

Oversigt over hørings svar og peer review – National klinisk anbefaling for brug af beroligende lægemidler til kortvarig symptomlindring af nyopståede angst- og urosymptomer hos voksne

Hørings svar listet i indkommen rækkefølge:

1. Dennis Staahltoft
2. Styrelsen for Patientsikkerhed
3. Psykiatrifonden
4. Region Hovedstadens Psykiatri
5. Dansk Selskab for Almen Medicin
6. Danske Regioner
7. Danmarks Farmaceutiske Selskab
8. SIND
9. Region Sjælland
10. Danmarks Apotekerforening
11. Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
12. Dansk Psykiatrisk Selskab

Peer review:

1. Raben Rosenberg
2. Kaj Sparle Christensen

Kære Sundhedsstyrelse

Jeg har med glæde læst vejledningen, der er sendt i høring. Det er nogle gode anbefalinger. Jeg har blot nogle vigtige kommentarer til patientcase 4 og 5.

Patientcase 4: Vær opmærksom på, at pregabalin ikke findes i 50 mg og 100 mg kapsler!

Der anbefales i casen en opstartsdosis af pregabalin på 150 mg daglig fordelt på 3 doser. Pregabalin findes i kapsler med 25 mg og 75 mg, men ikke 50 mg. Det er derfor nemmere for patienten at tage 75 mg x2 daglig, hvis man ønsker en dagsdosis på 150 mg. Så skal patienten kun tage 2 kapsler à 75 mg dagligt i stedet for 2 kapsler à 25 mg 3 gange daglig.

Jeg vil derfor anbefale, at man ændrer teksten til 75 mg x2.

Ved dosisøgning til 300 mg i døgnet er det på samme måde nemmere for patienten at tage 150 mg x2, frem for 100 mg x3. Hvis patienten skal tage 100 mg x3, så skal der ordineres en kapsel på 25 mg og en på 75 mg x3 dagligt.

Jeg vil derfor anbefale, at man ændrer teksten til 150 mg x2.

Patientcase 5: Benzodiazepiner ordineres over telefonen via pårørende.

Det er med glæde, at jeg kan læse, at Sundhedsstyrelsen vurderer, at en læge gerne må ordinere benzodiazepiner over telefonen uden at tale med patienten selv, men det er desværre ikke i overensstemmelse med vejledning om ordination af afhængighedsskabende medicin, hvor der kræves personligt fremmøde. Jeg synes dog, at det sender et dårligt signal, at de pårørende kan ringe og kræve benzodiazepiner til en patient, som egen læge lige har vurderet ikke skulle have det. I denne case burde man aftale en ny tid til patienten, hvor lægen kan lave en ny vurdering og sammen med patienten tage stilling til, hvordan problemet skal håndteres.

Med venlig hilsen

Dennis Staahltoft

Dennis Staahltoft, alment praktiserende læge
Nytorv Lægeklinik
Østerågade 17, 2. tv
9000 Aalborg

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
Monitorering
2300 København S

Styrelsen for Patientsikkerheds høringsvar vedr. den nationale kliniske anbefaling for brug af beroligende lægemidler

28. november 2022

Styrelsen for Patientsikkerhed skal først og fremmest takke for muligheden for at komme med bemærkninger til udkastet til den nationale kliniske anbefaling for brug af beroligende lægemidler til kortvarig symptomlindring af nyopståede angst- og urosymptomer hos voksne.

Sagsnr. 31-1001-562/
Reference CACB
T +4572286709
E stps@stps.dk

Styrelsen for Patientsikkerhed bemærker, at der i den nationale kliniske anbefaling anvendes terminologien ”alvorlige hændelser”, hvilket til forveksling kan minde om Styrelsen for Patientsikkerheds terminologi vedrørende ”alvorlige utilsigtede hændelser”.

På den baggrund foreslår vi, at der i den nationale kliniske anbefaling anvendes en anden terminologi, eller at det i anbefalingen tydeliggøres, at der ikke er tale om utilsigtede hændelser (UTH). Dette kan eksempelvis tydeliggøres ved at skrive ”alvorlig hændelse (SAE)”, som i GCP-enhedernes terminologi.

Styrelsen har ikke yderligere bemærkninger til udkastet.

Med venlig hilsen

Camilla C. Bergmann
Fuldmægtig, cand.jur.

Psykiatrifonden
Hejrevej 43
2400 København NV

28. november 2022

Att: NKR-sekretariat
sagsnr. 05-0000-89

Høringssvar vedr. den nationale kliniske anbefaling for brug af beroligende lægemidler til kortvarig symptomlindring af nyopståede angst- og urosymptomer hos voksne

Psykiatrifonden
Hejrevej 43
2400 København NV

3929 3909
pf@psykiatrifonden.dk

CVR. 1917 4883
Bank. 3001 7950741613

Psykiatrifonden takker Sundhedsstyrelsen for muligheden for at afgive høringssvar til den nationale kliniske anbefaling.

Psykiatrifonden har ikke noget at tilføje den tilsendte anbefaling, men ser positivt på anbefalingen og finder den meget væsentlig.

De venligste hilsner
Psykiatrifonden



Sundhedsstyrelsen
Evidensbaseret medicin
NKR-sekretariatet

Direkte 38640001

Journal-nr.: 22065063
Ref.: AMD

Dato: 30-11-2022

Hørings svar, NKA for brug af beroligende lægemidler til kortvarig symptomlindring af nyopståede angst- og urosymptomer hos voksne

Region Hovedstadens Psykiatri takker for muligheden for at kommentere Sundhedsstyrelsens udkast til NKA for brug af beroligende lægemidler til kortvarig symptomlindring af nyopstået angst- og urosymptomer hos voksne.

Region Hovedstadens Psykiatri (RHP) har følgende kommentarer:

Overordnet har vi bemærket, at Sundhedsstyrelsen anbefaler to præparater, der er til off label behandling, *quetiapin* og *pregabalin*. Det bør fremgå af anbefalingens første fremhævede tekst, at *quetiapin* og *pregabalin* vil være off label og dermed andet valg. Det vigtigt, at budskabet står skarpt. Der er også væsentligt at pointere, at off label behandling kræver ekstra grundig patientinformation og at denne og patientens samtykkeskal journalføres. Derudover skal lægen være klar over, at der er skærpet bivirkningsindberetning ved off label brug. Blot en præcisering af det, der allerede står.

Der er tale om patienter, som får behandling i kortere tid og derfor er det væsentligt at indtænke kørekortaspektet. Det er ikke tilstrækkeligt, som nu, at der blot tilrådes forsigtighed ved bilkørsel. Lægen skal tage stilling til kørselsforbud ved de nævnte behandlinger jf. AUT §44, når der er tale om trafikfarlig medicin. Det er ligeledes væsentligt at oxazepam er det eneste benzodiazepin, der er foreneligt med bilkørsel af almindelig personbil og KUN tillades i døgndosis på 30 mg jf. Styrelsen for Patientsikkerheds [Vejledning om helbreds krav til kørekort](#). Den dosis der anbefales i denne NKA kan komme op på 45 mg dagligt. Anbefalingens sætning om kørekort kan med fordel præciseres, så der er i overensstemmelse med nævnte vejledning.

Flere steder fremgår det, at benzodiazepiner og pregabalin kan medføre toleransudvikling. Det bør overvejes, om det er helt korrekt, når er tale om kortvarig behandling <4 uger. Tolerans udvikles sædvanligvis først efter længere tid brug. Det bør fremgå at det samme gælder for quetiapin. Endvidere bør det tilføjes, at der kan være store problemer med udtræning af pregabalin efter længere tids brug.

Den konkret anbefalede startdosis af pregabalin, er i Sundhedsstyrelsens NKA, højere end hvad patienter erfaringsmæssigt kan klare sig med. Der er god klinisk erfaring med en startdosis på 50-100 mg i døgnet fordelt på 2 doser. Denne kan så øges hurtigt ved manglende effekt, efter et døgn fx. En del patienter bliver lidt for sløve og svimle af startdosis på 75 mg x 2 dagligt.

Tekstnære kommentarer:

Side 4. "Benzodiazepiner med kort halveringstid (fx oxazepam) bør foretrækkes..." Ifølge Styrelsen for Patientsikkerheds [Vejledning om helbredskrav til kørekort](#), er det kun oxazepam, der kan anvendes, så hvorfor ikke skrive det direkte. Lorazepam er ikke forenelig med bilkørsel.

Side 13 midt: Da quetiapin 25 mg kun kan fås i 100 stk. pakning anbefales det behandlingen dosisdispenseres. Det er ganske urealistisk i og med at der er tale om behandling af en relativ akut tilstand og af maksimalt 4 ugers varighed. Iværksættelse af dosisdispensering tager typisk noget tid da det skal bestilles på apoteket. Samtidig er det jo heller ikke muligt at justere dosis i den 14 dages dosisdispenseringsperiode, hvilket er i kontrast til, at man anbefaler, at patienterne skal ses ofte og dosis formentlig skal justeres. Hvis der er risiko for overdosis, så må man anbefale at hjemmesygeplejen doserer og evt. administrerer medicinen. Dosisdispensering kan i hvert fald ikke anvendes til dette formål, og vil i mange tilfælde kompromittere patientsikkerheden.

Side 40 nederst: Svimmelhed er ikke en antikolinerg bivirkning, men relateret til alfa-1 noradrenerg antagonisme.

Med venlig hilsen

Ida Hageman
Vicedirektør

30. november 2022

Sundhedsstyrelsen
NKR-sekretariatet

Hørings svar til National klinisk retningslinje for brug af beroligende lægemidler til kortvarig symptomlindring af nyopståede angst- og urosymptomer hos voksne

Tak for muligheden for at komme med hørings svar på denne NKA.

Vi har gennemlæst vejledningen, og den ser ud til at være robust i sin metode til at frembringe den relevante evidens. Den overordnede anbefaling - at angstdæmpende medicin kan være på sin plads i visse tilfælde ved akutte belastninger ud fra en individuel vurdering - er også fint i tråd med den kliniske erfaring og en patientcentreret tilgang.

Evidensgrundlag gælder patienter med belastningsreaktion, hvor der var uklar effekt, og patienter med angstlidelser, hvor der muligvis er en klinisk relevant effekt af kortvarig behandling med angstdæmpende medicin. Vi er enige i at lande på en svag anbefaling på dette grundlag.

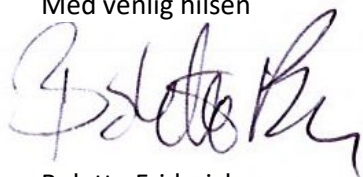
Dog er patientgruppen beskrevet som: *”patienter i krise, sorg eller anden belastning som følge af sygdom, død, ulykke eller anden omvæltning i tilværelsen, der eksempelvis opfylder kriterierne for akut belastningsreaktion eller tilpasningsreaktion, og som præsenterer sig med angst- og urosymptomer. Det kan både være patienter uden forudgående kendt psykiatrisk lidelse, men også patienter med let til moderat depression eller angst”*. Denne sætning ledsages af en lang række forbehold om bilkørsel, misbrug, psykiatriske lidelser og non-farmakologiske tiltag, der bør være afprøvet eller overvejet.

Den noget upræcise målgruppe afspejler sig i, at det ikke har været muligt at finde studier, der inkluderer netop denne målgruppe. En sådan upræcis formulering af målgruppen og en lang række forbehold kan også nemt føre til, at anbefalingen bliver vanskelig at føre ud i livet ude i praksis. Særligt kan en række forbehold omkring misbrug føre til, at patienter med misbrug slet ikke bliver tilbudt en behandling. Vi vil anbefale en positivt formuleret anbefaling: *”Hvis der er risiko for afhængighed af XX og YY; brug ZZ”*. Misbrug er ikke en entydig størrelse, og patienter med et aktuelt eller tidligere misbrug bør også kunne tilbydes en form for behandling under hensyntagen til deres potentiale for afhængighed.

Det er ikke let at komme med entydige anbefalinger, men afsnittet om lighed i sundhed kunne med fordel udbygges ud fra disse overvejelser.

Desuden kunne det anbefales at flytte de mange forbehold ned i afsnit 3 til et selvstændigt afsnit nederst om forsigtighedsregler og mulige skadevirkninger. Det vil gøre den overordnede anbefaling mere læsevenlig.

Med venlig hilsen



Bolette Friderichsen
Formand for DSAM

Til SST NKR Sekretariatet

DANSKE
REGIONER



Dato 30. november 2022

EMN-2017-02007

Annamaria Marrero Zwinge

Hørings svar vedr. Nationale Kliniske Anbefalinger

Danske Regioner har den 10. november 2022 modtaget nationale kliniske anbefalinger (NKA) for brug af beroligende lægemidler til kortvarig symptomlindring af nyopståede angst- og urosymptomer hos voksne, i høring.

Danske Regioner takker for muligheden for at afgive bemærkninger til anbefalingen. Region Syddanmark, Region Hovedstaden og Region Midtjylland har indsendt bemærkninger.

Som generel bemærkning til udkastet tager Danske Regioner forbehold for et eventuelt øget ressourceforbrug som følge af den nationale kliniske anbefaling.

Generelle faglige kommentarer

Det bør anføres at man bør undgå beroligende- og sovemedicin i mindst 6 timer efter potentielt traumatiserende hændelser, da søvn i dette tidsrum øger risikoen for senfølger (traumekongruente symptomer/ PTSD).

Det kan overvejes om risikoen for metaboliske bivirkninger ved længerevarende behandling med Quetiapin – også i lave doseringer skal betones mere og om der er behov for at anbefale kontrol af lipidstatus m.v.

Det undrer, at Quetiapin og Pregabalin er valgt, da disse præparater ikke bruges af mange geriatere til uro hos ældre. Risperidon, som bruges ved fx BPSD og som formodentlig vil blive foreslået i forbindelse med ny vejledning for delir. Ved at anbefale Quetiapin og Pregabalin vil antallet af "førstevalgspræparater" blive udvidet. Ensretning vil være at foretrække..

Det er korrekt, at der bør udvises forsigtighed i behandlingen af skrøbelige ældre patienter, men man bør samtidig være opmærksom på, at disse ofte meget forpinte patienter ikke får hjælp pga. bekymringen for bivirkninger osv. (altså det klassiske dilemma ved behandling af ældre ved brugen af psykofarmaka). Cases på side 42-43 understreger på god vis disse problemstillinger.

Arbejdsgruppen beskriver, at det ikke har været muligt at finde studier, som belyser hele målgruppen af patienter med nyopståede angst- og urosymptomer. Der inkluderes seks randomiserede forsøg med patienter med tilpasningsreaktioner, og

DANSKE REGIONER
DAMPFÆRGEVEJ 22
2100 KØBENHAVN Ø
+45 35 29 81 00
REGIONER@REGIONER.DK
REGIONER.DK

hertil suppleres med evidens fra metaanalyser og en netværksmetaanalyse for patienter med diagnosticerede angstlidelser. På baggrund af de seks studier, som indeholder data for i hvert fald en del af målgruppen, er det ikke muligt at konkludere, om kortvarig behandling med beroligende lægemidler har flere gavnlige virkninger end ingen behandling. Først ved inddragelse af data for en anden patientgruppe tilkommer data, der muliggør en konklusion.

På baggrund af de ovennævnte metaanalyser konkluderes det, at der *muligvis* er effekt af kortvarig behandling med benzodiazepin, pregabalin eller lavdosis quetiapin på angstsymptomer efter en uges behandling, mens der for de øvrige inkluderede lægemidler ikke kunne konkluderes, om der var en effekt eller ej. Tilsvarende ses *muligvis* øget risiko for abstinenssymptomer, træthed i dagtiden og svimmelhed ved behandling med de tre udvalgte lægemiddelgrupper, mens det er *usikkert*, om der er øget risiko for alvorlige hændelser, effekt af behandlingen på funktionsniveauet, øget risiko for vægtændring, kardielle bivirkninger og ekstrapyramidale bivirkninger ved brug af benzodiazepin, pregabalin og lavdosis quetiapin (enkelte af disse effektmål er ikke belyst for et eller flere af lægemidlerne). I stedet henvises til *klinisk erfaring* på flere af disse områder.

Evidensgrundlaget er således særdeles sparsomt og utilstrækkeligt til at belyse den centrale problemstilling. Det fremgår også, at evidenskvaliteten er meget lav.

Det kan undre, at der på ovenstående baggrund er holdepunkter for en, godt nok svag, anbefaling, som lyder "Overvej benzodiazepin, lavdosis quetiapin eller pregabalin frem for andre lægemidler til kortvarig symptomlindring af nyopståede angst- eller urosymptomer hos ikke-hospitalsindlagte voksne, hvor non-farmakologisk behandling alene ikke vil være effektiv, mulig eller relevant".

Det ville have været mere relevant, at arbejdsgruppen helt åbent havde meldt ud, at der ikke er data til at understøtte en klinisk anbefaling på nuværende tidspunkt og herefter blot lagt gennemgangen af evidensen frem. Hvis den nuværende anbefaling får lov at stå, er det en blåstempling af en off-label-behandling på et særdeles spinkelt evidensgrundlag, som arbejdsgruppen i øvrigt selv har kategoriseret som værende at meget lav kvalitet. Det bør Sundhedsstyrelsen ikke lægge navn og logo til.

Specifikke Kommentarer

Side 10

I forhold til valg af medikamenter på side 10, er der en undring over, at SSRI ikke er medtaget.

Umiddelbart ses det ikke som et problem at bruge oxazepam til kortvarig behandling af angst/uro.

Side 12

I afsnittet "Accept" på side 12 står eksplicit, at midlertidigt kørselsforbud bør udstedes ved behandlingsstart" for benzodiazepiner, lavdosis quetiapin eller pregabalin, men i afsnittet "Centrale budskaber" først i dokumentet, som jo er det, der vil blive læst, står der kun, at forsigtighed tilrådes ved bilkørsel. Det er ikke det samme og ville formentlig kunne gøre en væsentlig forskel for patient- og klinikerpræferencer. I øvrigt bør vejledningen for dette område følges.

Med venlig hilsen

Nina Rud Rasmussen

Konsulent

Center for Sundheds- og Socialpolitik

Høringsvar vedr. Nationale kliniske anbefalinger for brug af beroligende lægemidler til kortvarig symptomlindring af nyopståede angst- og urosymptomer hos voksne

Danmarks Farmaceutiske Selskab – Sektion for Klinisk Farmaci har med interesse læst udkastet til NKA og har følgende kommentarer:

Der er tale om lægemidler med væsentlige bivirkninger og misbrugspotentiale. Der bør derfor være mere tydelige anbefalinger for, hvordan disse lægemidlerne seponeres igen efter 4 uger, for at undgå patienten ender i langvarig behandling. Vi bemærker, at de centrale budskaber på side 4 giver meget konkrete anbefalinger for opstart og optitrering af lægemidlerne, men vi savner tilsvarende konkrete anbefalinger for, hvordan medicinen seponeres igen. Herunder gradvis aftrapning.

En del farmakologisk behandling af angst- og urosymptomer opstartes af praktiserende psykiater eller fra sygehus, med risiko for, at en tilsigtet kortvarig behandling ender i et langvarigt behandlingsforløb når patienten afsluttes til almen praksis. Der bør derfor være skærpet opmærksomhed på, at det er den læge, der opstarter behandlingen, har et ansvar for at seponere medicinen igen.

Vi bemærker endvidere, at quetiapin ikke er omfattet af Sundhedsstyrelsens vejledning for afhængighedsskabende medicin, og trods det fremgår at den omfatter 'antiepileptika med anxiolytisk virkning', er pregabalin ikke eksplicit nævnt og der er ingen anbefalinger for denne lægemiddelgruppe. Både quetiapin og pregabalin er udlevering B, hvilket giver mulighed for gentagne udleveringer uden lægekontakt.

Det er lidt uklart for os, om benzodiazepiner kun anbefales over quetiapin og pregabalin fordi de er godkendt til behandling af angst og uro eller om de rent faktisk også er et bedre valg vurderet ud fra på effekt, sikkerhed og risiko for afhængighed.

Quetiapin er mindre afhængighedsskabende, men har bl.a. metaboliske bivirkninger ved længere tids behandling, også i lave doser. Seponering skal foregå gradvist for at minimere seponerings-symptomer. Pregabalin er forbundet med øget risiko for selvmordstanker og -adfærd, og seponering

bør ske gradvist. Derfor er det også her afgørende at understrege, at behandlede læge skal sikre seponering, og at seponering bør foregå gradvist.

Vi håber ovenstående kommentarer kan bidrage til en NKA med stor fokus på patientsikkerheden og minimering af risiko for medicineringsfejl og utilsigtede hændelser med disse potente lægemidler.

Med venlig hilsen

Sektion for Klinisk Farmaci på vegne af

Danmarks Farmaceutiske Selskab



Høring om anbefaling af brug af beroligende midler til kortvarig symptomlindring – MedicinRådgivningen.

Normalt anbefaler vi aldrig medicin fremfor samtaler eller terapi, da det ofte forværrer situationen for patienten pga. de mange bivirkninger og risikoen for afhængighed.

Det korte behov for farmakologisk behandling på 4 uger, som der lægges os til i høringen, vil i mange tilfælde være alt for længe, hvis man forsøger behandling med benzodiazepiner og cyclopyrroloner, da vi meget ofte ser, at der opstår afhængighed efter blot få dages brug.

Behandling med 2. generations antipsykotisk medicin, som fx Quetiapin, fører dog sjældent til, at patienten oplever ophørssymptomer efter kun 4 ugers brug. Til gengæld er bivirkningerne ofte meget massive, og patienten opgiver at være på medicinen, fordi bivirkningerne langt overskygger effekten.

Det samme gør sig gældende for antidepressiva, hvor patienten dels mangler den hurtige her-og-nu virkning, men hvor bivirkningerne ofte også langt overstiger effekten.

I vores optik findes der ingen hurtige og effektive løsninger, der kan hjælpe patienten både på den korte og den lange bane. For det der ofte starter som et forsøg på hurtig 'brandslukning', fører meget ofte til en massiv udskrivning af mange forskellige typer psykofarmaka.

Helt almindelige borgere, der er blevet lagt midlertidigt ned af en livskrise, ender efter få uger eller måneder med at få udskrevet 4-6 præparater. Med ekstremt mange bivirkninger, tab af livskvalitet og mange måneders eller års sygemelding til følge. En sygemelding der inkluderer flere år med udtrængning og heraf følgende invaliderende abstinens-/ophørssymptomer både psykiske og fysiske.

De bedste hilsner

Karine Lindgaard

Bestyrelsesformand

MedicinRådgivningen | Blekinge Boulevard 2 | DK-2630 Taastrup
D: +45 5058 5089 | T: +45 7026 2510 | info@smr.dk | www.smr.dk





NOTAT

Skabelon til høringsvar for nationale kliniske anbefalinger

I forbindelse med høringsvar på nationale kliniske anbefaling bedes nedenstående skema anvendt til de regionale høringsvar:

EMN-2017-02007
Annamaria Zwinge

Navn på national klinisk anbefaling
National klinisk anbefaling for behandling for beroligende lægemidler

Tekst i kursiv er mulige relevante emner, men ikke obligatoriske.

Generelle faglige kommentarer
<i>Der ønskes en beskrivelse af forsigtighed ved kombination af quetiapin med andre lægemidler, der har potentiel antikolinerg virkning. Særlig relevant for ældre polyfarmaci patienter.</i>

Side	Punkt	Linje	Specifikke Kommentarer
			Stå her og tryk på Shift for flere linjer

Kommentarer til organisatoriske forhold
<i>For eksempel: Modstridende med eksisterende vejledninger? Er der organisatoriske forhold, der skal belyses? Konsekvenser for det tværsektorielle arbejde?</i>

--

Kommentarer til økonomiske konsekvenser
--

Er der økonomiske forhold, der skal belyses? Eksempelvis øgede udgifter ifm. Implementering af retningslinjen?

Er der driftsmæssige forhold der bør belyses?

Forslag til supplerende litteratur

Reference og begrundelse

Regionale kontaktpersoner

Tovholder

Referencegruppe medlem

Hvad er en National Klinisk Anbefaling

De nationale kliniske anbefalinger er systematisk udarbejdede, faglige anbefalinger, der kan bruges som beslutningsstøtte af sundhedspersonale. Anbefalingerne behandler udvalgte aspekter af diagnostik, behandling, pleje og rehabilitering for konkrete patientgrupper, hvor der er fundet særlig anledning til at afdække evidensen.

Anbefalingerne er baseret på videnskabelig evidens og den bedste praksis, og formålet er at understøtte en ensartet indsats på tværs af kommuner, regioner og praksissektoren – uanset hvor i landet patienten bor.

Sundhedsstyrelsen
Islandsbrygge 67
2300 København S

01-12-2022
mol/312/00177

Hørings svar vedrørende udkast til den nationale kliniske anbefaling for brug af beroligende lægemidler til kortvarig symptomlindring af nyopståede angst- og urosymptomer hos voksne

Danmarks Apotekerforening er blevet opmærksom på, at Sundhedsstyrelsen den 10. november har sendt udkast til den nationale kliniske anbefaling for brug af beroligende lægemidler til kortvarig symptomlindring af nyopståede angst- og urosymptomer hos voksne i høring.

Udkast til anbefalingen omhandler, hvilket beroligende lægemiddel der er mest hensigtsmæssigt at anvende til kortvarig behandling af angst- og urosymptomer hos ikke-hospitalsindlagte patienter uden svære samtidige psykiske lidelser. Udkastet er primært målrettet læger og sundhedspersonale involveret i behandling af ikke-hospitalsindlagte patienter – primært i almen praksis, men også i andre sundhedstilbud.

I maj 2022 udgav Sundhedsstyrelsen 13 anbefalinger til at forebygge og håndtere uhensigtsmæssig polyfarmaci i *Polyfarmaci ved multisygdom – viden, fokusområder og anbefalinger til videre arbejde*. Anbefalingerne indeholder ikke konkrete løsninger på problemstillingerne ved polyfarmaci og multisygdom, men de er et oplæg til, hvordan der kan arbejdes videre med udfordringerne på området. Sundhedsstyrelsen har sat fokus på problemstillingen og de mulige løsninger gennem de 13 anbefalinger om polyfarmaci og IRFs Stormøde i juni 2022 om samme emne. På baggrund af anbefalinger og stormødet har Sundhedsstyrelsen vurderet et behov for at sikre et fortsat fokus på emnet og et styrket samarbejde på tværs, hvorfor der er nedsat et nationalt forum for polyfarmaci.

Apotekerforeningen er ikke en af organisationerne udvalgt som officiel høringspart vedrørende udkast til den nationale kliniske anbefaling for brug af beroligende lægemidler til kortvarig symptomlindring af nyopståede angst- og urosymptomer hos voksne, men da Apotekerforeningen er en del af nationalt forum for polyfarmaci, finder Apotekerforeningen det relevant med et hørings svar.

I den første af de 13 anbefalinger til at forebygge og håndtere uhensigtsmæssig polyfarmaci anbefaler Sundhedsstyrelsen, at der bliver taget stilling til varighed af behandling, seponering og prioritering af lægemidler, når der revideres eksisterende og udgives nye anbefalinger, retningslinjer og vejledninger, der vedrører behandling med lægemidler. Denne anbefaling støtter Apotekerforeningen op om - især set i lyset af, at seponering af medicin hidtil har været en overset opgave, og at patienterne risikerer at opleve ringere livskvalitet og unødige kontakter til sundhedsvæsenet ved at tage unødvendig medicin.

Udkastet til national klinisk anbefaling for brug af beroligende lægemidler til kortvarig symptomlindring af nyopstået angst- og urosymptomer hos voksne indeholder en

anbefaling om varighed af behandling på maksimalt fire uger. Apotekerforeningen kan ikke se, at udkastet til anbefaling inkluderer en anbefaling eller plan for seponering af de beroligende lægemidler efter de maksimalt fire ugers behandlingsvarighed.

Udkastet til national klinisk anbefaling for brug af beroligende lægemidler til kortvarig symptomlindring af nyopståede angst- og urosymptomer hos voksne anbefaler brugen af benzodiazepin og lavdosis quetiapin – to lægemidler, som begge nævnes i seponeringslisten 2023. Ifølge seponeringslisten, som udkom dagen efter dette udkast blev sendt i høring, skal benzodiazepiner seponeres gennem aftrapning over få dage efter kortvarig behandling (maksimalt fire ugers behandling). Lavdosisbehandling af quetiapin kan derimod seponeres uden aftrapning under forudsætning af grundig information om eventuelle seponeringssymptomer (fx sveden, kvalme, diarré, søvnløshed og motoriske forstyrrelser). Ved begge lægemidler er der dermed en seponeringsopgave, som desværre ikke belyses i udkastet. Pregabalin, som også er en del af høringsudkastet, nævnes ikke i seponeringslisten.

Apotekerforeningen foreslår på baggrund af ovenstående, at Sundhedsstyrelsen følger egne anbefalinger og tænker seponeringen af lægemidlerne ind i den nationale kliniske retningslinje.

Farmaceuterne på landets apoteker er eksperter i lægemidler, og forskning viser, at flere multisyge får fjernet overflødige lægemidler, når de får gennemgået deres medicin af en farmaceut.

Pharmakons forsknings- og udviklingsafdeling har i 2021 afprøvet en seponeringssydselse som et samarbejde mellem et apotek og en lægepraksis. I samarbejdet havde læge og apotek på baggrund af en samarbejdsaftale mulighed for at visitere patienter i en fastsat målgruppe til at få seponeret deres medicin. I de tilfælde, hvor apoteket visiterede en patient, kommunikerede apoteket muligheden for seponering til patientens læge, som tog den endelige beslutning om, hvorvidt medicinen kunne forsøges seponeret eller ej. Hvis lægen besluttede, at patienten kunne få seponeret sin medicin, blev der gennemført en seponeringssamtale på apoteket, hvor der blev lagt en plan for seponeringen af patientens medicin. Herefter gennemførte apoteket et antal opfølgningssamtaler for at monitorere og støtte patientens seponering. Antallet af opfølgningssamtaler afhang af patientens behov for støtte. Resultaterne fra afprøvningen viste, at apoteket i samarbejde med den praktiserende læge kan bidrage til seponering af uhensigtsmæssige lægemidler.

Apotekerforeningen kan orientere om, at ovenstående projekt er opskaleret til flere samarbejder med fokus på seponering af netop benzodiazepiner gennem lokale samarbejder mellem apotek og læge.

Med venlig hilsen

Birthe Søndergaard

Odense d. 1. december 2022

Til SST

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF) takker for muligheden for at kommentere på NKR for beroligende midler.



Notatet har været distribueret til de Klinisk Farmakologiske afdelinger i Regionerne og vi har fået nedenstående tilbagemeldinger:

I DSKF mener vi at der er problematisk at evidensgrundlaget er sparsomt og utilstrækkeligt til at belyse den centrale problemstilling. Det ville have været mere relevant, at arbejdsgruppen helt åbent havde meldt ud, at der ikke er data til at understøtte en klinisk anbefaling på nuværende tidspunkt og herefter blot lagt gennemgangen af evidensen frem.

Hvis den nuværende anbefaling får lov at stå, er det en blåstempling af en off-label-behandling på et særdeles spinkelt evidensgrundlag, som arbejdsgruppen i øvrigt selv har kategoriseret som værende at meget lav kvalitet.

Især indplaceringen af Lavdosis Quetiapin, til kortvarig symptomlindring hos ikke-indlagte patienter med angst- og urosymptomer hos, har fået kommentarer med fra flere af selskabets medlemmer. Quetiapin har bivirkninger som vægtøgning, QT-forlængelse, antikolinerg effekt, risiko for hypoglykæmi, overdødelighed hos ældre demente, højere risiko for cerebrovaskulære hændelser. Desuden metaboliseres Quetiapin hovedsageligt via CYP3A4 og samlet er der risiko for farmakodynamiske og farmakokinetiske interaktioner.

Quetiapin anbefales på lige fod med benzodiazepin i retningslinjen, fraset manglen på indikation. Denne indplacering er mener vi fra DSKFs side er uhensigtsmæssig. Benzodiazepiner er afhængighedsskabende, og kan måske forårsage fald, men derudover mener vi ikke i selskabet at de to stoffer kan sættes som ligeværdige ift. bivirkningsprofilen.

Mvh.

Zandra Nymand Ennis

Afdelingslæge, PhD og Klinisk Lektor

Farmakologi

Odense Universitetshospital

Tlf: 40321561

12. december 2022

Vedr. sagsnr.: 05-0000-89 Høring af den nationale kliniske anbefaling for brug af beroligende lægemidler til kortvarig symptomlindring af nyopståede angst- og urosymptomer hos voksne.

Kommentar til National klinisk anbefaling for behandling for beroligende lægemidler.

Quetiapin (antipsykotika) er omtalt i vejledningen. Ved behandling med antipsykotika bør monitorering af antipsykotika følge Sundhedsstyrelsens vejledning af den 6. maj 2014, Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til personer over 18 år med psykotiske lidelser. Der er her ikke angivet en nedre grænse for dosis ift. monitorering.

Receptor binding af H1-receptorer sker fx ved lav dosis (P19, The Maudsley Guidelines on Advanced Prescribing in Psychosis, Paul Morrison, David M. Taylor, Phillip McGuire. Nov 2019)

Med venlig hilsen

På vegne af Dansk Psykiatrisk Selskab

Kasper Thybo Reff
Afsnitsledende overlæge

Dansk Psykiatrisk Selskab
www.dpsnet.dk

Forperson: Merete Nordentoft, e-mail: forperson@dpsnet.dk
Sekretær: Lene Tilgreen Nielsen, ltn@dadl.dk

National klinisk anbefaling for brug af beroligende lægemidler til kortvarig symptomlindring af nyopståede angst- og urosymptomer hos voksne



Bedømmelsen, som normalt omfatter op til 1-3 A4-ark, bør omfatte:

- Om de fokuserede spørgsmål er dækkende for den kliniske problemstilling formuleret i kommissoriet. Vurderingen skal omfatte de forskellige elementer i PICO spørgsmålene.
- Om den systematiske litteratursøgning er dækkende for de fokuserede spørgsmål.
- Om udvalgt litteratur er relevant og udtømmende
- Om de statistiske metoder til at opsummere evidens per outcome er egnede.
- Om GRADE evidens vurderinger per outcome er i henhold med GRADE metoden.
- Om der er sammenhæng mellem evidensgrundlaget (nøgleinformationer) og anbefalingerne samt om det er præcist beskrevet i rationalet.
- Om manuskriptet er sprogligt forståeligt
- Om indholdet i kapitlerne om videre forskning, implementering og monitorering er relevant og aktuelt.
- Indstilling til statistisk peer review, hvis det findes nødvendigt i forhold til anvendte metoder

Peer review af Raben Rosenberg, professor, overlæge, dr.med¹

- **Om de fokuserede spørgsmål er dækkende for den kliniske problemstilling formuleret i kommissoriet. Vurderingen skal omfatte de forskellige elementer i PICO spørgsmålene.**

Ja, det vurderer jeg.

- **Om den systematiske litteratursøgning er dækkende for de fokuserede spørgsmål.**

Ja, man har indsamlet bredt

- **Om udvalgt litteratur er relevant og udtømmende**

Afgrænsning af patientgruppen med angst- og urosymptomer er søgt præciseret og omfatter flere grupper, herunder personer i krise, sorg og anden belastning men også personer med let til moderat depression eller angst.

Udvalgt litteratur er så relevant og udtømmende, som det skønnes muligt.

¹ Korrekt titel bedes indført på p. 54
Raben Rosenberg

Det er dog et væsentligt problem, at litteraturen er begrænset med kun 6 studier af vekslende kvalitet for DSM diagnosen Adjustment disorder, der svarer til ICD-10 diagnosen tilpasningsreaktion, som er hovedindikationen, men som er en diagnostisk meget diffus lidelse. Det er for adjustment disorder undersøgt benzodiazepiner, men ikke pregabalin og quetiapin.

Man inddrager derfor studier af flere F4 lidelser i ICD-10 som generaliseret angst, panikangst m.fl, som måske kan opfattes som sværere former for angst og dermed et relevant sammenligningsgrundlag. Men det kan også dreje om patofysiologisk andre lidelser, da forløbet ofte er langvarigt, således at man ikke kan overføre resultater fra studier heraf til tilpasningsreaktioner. GAD er særligt undersøgt for pregabalin, som har indikation ifølge promedicin.dk. Quetiapins virkning er også vurderet ved GAD i få studier. Det anbefalede benzodiazepin oxapax er ikke undersøgt, men forskellige andre.

- Om de statistiske metoder til at opsummere evidens per outcome er egnede.

- Om GRADE evidens vurderinger per outcome er i henhold med GRADE metoden.

Ja, med de anvendte metoder er det en standardiseret og meget formalistisk gennemgang af litteraturen mht effekt og bivirkninger. Da den grundlæggende litteratur er begrænset af omfang og af varierende kvalitet, ender næsten alle udsagn med at betegne effekt eller konkrete bivirkninger som ”muligvis” og for nogle statements om langtidsfølger med reference til produktinformationen, som jo er kendt i forvejen.

Set ud fra et klinisk synspunkt burde tabellen over de 34 studier have beskrevet de enkelte populationer i studierne noget bedre mht rekruttering og effekt forløb over tid. Patienterne er dog karakteriseret under en diagnose samt alder og køn og varighed af symptomer, hvor det har været muligt.

- Om der er sammenhæng mellem evidensgrundlaget (nøgleinformationer) og anbefalingerne samt om det er præcist beskrevet i rationalet.

Da der for mange studier er metodemæssige svagheder med alvorlig risiko for bias, er det ikke muligt at angive de kliniske konsekvenser af de statistiske analyser med klinisk præcision. Den metodemæssige formalisme og et begrænset antal relevante studier betinger en gennemgående konklusion med brug af ”muligvis” eller ”det er usikkert om”. Desværre men en sådan hyppighed, at det næsten invaliderer brugen af de kliniske anbefalinger.

- Om manuskriptet er sprogligt forståeligt

Ja, men formalismen gør læsningen meget tung med mange gentagelser. Inden for de formelle stive rammer er det dog en fin klinisk retningslinje. Det afgørende for anbefalingernes tolkning for den kliniske arbejdende er, at man er helt opmærksom på, at det der kun foreligger SVAG ANBEFALING.

- Om indholdet i kapitlerne om videre forskning, implementering og monitorering er relevant og aktuelt.

Det er korte men relevante forslag – det afgørende er at få gode studier af veldefinerede patienter især fra almen praksis, hvilket man er opmærksom er vanskeligt.

- Indstilling til statistisk peer review, hvis det findes nødvendigt i forhold til anvendte metoder

Nej

Sammenfattende vurdering

Det er en national klinisk anbefaling af behandling for en meget relevant problemstilling i ikke-hospitalsregi. Baggrunden er bl.a. at forbruget af benzodiazepiner og quetiapin er stort, og der er sket en vis ændring med mindre udskrivning af BZ og i højere af quetiapin til en blandet gruppe af mennesker med akutte angst eller belastningssymptomer mhp kortvarig behandling op til 4 uger. Man savner oplysning om forbruget af pregabalin i afsnittet om baggrund.

Udvælgelsen af litteraturen er sket mht hensyntagen til, at der kun er få studier af den primære målgruppe: personer med tilpasningssymptomer i bred forstand. Det begrundes at inddrage studier af mere veldefinerede grupper af angst patienter inden for F4 spektret i ICD-10 for at kunne belyse korttidseffekt af forskellige farmaka. Men det er uklart, om F4 lidelser er patofysiologisk så forskellige fra tilpasningsreaktion, at resultater af behandling ikke kan appliceres på tilpasningsreaktioner.

Hovedanbefalinger er forsigtigt formuleret som svag anbefaling i erkendelse af den begrænsninger, som betinges af meget heterogene undersøgelser mht diagnose og farmakologisk behandling. Men man er desværre tvivlsomt klinisk vejledt i patientbehandlingen, når effekt og bivirkninger gennemgående karakteriseres med ”muligvis” eller ”det er usikkert”

Benzodiazepiner har været anvendt i mange år og det nye i retningslinjen er at ligestille pregabalin og quetiapin hermed selv om det så sker som off-label ordination og på baggrund af studier af patienter med generaliseret angst (GAD).

For Benzodiazepiner anføres flere steder den kendte risiko for udvikling af misbrug og afhængighed. Det er ikke nyt, at der henvises til risikoen ved langtidsforbrug. Misbrug og afhængig omtales også for pregabalin og quetiapin, som kunne uddybes, da det kan være nye oplysninger for mange klinikere.

Antallet af langtidsbruger og langtidsfølger for benzodiazepiner og quetiapin nævnes i afsnittet om baggrund, men man savner opgørelser for pregabalin. Hvis de anførte opgørelser over langtidsbrug er dækkende for den konkrete problemstilling, nemlig behandling i 4 uger, så skal vurdering af bivirkninger inden for 4 uger ses i et længere tidsperspektiv. Ved at ligestille oxapax, pregabalin og quetiapin i anbefalinger mht til 4 uger behandling ligestilles tre lægemidler, som over længere tid kan have forskellige bivirkninger. Den største bekymring vedrørende somatiske bivirkninger må gælde risikoen for metabolisk syndrom for quetiapin.

Det afgørende for anbefalingernes tolkning for den kliniske arbejdende er, at man er helt opmærksom på, at det der kun foreligger SVAG ANBEFALING, og at brug af pregabalin og quetiapin er off-label ordination. Med opmærksom herpå er det en god en god klinisk anbefaling.

Konklusion

1. Jeg finder således som manuskriptets styrke, at man har forsøgt at belyse en klinisk meget relevant problemstilling. Det er meget velkomment.
2. Svagheden er, at den grundlæggende litteratur er så begrænset mht til at vurdere effekter af forskellige psykofarmaka, og at man i vid udstrækning har inddraget andre populationer med angst end målgruppen med kortvarige tilpasningsreaktioner i bred forstand. Det begrænser den kliniske værdi i patientbehandlingen, at hovedanbefalingen er en svag anbefaling, og at effekt og bivirkninger gennemgående karakteriseres med ”muligvis” eller ”det er usikkert”.
3. Der er ovenfor anført enkelte forslag til ændringer med flere oplysninger, fx oms pregabalin

BEDØMMELSE AF NATIONAL KLINISK ANBEFALING FOR BRUG AF BEROLIGENDE LÆGEMIDLER TIL KORTVARIG SYMPTOMLINDRING AF NYOPSTÅEDE ANGST- OG UROSYMPTOMER HOS VOKSNE

Rettelse side 2 linje 9: De nationale kliniske anbefalinger *er* offentligt tilgængelige, således..

Det fokuserede spørgsmål er formuleret på side 48: Hvilket beroligende lægemiddel bør man anvende til kortvarig symptomlindring af angst og urosymptomer ved indikation for farmakologisk behandling? Det fokuserede spørgsmål er dækkende for den kliniske problemstilling, der er beskrevet i kommissoriet for anbefalingen: et stigende forbrug af sederende lægemidler, som ikke er godkendt til behandling af angst og urosymptomer. Kun benzodiazepiner er godkendt til angst og urosymptomer, hvorimod quetiapin og pregabalin ikke er godkendt. Spørgsmålet adresserer kun kortvarig behandling, dette angives noget arbitrært som højst 4 uger.

Følgende lægemidler indgår i litteratursøgningen: benzodiazepiner, antipsykotika, sederende antidepressiva, sederende antihistaminer, melatonin, Z-stoffer, og pregabalin. Der er foretaget tre systematiske litteratursøgninger (side 51): guidelines (2016-21), systematiske reviews og metaanalyser (2016-22), og primære studier (2015-21). Der er søgt litteratur på engelsk, tysk, dansk, norsk, og svensk. Relevante litteraturdatabaser er anvendt og der henvises til søgeprotokoller og flowcharts.

Følgende PICO blev anvendt: Population: voksne med nyopståede angst- og/eller urosymptomer med behov for kortvarig farmakologisk behandling. Intervention: farmakologisk behandling. Comparaison: anden eller ingen farmakologisk behandling. Outcomes: kritiske (alvorlige hændelser, funktion), vigtige (afhængighed, selvmordstanker/selvmodsforsøg, træthed i dag tid, frakturer, vægtændring, kardielle bivirkninger, svimmelhed, ekstrapyramidale bivirkninger). Der er således tale om dækkende og systematisk litteratursøgning.

Søgningen efter guidelines endte ud med 24 fuldtekst artikler, som dog alle blev ekskluderet af forskellige grunde ifølge flowchartet. I første omgang blev der kun identificeret ét systematisk studie, der undersøgte effekten af farmakologisk behandling hos voksne med tilpasningsreaktioner (side 13). Effekten fra de inkluderede interventioner var sparsom og det blev besluttet at gennemgå søgningen igen og herefter inkludere yderligere tre systematiske reviews omhandlende farmakologisk behandling af voksne med henholdsvis generaliseret angst, social angst, og panikangst. Sammen med en opdateret litteratursøgning udgjorde datagrundlaget 31 randomiserede studier. Samlet set må den udvalgte litteratur anses for relevant og udtømmende.

Statistiske metoder: I forhold til outcome på angstsymptomer, social funktion og abstinenssymptomer anvendtes SMD. Andre outcome mål blev beskrevet med angivelse af relativ risiko i det omfang de var målt. De anvendte statistiske metoder er velegnede til beskrivelse af de enkelte outcomes.

Generelt blev studierne bedømt af lav kvalitet og med alvorlig risiko for bias i konklusionerne. Den anvendte graduering af evidensen er baseret på systematisk og formentlig korrekt brug af GRADE. Af de 31 studier indgik de 28 studier i en netværksanalyse af det kritiske outcome angstsymptomer målt på Hamiltons Angstskaala (Tabel 1, side 16). De væsentligste fund er her at kortvarig behandling med benzodiazepin, pregabalin, og quetiapin muligvis nedsætter angstsymptomer i væsentlig grad. For hydroxin, mianserin, og agomelatin var effekten på angstsymptomer mere usikker.

Resultaterne fra parvise metaanalyser af de enkelte præparater er gengivet side 17-20 og tabelleret side 21-38. For benzodiazepin, pregabalin, og quetiapin fandt man at det er usikkert om kortvarig behandling øger antallet af patienter med abstinenssymptomer. De parvise metaanalyser viste, at kortvarig behandling muligvis øger risikoen for træthed i dagtiden, svimmelhed og vægtøgning. For quetiapin blev der indhentet supplerende information fra giftlinjen for perioden oktober 2021 til september 2022: I perioden var der 1629 henvendelser, heraf 994 selvmordsforsøg, 88 blev betragtet som livstruende forgiftninger.

Evidensgrundlag og anbefalinger (side 4): Anbefalingen er gradueret svag i overensstemmelse med evidensniveauet og formuleringen er tilsvarende forsigtig. Man kan overveje benzodiazepin, lavdosis quetiapin eller pregabalin frem for andre lægemidler til kortvarig symptomlindring (højst 4 uger) af nyopståede angst- og urosymptomer hos ikke-hospitalsindlagte voksne, hvor non-farmakologisk behandling alene ikke vil være effektiv, mulig eller relevant. Hertil knytter sig nogle relevante kommentarer om præparatvalg, dosis, kontrol, skrøbelige ældre, bilkørsel mm.

Manuskriptet er velskrevet og forståeligt. Den vigtigste information omkring anbefalinger er beskrevet på side 4 og gentages på side 10. Nøgleinformationer vedrørende gavnlige og skadelige virkninger af præparaterne er fint beskrevet på side 11. Kvaliteten af evidensen, patientpræferencer, ressourcer, lighed i sundhed, accept og feasibility er beskrevet side 11-12. Litteratursøgning, gradueringer og statistiske opgørelser er for de særligt interesserede.

Afsnittene vedrørende implementering, monitorering og videre forskning (side 44-46) vurderes relevante og aktuelle. Det er vigtigt at anbefalingerne indarbejdes i de kliniske vejledninger som praktiserende læger anvender, herunder den kommende DSAM vejledning om udredning og behandling af stress, angst og depression i almen praksis. Det er oplagt vigtigt at fremover at monitorere udviklingen i brugen af især benzodiazepiner, quetiapin og pregabalin (og andre sederende lægemidler) og undersøge effekten på indlæggelser, sygefravær mm.

Det vurderes ikke nødvendigt med statistisk peer review.