne vurderes at være marginalt større end den gavnlige effekt.
Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.
Implikationer:
De fleste patienter vurderes at ville afstå fra interventionen, men nogen vil ønske den.
Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Formulering af anbefaling ved mangel på evidens:
God praksis anbefaling (Grå)
God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således udelukkende på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der udelukkende er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage.

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger

Ordlyd:
For:
Det er god praksis at overveje….

Imod:
Det er ikke god praksis rutinemæssigt at…

IKKE GÆLDENDE

17 - Søgebeskrivelse

SØGEBESKRIVELSE

Litteratursøgning til denne kliniske retningslinje er foretaget i henhold til Metodehåndbogen for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer. Databaserne er udvalgt til søgning efter nationale kliniske retningslinjer som defineret i Metodehåndbogen.

Der er foretaget tre systematiske søgninger:

1) en søgning efter kliniske retningslinjer og guidelines (guidelines-søgningen) fra 2009 til og med april 2019;
2) en opfølgende søgning efter sekundærlitteratur (systematiske reviews og meta-analyser) fra 2009 til november 2019 ;
3) en opfølgende søgning efter supplerende primærlitteratur til december 2019.

Søgningerne er foretaget ved Kirsten Birkefoss i samarbejde med fagkonsulent Ole Jakob Storebø.

Søgeprotokollerne med søgestrategier for de enkelte databaser er tilgængelige nedenfor under punktet Søgeprotokoller samt på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

Generelle søgetermer

Engelske: anxiety, anxiety disorders, anxious, social phobia, social anxiety, generaliz(s)ed anxiety disorder, agoraphobia, panic disorder, posttraumatic stress syndrome, PTSD
Danske: angst, social fobi, social angst, agorafobi, panikangst, posttraumatisk stress syndrom, PTSD
Norske: angst, generalisert angstlidelse, angstlidelse, sosial fobi, sosial angst, agorafobi, panikkangst, posttraumatisk stresslidelse, PTSD
Svenske: generaliserat ångestsyndrom, ångeststörning, ångest, social fobi, social ångest, agorafobi, panikångest, posttraumatiskt stressyndrom, PTSD

For de opfølgende søgninger er der søgt med individuelle søgetermer for hvert PICO-spørgsmål. Se søgeprotokoller for de opfølgende søgninger nedenfor under punktet Søgeprotokoller - eller på Sundhedsstyrelsens hjemmeside for denne guideline:

Generelle søgekriterier

Publikationsår: 2009 – december 2019
Sprog: Engelsk, dansk, norsk og svensk
Dokumentyper: Guidelines, clinical guidelines, practical guidelines, MTV, systematiske reviews, metaanalyser, randomiserede studier, kontrollerede kliniske studier (PICO 4: også observationelle studier)

Guidelines søgningen

Den systematiske søgning efter kliniske retningslinjer, guidelines og MTV'er blev foretaget 04.– 05 april 2019 i følgende informationskilder: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), Trip Database (Intl), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), CRD/HTA database, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Helsedirektoratet (Norge), Folkehelseinstituttet (Norge), NHMRC (Australien), Clinical Practice Guidelines (Canada), de skandinaviske biblioteksdatabaser samt Medline, Embase, PsycInfo og Cinahl. Endvidere er der søgt på hjemmesiderne for American Psychiatric Association (APA) og WHO.

De opfølgende søgninger

Søgning efter systematiske reviews og metaanalyser

Den opfølgende søgning efter systematiske reviews og meta-analyser blev foretaget 19. juli – 26. november 2019. I søgningen indgik søgestrategier for hvert enkelt PICO-spørgsmål i databaserne Medline, Embase, Cochrane Library (via Medline og Embase), PsycINFO, Cinahl samt PEDRO og OT Seeker (PICO 7,8).

Søgning efter primære studier

IKKE GÆLDENDE

Den supplerende søgning efter primære studier blev foretaget 27. august – 17. december 2019 i databaserne Medline, Embase, PsycInfo og Cinahl samt PEDRO og OT Seeker (PICO 7,8). Der blev søgt efter randomiserede kliniske studier samt observationelle studier (PICO 4).

Søgeprotokoller

Søgeprotokoller kan tilgås her og på Sundhedsstyrelsens hjemmeside:

- Guidelines
- Sekundærlitteratur
- Primærlitteratur

Flowcharts

Flowcharts for alle fokuserde spørgsmål, søgeperiode *X*, kan tilgås her

IKKE GÆLDENDE

18 - Evidensvurderinger

Risiko for bias-vurderinger og analyser, samt beskrivelse af in- og ekskluderede studier, kan tilgås nedenfor. Arbejdsgruppens AMSTAR-vurderinger kan ligeledes tilgås nedenfor.

AMSTAR-vurderinger

- AMSTAR-vurderinger kan tilgås på Sundhedsstyrelsens hjemmeside

Analyser og Risiko for Bias-vurderinger

- RevMan-filer med risiko for bias-vurderinger og meta-analyser samt beskrivelse af in- og ekskluderede studier kan tilgås på Sundhedsstyrelsens hjemmeside

IKKE GÆLDENDE

19 - Arbejdsgruppen og referencegruppen

Arbejdsgruppen
Arbejdsgruppen for den nationale kliniske retningslinje for behandling af angstlidelser hos voksne består af følgende personer:

Carsten Juul, udpeget af Angstforeningen
Lene Nyboe, udpeget af Dansk Selskab for Fysioterapi
Filip Burlakof, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
Søren Erik Wichmand, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
Kim Mathiasen, udpeget af Dansk Psykolog Forening
Rutie Aharoni Nielsen, udpeget af Dansk Psykolog Forening
Nicolai Ladegaard, udpeget af Dansk Psykolog Forening
Mette Øllgaard, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab
Lennart Jansson, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab
Martin Balslev Jørgensen, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab

Sundhedsstyrelsens sekretariat
Simon Tarp (formand)
Ole Jakob Storebø (fagkonsulent)
Kristioffer Lande Anderen (projektleder)
Anja Ussing (metodekonsulent)
Kirsten Birkefoss (informationsspecialist)

Habilitetsforhold
Habilitetserklæringerne kan tilgås her

Referencegruppe
Referencegruppen er udpeget af Sundhedsstyrelsen og dens opgave har bestået i at kommentere på afgrænsningen af og det faglige indhold i retningslinjen.

Referencegruppen for den nationale kliniske retningslinje for behandling af angstlidelser hos voksne består af følgende personer:

Anna Lund Christiansen, Fuldmægtig, Socialstyrelsen
Jan Birnbaum Kristensen, Klinikchef, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Center, Region Hovedstaden
Jakob Paludan, Ledende overlæge, Region Midtjylland
Jannie Nørnberg Nielsen, Region Nordjylland
Erik Simonsen, forskningschef, professor, overlæge, ph.d., dr.h.c., Region Sjælland
Josefina Hindenburg Krausing, Chefrådgiver, Center for Sundhed- og Sociale indsatser (SUS), Danske Regioner
Kenneth Vester Hansen, Overlæge, Psykiatrisk Afdeling Odense, Region Syddanmark
Tina Levysohn, Chefkonsulent, KLs kontor for socialpolitik, KL
Christian Nyholm, Teamkoordinator, Kommunerne, Angstklinikken, Sundheds- og Omsorgsforvaltningen, Københavns kommune
Arnfinn Thorsteinsson, Psykolog, SIND
Søs Schack Nielsen, Fuldmægtig, Sundhedsjura og Psykiatri, SUM

Peer review og høring
Den nationale kliniske retningslinje for angstlidelser hos voksne har forud for udgivelsen været i høring blandt følgende høringsparter:

Angstforeningen
Dansk Psykiatrisk Selskab
Dansk Psykolog Forening
Dansk Selskab for Almen Medicin
Dansk Selskab for Fysioterapi
Dansk Sygepleje Selskab
Sundheds- og Ældreministeriet:
Socialstyrelsen
Danske Regioner

IKKE GÆLDENDE

Kommunernes Landsforening
Bedre Psykiatri
Sind

Retningslinjen er desuden i samme periode peer reviewet af:

- Mikkel Arendt, psykolog, Klinik for OCD og Angstlidelser, Aarhus Universitetshospital, Risskov
- Raben Rosenberg, klinikchef og psykiater, Psykiatrisk Center Amager

IKKE GÆLDENDE

20 - Begreber og forkortelser

Begreb	Forklaring
Absolut effekt	Effekten af en given intervention målt i absolutte tal. Hvis risikoen for at dø af en sygdom f.eks. er 3 per 1,000 og en behandling nedsætter denne risiko til 2 per 1,000, er den absolutte effekt 1 per 1,000. Den tilsvarende relative effekt er en 33% reduktion af dødeligheden, hvilket kan synes mere imponerende, men kan give et misvisende indtryk af den virkelige effekt. Derfor foretrækkes det normalt at præsentere absolutte frem for relative effekter. Bemærk, at den absolutte effekt vil variere med hyppigheden (prævalensen) af et givent udfald, selvom den relative effekt er konstant. Dette kan have betydning, f.eks. ved vurdering af behandlingers relevans i forskellige subgrupper af patienter.
Agorafobi	Agorafobi er angst for at færdes alene uden for hjemmet. Patienten er angst for Menneskemængder, supermarkeder og ophold i transportmidler.
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation. Værktøj til kvalitetsvurdering af guidelines.
AMSTAR	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews. Værktøj til kvalitetsvurdering af systematiske oversigtsartikler.
Baseline risiko	Ved dikotome udfald (”enten-eller” udfald) betegner det risikoen for et givet udfald ved forsøgets begyndelse. Ved kontinuerte udfald (”udfald målt på en skala”) betegner det en gennemsnitlig målt værdi ved forsøgets begyndelse. Et relateret begreb, assumed risk, findes i Summary of Findings tabellen, hvor det betegner risikoen for et givet udfald i forsøgets kontrolgruppe, eller en risiko i en kontrolgruppe hentet fra f.eks. befolkningsstatistik eller observationelle studier.
Bias	Bias er systematiske fejl i et studie, der fører til over- eller underestimering af effekten
Blinding	Blinding indebærer, at det under forsøget er ukendt hvilken gruppe en deltagerne er fordelt til. Flere parter kan være blindet, f.eks. deltageren, behandleren, den der vurderer udfald, og den der analyserer data.
95% CI	95% Konfidensinterval
Confounding	En confounder er et fænomen, som kan mudre et forskningsresultat således, at man drager ukorrekte konklusioner om sammenhænge mellem årsag og virkning.
Generaliseret angst	Generaliseret angst er en generel angst for livet og bekymring over mange af livets tildragelser som for eksempel uddannelse, arbejde, sygdom og menneskelige relationer.

GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system er et internationalt brugt systematisk og transparent system til at vurdere kvaliteten af evidens og til at give anbefalinger. GRADE-processen starter med fokuserede spørgsmål, hvor også alle de kritiske og vigtige outcome er specificerede. Efter at evidensen er identificeret, giver GRADE eksplicitte kriterier, hvormed man kan vurdere tiltroen til evidensen fra meget lav til høj. Kriterierne er: risiko for bias, inkonsistens, unøjagtighed, overførbarhed samt risikoen for publikations bias. Graderingen af evidensen sker i to etaper. Først graderes tiltroen til estimaterne af effekten for de enkelte outcome. Herefter graderes den samlede evidens for det fokuserede spørgsmål.
Hazard ratio (HR)	Betegner en ratio mellem to rater af udfald. Hvis raten af dødsfald i en interventionsgruppe for eksempel er 10 per 100, mens den er 20 per 100 i kontrolgruppen, er hazard ratio 2. Angives normalt med et sikkerhedsinterval (konfidensinterval).
Heterogenitet	Inkonsistens i mellem resultater fra forskellige studier. Måles f.eks ved I2, se nedenfor
I^2	Angiver den procentdel af variansen i en meta-analyse som skyldes heterogenitet. Heterogensitet udtrykker forskelle i resultaterne i de inkluderede studier. Hvis I^2 er høj (>50%) kan det være et udtryk for de inkluderede studier viser forskellige resultater
Incidente	Ny begivenhed eller hændelse. Forstås som optrædende for første gang
Intervention	Den behandling/indsats man vil komme med en anbefaling vedrørende.
Klinisk relevant	Et resultat er klinisk relevant, hvis størrelsen af estimatet er relevant for patienterne.
Mean Difference (MD)	Den gennemsnitlige forskel mellem to grupper.
Metaanalyse	En statistisk metode til at sammenfatte resultaterne af individuelle videnskabelige forsøg, til et overordnet estimat af størrelsen på behandlingseffekter. Behandlingseffektens samlede størrelse kan angives på forskellig måde, for eksempel som en relativ risiko, en odds ratio, eller en standardiseret, gennemsnitlig forskel mellem grupperne (SMD).
Outcome	Udfald. Forhold, man ønsker at måle en effekt på f.eks. smerte, livskvalitet eller død. Outcome vurderes som enten kritiske eller vigtige for at kunne give en anbefaling. De kritiske outcome er styrende for anbefalingen.
Panikangst	Panikangst handler om tilbagevendende angstanfald, som ikke er begrænset til særlige situationer eller omstændigheder. Anfaldene er uforudsigelige og kommer ofte som ”et lyn fra klar himmel”.
PICO	De fokuserede spørgsmål udgør grundlaget for den efterfølgende udarbejdelse af litteratursøgningsstrategi, inklusions- og eksklusionskriterier, fokus ved læsning af litteratur, samt formulering af anbefalinger. De fokuserede spørgsmål specificerer patientgruppen, interventionen og effekter. Dette afspejles i akronymet PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcomes). For yderligere beskrivelse henvises til NKR metodehåndbogen.
PIRO	PIRO Fokuserede spørgsmål omhandler diagnostiske test afspejles i akronymet PIRO (Population, Index test, Reference standard and Outcome). For yderligere beskrivelse henvises til NKR metodehåndbogen.
Population	Målgruppen for anbefalingen.
Prospektivt kohortestudie	Et studie, som omhandler en afgrænset gruppe af personer som følges gennem et afgrænset

	tidsinterval
Prævalens	Andelen af en population med en bestemt tilstand
Randomiserede forsøg	Studier hvor forsøgsdeltagere fordeles tilfældigt mellem to eller flere grupper, der får forskellig (eller ingen) behandling. Den tilfældige fordeling skal sikre, at de to studiegrupper bliver så ens, at den eneste variation mellem grupperne udgøres af, hvilken behandling personerne tilbydes
RCT	(eng: randomised controlled trial), forkortelse for randomiseret forsøg
Relativ effekt	Se under Absolut effekt.
Relativ risiko (RR)	Betegner en ratio mellem to rater af udfald. Hvis raten af dødsfald i en interventionsgruppe fx er 10 pr. 100, mens den er 20 pr. 100 i kontrolgruppen, er den relative risiko 2. Angives normal med et sikkerhedsinterval.
Sensitivitet	Andelen af de syge, der er korrekt identificerede som syge (sandt positive). Opgøres som decimaltal i intervallet 0,00 til 1,00 eller som procent i intervallet 0 til 100 %
Socialfobi	Socialfobi eller social angst vedrører frygt for at blive iagttaget og vurderet kritisk af andre mennesker og på grund af denne frygt undgår disse mennesker sociale situationer.
Statistisk signifikant	Statistisk signifikans betegner, om estimatet af en behandlingseffekt er tilstrækkeligt præcist til, at man vil anse det for usandsynligt, at resultatet er fremkommet ved en tilfældighed. Oftest benytter man et konfidensinterval på 95 % omkring effektestimatet, hvilket vil sige, at det sande effektestimat vil være inkluderet i konfidensintervallet i 95 af 100 forsøg udført på samme måde. Denne grænse er valgt ud fra en konvention, ikke en naturlov, og der er derfor ikke tale om et egentligt videnskabeligt bevis for en effekt, hvis et resultat er statistisk signifikant – der er tale om en sandsynliggørelse.
Standardiseret gennemsnitlige forskel (SMD)	Kommer af standardised mean difference. For outcome, der bliver målt med forskellige skalaer i de inkluderede studier, for eksempel smerte målt på en 10 punktsskala i et studie og på en 7 punktsskala i et andet studie, er det nødvendigt at standardisere for at kunne lave en meta-analyse. Enheden bliver nu standardafvigelser i stedet for de enheder skaler oprindeligt brugte, eksempelvis point på en given skala. Som en tommelfingerregel kan resultater under 0,3 tolkes som en lille effekt, 0,3 til 0,8 som en mellem effekt og over 0,8 som en stor effekt
Specificitet	Andelen af de raske, der er korrekt identificerede som raske (sandt negative). Opgøres som decimaltal i intervallet 0,00 til 1,00 eller som procent i intervallet 0 til 100 %
Standard Deviation (SD)	Standardafvigelse
Standard Error (SE)	Standardfejl
TAU	(eng. Treatment as usual), vanlig behandling

Referencer

1. Alberdi, Francisco; Møhl, Bo. Kap 17: Angsttilstande. I: Grundbog i psykiatri. Erik Simonsen & Bo Møhl (red). København: Hans Reitzel, 2017. Side 383-408.

2. Andrews G., Davies M., Titov N. : Effectiveness randomized controlled trial of face to face versus Internet cognitive behaviour therapy for social phobia. The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2011;45(4):337-340 Journal

3. Arch JJ, Ayers CR, Baker A., Almklov E., Dean DJ, Craske MG : Randomized clinical trial of adapted mindfulness-based stress reduction versus group cognitive behavioral therapy for heterogeneous anxiety disorders. Behaviour research and therapy 2013;51(4-5):185-196 Journal

4. Azhar MZ : Comparison of Fluvoxamine alone, Fluvoxamine and cognitive psychotherapy and psychotherapy alone in the treatment of panic disorder in Kelantan ; implications for management by family doctors. The Medical journal of Malaysia 2000;55(4):402-408

5. Bakker A., van Dyck R., Spinhoven P., van Balkom AJ : Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. The Journal of clinical psychiatry 1999;60(12):831-838 Journal

6. Bakker A : [Severe withdrawal symptoms with fever upon stopping paroxetine]. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde 1999;143(35):1795; author reply 1795-6 Pubmed

7. Barlow DH, Farchione TJ, Bullis JR, Gallagher MW, Murray-Latin H., Sauer-Zavala S., et al. : The Unified Protocol for Transdiagnostic Treatment of Emotional Disorders Compared With Diagnosis-Specific Protocols for Anxiety Disorders: A Randomized Clinical Trial. JAMA psychiatry 2017;74(9):875-884 Journal

8. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW : Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. Jama 2000;283(19):2529-2536

9. Berger P., Sachs G., Amering M., Holzinger A., Bankier B., Katschnig H. : Personality disorder and social anxiety predict delayed response in drug and behavioral treatment of panic disorder. Journal of affective disorders 2004;80(1):75-78 Journal

10. Bergstrom J., Andersson G., Ljotsson B., Ruck C., Andreewitch S., Karlsson A., et al. : Internet-versus group-administered cognitive behaviour therapy for panic disorder in a psychiatric setting: a randomised trial. BMC Psychiatry 2010;10 54-244X Journal

11. Black DW, Wesner R., Bowers W., Gabel J. : A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. Archives of General Psychiatry 1993;50(1):44-50 Journal

12. Blanco C., Heimberg RG, Schneier FR, Fresco DM, Chen H., Turk CL, et al. : A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. Archives of General Psychiatry 2010;67(3):286-295 Journal

13. Breilmann J, Girlanda F, Guaiana G, Barbui C, Cipriani A, Castellazzi M, et al. : Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2019;3 CD010677 Pubmed Journal

14. Carlbring P., Nilsson-Ihrfelt E., Waara J., Kollenstam C., Buhrman M., Kaldo V., et al. : Treatment of panic disorder: live therapy vs. self-help via the Internet. Behaviour research and therapy 2005;43(10):1321-1333

15. Carlbring P, Andersson G, Cuijpers P, Riper H, Hedman-Lagerlof E : Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: an updated systematic review and meta-analysis. Cognitive Behaviour Therapy 2018;47(1):1-18

16. Carlbring P, Ekselius L, Andersson G : Treatment of panic disorder via the Internet: a randomized trial of CBT vs. applied relaxation.

IKKE GÆLDENDE

Journal of behavior therapy and experimental psychiatry 2003;34(2):129-40 Pubmed

17. Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A., Middleton H., Anastasiades P., Gelder M. : A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of panic disorder. The British journal of psychiatry 1994;164(6):759-769

18. Clark DM, Ehlers A, Hackmann A, McManus F, Fennell M, Grey N, et al. : Cognitive therapy versus exposure and applied relaxation in social phobia: A randomized controlled trial. Journal of Consulting & Clinical Psychology 2006;74(3):568-578

19. Cramer H., Lauche R., Anheyer D., Pilkington K., de Manincor M., Dobos G., et al. : Yoga for anxiety: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Depression and anxiety 2018;35(9):830-843

20. Coles T., Coon C., DeMuro C., McLeod L., Gnanasakthy A. : Psychometric evaluation of the Sheehan Disability Scale in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. Neuropsychiatric disease and treatment 2014;10 887-895 Journal

21. Craske MG, Stein MB : Anxiety. Lancet 2016;388 3048-3059

22. Crits-Christoph P., Newman MG, Rickels K., Gallop R., Gibbons MB, Hamilton JL, et al. : Combined medication and cognitive therapy for generalized anxiety disorder. Journal of anxiety disorders 2011;25(8):1087-1094 Journal

23. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF : Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. World Psychiatry 2014;13(1):56-67

24. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF : The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. World Psychiatry 2013;12(2):137-148

25. Cvjetkovic-Bosnjak M., Soldatovic-Stajic B., Babovic SS, Boskovic K., Jovicevic M. : Pregabalin versus sertraline in generalized anxiety disorder. An open label study. European review for medical and pharmacological sciences 2015;19(11):2120-2124

26. Dannon PN, Gon-Usishkin M., Gelbert A., Lowengrub K., Grunhaus L. : Cognitive behavioral group therapy in panic disorder patients: the efficacy of CBGT versus drug treatment. Annals of Clinical Psychiatry 2004;16(1):41-46

27. Davidson JR, Foa EB, Huppert JD, Keefe FJ, Franklin ME, Compton JS, et al. : Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. Archives of General Psychiatry 2004;61(10):1005-1013

28. Dermyer HL : The psychological effects of an integrative Fu-ZEN Yoga-Stretch Program for the symptom-based treatment of generalized anxiety disorder in randomly assigned adult participants. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering 2009;70(2):1338

29. Dugas MJ, Brillon P, Savard P, Turcotte J, Gaudet A, Ladouceur RL, et al. : A randomized clinical trial of cognitive-behavioral therapy and applied relaxation for adults with generalized anxiety disorder. Behavior Therapy 2010;41(1):46-58

30. DuPont RL, Rice DP, Miller LS, Shiraki SS, Rowland CR, Harwood HJ : Economic costs of anxiety disorders. Anxiety 1996;2(4):167-172 Journal

31. Farivar SS, Liu H., Hays RD : Half standard deviation estimate of the minimally important difference in HRQOL scores?. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research 2004;4(5):515-523 Journal

32. Flachs EM, Eriksen L., Koch MB, Ryd JT, Dibba E., Skov-Ettrup L., et al. : Sygdomsbyrden i Danmark – sygdomme. København: Sundhedsstyrelsen 2015; Link

33. Goldberger C., Guelfi JD, Sheehan DV : Assessment of Anxiety in Clinical Trials with Depressed Patients Using the Hamilton

IKKE GÆLDENDE

Depression Rating Scale. Psychopharmacology bulletin 2011;44(3):34-50

34. Goldin PR, Morrison A, Jazaieri H, Brozovich F, Heimberg R, Gross JJ : Group CBT versus MBSR for social anxiety disorder: A randomized controlled trial. Journal of Consulting & Clinical Psychology 2016;84(5):427-437

35. Greenberg PE, Sisitsky T., Kessler RC, Finkelstein SN, Berndt ER, Davidson JR, et al. : The economic burden of anxiety disorders in the 1990s. The Journal of clinical psychiatry 1999;60(7):427-435 Journal

36. Hacker T, Stone P, MacBeth A : Acceptance and commitment therapy - Do we know enough? Cumulative and sequential meta-analyses of randomized controlled trials. Journal of affective disorders 2016;190: 551-565

37. Hedman E., Andersson G., Ljotsson B., Andersson E., Ruck C., Mortberg E., et al. : Internet-based cognitive behavior therapy vs. cognitive behavioral group therapy for social anxiety disorder: a randomized controlled non-inferiority trial. PloS One 2011;6(3):e18001 Journal

38. Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Schneier FR, Holt CS, Welkowitz LA, et al. : Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome. Archives of General Psychiatry 1998;55(12):1133-1141 Journal

39. Hendriks GJ, Keijsers GP, Kampman M., Oude Voshaar RC, Verbraak MJ, Broekman TG, et al. : A randomized controlled study of paroxetine and cognitive-behavioural therapy for late-life panic disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica 2010;122(1):11-19 Journal

40. Hofmann SG, Sawyer AT, Witt AA, Oh D : The effect of mindfulness-based therapy on anxiety and depression: A meta-analytic review. Journal of Consulting & Clinical Psychology 2010;78(2):169-183

41. Hoge EA, Bui E, Marques L, Metcalf CA, Morris LK, Robinaugh DJ, et al. : Randomized controlled trial of mindfulness meditation for generalized anxiety disorder: effects on anxiety and stress reactivity. Journal of Clinical Psychiatry 2013;74(8):786-792

42. Hunot V, Moore THM, Caldwell DM, Furukawa TA, Davies P, Jones H, et al. : 'Third wave' cognitive and behavioural therapies versus other psychological therapies for depression. The Cochrane database of systematic reviews 2013;(10):CD008704 Pubmed Journal

43. International Council for Harmonisation Expert Working Group : ICH harmonised tripartite guideline. Guideline for good clinical practice. E6(r1). International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Current step 4 version dated 10 june 1996 (including the post step 4 corrections). The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 1996.

44. Irgens A, Dammen T, Nysaeter TE, Hoffart A : Thought Field Therapy (TFT) as a treatment for anxiety symptoms: a randomized controlled trial. Explore: The Journal of Science & Healing 2012;8(6):331-338

45. Janbozorgi M., Zahirodin A., Norri N., Ghafarsamar R., Shams J. : Providing emotional stability through relaxation training. Eastern Mediterranean Health Journal 2009;15(3):629-638

46. Joyce J, Herbison GP : Reiki for depression and anxiety. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015;4: CD006833

47. Kasper S., Herman B., Nivoli G., Van Ameringen M., Petralia A., Mandel FS, et al. : Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. International clinical psychopharmacology 2009;24(2):87-96

48. Kim H-S, Kim EJ : Effects of Relaxation Therapy on Anxiety Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. Archives of Psychiatric Nursing 2018;32(2):278-284

49. King AL, Valenca AM, de Melo-Neto VL, Freire RC, Mezzasalma MA, Silva AC, et al. : Efficacy of a specific model for cognitive-behavioral therapy among panic disorder patients with agoraphobia: a randomized clinical trial. Sao Paulo medical journal

IKKE GÆLDENDE

2011;129(5):325-334

50. Kiropoulos LA, Klein B., Austin DW, Gilson K., Pier C., Mitchell J., et al. : Is internet-based CBT for panic disorder and agoraphobia as effective as face-to-face CBT?. Journal of anxiety disorders 2008;22(8):1273-1284 Journal

51. Kocovski NL, Fleming JE, Hawley LL, Huta V, Antony MM : Mindfulness and acceptance-based group therapy versus traditional cognitive behavioral group therapy for social anxiety disorder: a randomized controlled trial. Behaviour research and therapy 2013;51(12):889-98 Pubmed Journal

52. Koszycki D., Benger M., Shlik J., Bradwejn J. : Randomized trial of a meditation-based stress reduction program and cognitive behavior therapy in generalized social anxiety disorder. Behaviour research and therapy 2007;45(10):2518-2526

53. Koszycki D., Taljaard M., Segal Z., Bradwejn J. : A randomized trial of sertraline, self-administered cognitive behavior therapy, and their combination for panic disorder. Psychological medicine 2011;41(2):373-383 Journal

54. Koszycki D, Thake J, Mavounza C, Daoust J-P, Taljaard M, Bradwejn J : Preliminary Investigation of a Mindfulness-Based Intervention for Social Anxiety Disorder That Integrates Compassion Meditation and Mindful Exposure. Journal of Alternative & Complementary Medicine 2016;22(5):363-374

55. Lee SH, Ahn SC, Lee YJ, Choi TK, Yook KH, Suh SY : Effectiveness of a meditation-based stress management program as an adjunct to pharmacotherapy in patients with anxiety disorder. Journal of psychosomatic research 2007;62(2):189-195

56. Lomholt Larsen H : Misbrug af gabapentin og pregabalin – forsigtighed ved behandling af personer med opioidmisbrug. Rationel Farmakoterapi 2018;(7): Link

57. Marsden J, White M, Annand F, Burkinshaw P, Carville S, Eastwood B, et al. : Medicines associated with dependence or withdrawal: a mixed-methods public health review and national database study in England. The Lancet.Psychiatry 2019;6(11):935-950

58. McGrady A., Brennan J., Lynch D., Whearty K. : A wellness program for first year medical students. Applied Psychophysiology and Biofeedback 2012;37(4):253-260 Journal

59. Milrod B, Chambless DL, Gallop R, Busch FN, Schwalberg M, McCarthy KS, et al. : Psychotherapies for Panic Disorder: A Tale of Two Sites. Journal of Clinical Psychiatry 2016;77(7):927-935

60. Montgomery SA, Tobias K., Zornberg GL, Kasper S., Pande AC : Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. The Journal of clinical psychiatry 2006;67(5):771-782

61. Nordahl HM, Borkovec TD, Hagen R, Kennair LEO, Hjemdal O, Solem S, et al. : Metacognitive therapy versus cognitive-behavioural therapy in adults with generalised anxiety disorder. BJPsych Open 2018;4(5):393-400

62. Nordahl HM, Vogel PA, Morken G, Stiles TC, Sandvik P, Wells A : Paroxetine, Cognitive Therapy or Their Combination in the Treatment of Social Anxiety Disorder with and without Avoidant Personality Disorder: A Randomized Clinical Trial. Psychotherapy & Psychosomatics 2016;85(6):346-356

63. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW : Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Medical care 2003;41(5):582-592 Journal

64. Olthuis JV, Watt MC, Bailey K, Hayden JA, Stewart SH : Therapist-supported Internet cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;3: 011565

65. Ost LG : The efficacy of Acceptance and Commitment Therapy: An updated systematic review and meta-analysis. Behaviour

IKKE GÆLDENDE

research and therapy 2014;61: 105-121

66. Ost LG, Breitholtz E. : Applied relaxation vs. cognitive therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. Behaviour research and therapy 2000;38(8):777-790

67. Ost LG, Westling BE : Applied relaxation vs cognitive behavior therapy in the treatment of panic disorder. Behaviour research and therapy 1995;33(2):145-158

68. Ost LG, Westling BE, Hellstrom K. : Applied relaxation, exposure in vivo and cognitive methods in the treatment of panic disorder with agoraphobia. Behaviour research and therapy 1993;31(4):383-394

69. Patterson B, Van Ameringen M : Augmentation strategies for treatment-resistant anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. Depression & Anxiety 2016;33(8):728-736

70. Pauly V, Lapeyre-Mestre M, Braunstein D, Rueter M, Thirion X, Jouanjus E, et al. : Detection of signals of abuse and dependence applying disproportionality analysis. European journal of clinical pharmacology 2015;71(2):229-36 Pubmed Journal

71. Philipp R, Kriston L, Lanio J, Kuhne F, Harter M, Moritz S, et al. : Effectiveness of metacognitive interventions for mental disorders in adults: a systematic review and meta-analysis (METACOG). Clinical Psychology & Psychotherapy 2019;26(2):227-240

72. Piet J., Hougaard E., Hecksher MS, Rosenberg NK : A randomized pilot study of mindfulness-based cognitive therapy and group cognitive-behavioral therapy for young adults with social phobia. Scandinavian Journal of Psychology 2010;51(5):403-410 Journal

73. Pollack MH, Van Ameringen M., Simon NM, Worthington JW, Hoge EA, Keshaviah A., et al. : A double-blind randomized controlled trial of augmentation and switch strategies for refractory social anxiety disorder. The American Journal of Psychiatry 2014;171(1):44-53 Journal

74. Psykiatrifonden : Fakta om psykisk sundhed i Danmark: Få overblik over tal og fakta om psykisk sundhed i Danmark. Opdateret: 16.09.2019;Senest hentet: 05.03.2020 Link

75. Referenceprogram for angstlidelser hos voksne. Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Sekretariatet for Referenceprogrammer. København: Sundhedsstyrelsen 2007; Link

76. Roshanaei-Moghaddam B, Pauly MC, Atkins DC, Baldwin SA, Stein MB, Roy-Byrne P : Relative effects of CBT and pharmacotherapy in depression versus anxiety: is medication somewhat better for depression, and CBT somewhat better for anxiety?. Depression & Anxiety 2011;28(7):560-567

77. Sakiris N., Berle D. : A systematic review and meta-analysis of the Unified Protocol as a transdiagnostic emotion regulation based intervention. Clinical psychology review 2019;72: 101751

78. Sharp DM, Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Moodie E, Anstee JA, et al. : Fluvoxamine, placebo, and cognitive behaviour therapy used alone and in combination in the treatment of panic disorder and agoraphobia. Journal of anxiety disorders 1996;10(4):219-242 Journal

79. Simon NM, Otto MW, Worthington JJ, Hoge EA, Thompson EH, Lebeau RT, et al. : Next-step strategies for panic disorder refractory to initial pharmacotherapy: a 3-phase randomized clinical trial. The Journal of clinical psychiatry 2009;70(11):1563-1570 Journal

80. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N : Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2019;393(10173):768-777

81. Song Q.H., Shen G.Q., Xu R.M., Zhang Q.H., Ma M., Guo Y.H., et al. : Effect of Tai Chi exercise on the physical and mental health of the elder patients suffered from anxiety disorder. International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology

IKKE GÆLDENDE

2014;6(1):55-60

82. Stefan S, Cristea IA, Szentagotai Tatar A, David D : Cognitive-behavioral therapy (CBT) for generalized anxiety disorder: Contrasting various CBT approaches in a randomized clinical trial. Journal of clinical psychology 2019;75(7):1188-1202

83. Strauss C, Cavanagh K, Oliver A, Pettman D : Mindfulness-based interventions for people diagnosed with a current episode of an anxiety or depressive disorder: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS ONE Electronic Resource] 2014;9(4):e96110

84. Styrelsen for Patientsikkerhed. Vejledning om helbredskrav til kørekort. København: Styrelsen for Patientsikkerhed, 2017. Link

85. Sundheds- og Ældreministeriet : Vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler : VEJ nr 9899 af 14/11/2014 (Gældende). Retsinformation 2019; Link

86. Sundheds- og Ældreministeriet : Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler : VEJ nr 9523 af 19/06/2019 (Gældende). Retsinformation 2019; Link

87. Thorlund K, Walter SD, Johnston BC, Furukawa TA, Guyatt GH : Pooling health-related quality of life outcomes in meta-analysis-a tutorial and review of methods for enhancing interpretability. Research synthesis methods 2011;2(3):188-203 Pubmed Journal

88. van Apeldoorn FJ, van Hout WJ, Mersch PP, Huisman M., Slaap BR, Hale WW, et al. : Is a combined therapy more effective than either CBT or SSRI alone? Results of a multicenter trial on panic disorder with or without agoraphobia. Acta Psychiatrica Scandinavica 2008;117(4):260-270 Journal

89. van Apeldoorn FJ, Timmerman ME, Mersch PPA, van Hout WJPJ, Visser S, van Dyck R, et al. : A randomized trial of cognitive-behavioral therapy or selective serotonin reuptake inhibitor or both combined for panic disorder with or without agoraphobia: treatment results through 1-year follow-up. Journal of Clinical Psychiatry 2010;71(5):574-586

90. Van Apeldoorn FJ, Van Hout WJPJ, Timmerman ME, Mersch PPA, den Boer JA : Rate of improvement during and across three treatments for panic disorder with or without agoraphobia: cognitive behavioral therapy, selective serotonin reuptake inhibitor or both combined. Journal of affective disorders 2013;150(2):313-319

91. Vollestad J., Sivertsen B., Nielsen GH : Mindfulness-based stress reduction for patients with anxiety disorders: evaluation in a randomized controlled trial. Behaviour research and therapy 2011;49(4):281-288 Journal

92. Wetherell JL, Afari N., Ayers CR, Stoddard JA, Ruberg J., Sorrell JT, et al. : Acceptance and Commitment Therapy for generalized anxiety disorder in older adults: a preliminary report. Behavior therapy 2011;42(1):127-134 Journal

93. Wong SYS, Yip BHK, Mak WWS, Mercer S, Cheung EYL, Ling CYM, et al. : Mindfulness-based cognitive therapy v. group psychoeducation for people with generalised anxiety disorder: randomised controlled trial. British Journal of Psychiatry 2016;209(1):68-75

94. World Health Organization (WHO) : ICD-10 Version:2019 : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Opdateret: 2019;Senest hentet: 05.03.2020 Link

95. Xie Z-J, Han N, Law S, Li Z-W, Chen S-Y, Xiao J-P, et al. : The efficacy of group cognitive-behavioural therapy plus duloxetine for generalised anxiety disorder versus duloxetine alone. Acta Neuropsychiatrica 2019;1-9 Epub Sep 3

96. Yoshinaga N, Matsuki S, Niitsu T, Sato Y, Tanaka M, Ibuki H, et al. : Cognitive Behavioral Therapy for Patients with Social Anxiety Disorder Who Remain Symptomatic following Antidepressant Treatment: A Randomized, Assessor-Blinded, Controlled Trial. Psychotherapy & Psychosomatics 2016;85(4):208-217

97. Zullino D., Chatton A., Fresard E., Stankovic M., Bondolfi G., Borgeat F., et al. : Venlafaxine versus applied relaxation for generalized

IKKE GÆLDENDE

anxiety disorder: a randomized controlled study on clinical and electrophysiological outcomes. The Psychiatric quarterly 2015;86(1):69-82 Journal

98. Søgeprotokol for NKR Angst hos voksne: Guidelines - søgeperiode 2009-19. Sundhedsstyrelsen, 2020. Link

99. Søgeprotokol for NKR Angst hos voksne: Sekundærlitteratur - søgeperiode 2009-19. Sundhedsstyrelsen, 2020. Link

100. Søgeprotokol for NKR Angst hos voksne: Primærlitteratur - søgeperiode 2009-19. Sundhedsstyrelsen, 2020. Link

101. NKR 58 Antidepressiv medicin vs kognitiv adfærdsterapi for angst : metaanalyse 3.1. Sundhedsstyrelsen, 2021.

102. NKR 58 Antidepressiv medicin vs kognitiv adfærdsterapi for angst : metaanalyse (tidligere version). Sundhedsstyrelsen, 2021.

103. NKR 58 Kombinationsbehandling med antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi for angst : metaanalyse 3.2. Sundhedsstyrelsen, 2021.

104. NKR 58 Kombinationsbehandling med antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi for angst (tidligere version). Sundhedsstyrelsen, 2021.

105. NKR 58 Kombinationsbehandling med antidepressiv medicin og kognitiv adfærdsterapi for angst : metaanalyse 3.3. Sundhedsstyrelsen, 2021.

106. NKR 58 Skærmbaseret kognitiv adfærdsterapi ved angstlidelser : metaanalyse 4.1. Sundhedsstyrelsen, 2021.

107. NKR 58 Angst voksne PICO 4 Benzodiazepiner : metaanalyse 5.1. Sundhedsstyrelsen, 2021.

108. NKK 58 PICO 5a acceptance-commitment terapi ved generaliseret angst.

109. NKR 58 PICO 5b metakognitiv terapi for generaliseret angst.

110. NKR 58 PICO 5c Unified Protocol for generaliseret angst.

111. NKR 58 Angst hos voksne, PICO 8 pregabalin eller antidepressiva ved generaliseret angst.

112. Kropsterapi ved angstlidelser.

113. Kropsterapi ved angstlidelser.

114. Kropsterapi ved angstlidelser.

115. NKR 58 Mindfulness for angstlidelser.

IKKE GÆLDENDE