

Godkendt fokuseret spørgsmål
Nationale kliniske anbefalinger for brug af beroligende lægemidler
Version nr. 3.0 11.02.2022

Indhold

PICO Hvilket beroligende lægemiddel bør man anvende til kortvarig symptomlindring af angst og urosymptomer ved indikation for farmakologisk behandling?

2

PICO *Hvilket beroligende lægemiddel bør man anvende til kortvarig symptomlindring af angst og urosymptomer ved indikation for farmakologisk behandling?*

Tovholdere:

Engelske version af PICO-spørgsmålet: Marie Brink og Lone Baandrup

Screeningsproces: Casper Lassen, Tove Kristjansen, Gitte Krogh Madsen, Mikkel Erik Juul Jensen

Baggrund for valg af spørgsmål:

I 2020 fik 653.000 danskere udskrevet medicin, som kan betragtes som et lægemiddel mod søvnløshed og angsttilstande¹. I 2019 fik ca. 130.000 danskere, svarende til 2% af befolkningen, ordineret et antipsykotisk lægemiddel, hvor en del af lægemidlerne kan have sederende effekt² og i 2020 har 60.000 personer fået udskrevet det antipsykotiske lægemiddel quetiapin i lav dosis (under 150 mg), hvilket er en tredobling af antal brugere siden 2011³. I et nyligt publiceret dansk registerstudie⁴ finder man, at kun 37% af patienter i behandling med antipsykotiske lægemidler har en psykotisk lidelse eller bipolar affektiv sindslidelse. I dette studie finder man også, at stigningen i forbruget af antipsykotiske lægemidler især drives af stigende brug blandt grupper med affektive lidelser (eksklusiv bipolar sygdom) samt nervøse og stress-relaterede lidelser (herunder fx tilpasnings- og belastningsreaktioner).

I et studie fra 2016 finder man, at blandt patienter - som opstartes med antipsykotiske lægemidler og som har en hospitalskontakt - er 14% diagnosticeret med tilpasnings- og belastningsreaktioner (F43 diagnoser) og 6% er diagnosticeret med øvrige nervøse og stress-relaterede lidelser (F4 eksklusiv F43)⁵. Denne gruppe præsenterer sig hyppigt i almen praksis, men ses også i psykiatrien. Det kan være patienter i krise, sorg eller anden belastning som følge af fx sygdom, død, ulykke eller anden omvæltning i tilværelsen. Som udgangspunkt skal man til de patienter overveje non-farmakologisk behandling frem for brug af beroligende lægemidler, men det er ikke i alle tilfælde, at man kan opnå den nødvendige effekt. Patienten

¹ Sundhedsdata – Indblik: Skift i behandlingen af søvnløshed og angsttilstande over de seneste 10 år. Sundhedsdatastyrelsen 2021.

² Medtstat.dk

³ Sundhedsdata – Indblik: Tredobling i forbrug af det antipsykotiske middel quetiapin i lavdosis gennem de sidste 10 år. Sundhedsdatastyrelsen 2021.

⁴ Højlund M, Andersen JH, Andersen K, Correll CU, Hallas J (2021). Use of antipsychotics in Denmark 1997–2018: a nation-wide drug utilisation study with focus on off-label use and associated diagnoses. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 30, e28, 1–11. . <https://doi.org/10.1017/S2045796021000159>

⁵ Baandrup L, Kruse M. Incident users of antipsychotics: who are they and how do they fare? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2016 Apr;51(4):505-12. doi: 10.1007/s00127-015-1129-8. Epub 2015 Sep 26. PMID: 26409887.

kan præsentere sig med relativt hurtigt opståede angst og urosymptomer, som kan være pinefulde og funktionshæmmende. Det kan derfor efter en klinisk vurdering være nødvendigt at udskrive et beroligende lægemiddel til patienter med angst og urosymptomer med henblik på hurtig symptomlindrende virkning.

Fokus på begrænsning i brug af benzodiazepiner gennem mange år har ført til et stort fald i antal patienter i behandling med benzodiazepiner, også færre langtidsbrugere og lavere mængdeforbrug. Tal fra Sundhedsdatastyrelsen viser dog en stigning i forbruget af andre beroligende lægemidler, som fx det antipsykotiske lægemiddel quetiapin i lav dosis og sederende antihistamin. Benzodiazepiner har en hurtigt angstdæmpende virkning, men der er risiko for tolerans og afhængighed. Andre beroligende lægemidler, der bruges i klinisk praksis har kendte bivirkninger som fx antikolinerge bivirkninger, som mundtørhed, forstoppelse, svimmelhed og neurologiske bivirkninger, kardielle bivirkninger med risiko for forlænget QT interval, men også metaboliske bivirkninger, som fx vægtøgning, der kan have betydning for patienten på længere sigt. Arbejdsgruppen ønsker at få afklaret de gavnlige og skadelige virkninger ved de forskellige farmakologiske behandlinger med henblik på at få belyst, hvilket beroligende lægemiddel, der er mest hensigtsmæssigt at bruge til kortvarig behandling af angst og urosymptomer, hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt.

Population

Voksne (over 18 år) med nyopståede angst/urosymptomer inklusiv eventuelle søvnproblemer med behov for farmakologisk behandling med hurtigt indsættende effekt, hvor det farmakologiske behandlingsbehov forventes at være kortvarigt (maksimalt op til 4 uger). Det kan fx være 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. Såfremt der er en psykisk komorbiditet, er det en forudsætning, at grundlidelsen behandles i henhold til gældende retningslinjer, og behandlingen af grundlidelsen skal være optimeret. Tillæg af kortvarig behandling med beroligende lægemiddel til patienter med kendt psykisk lidelse er således kun omfattet, hvis patienten har behov for kortvarig behandling med hurtigt indsættende beroligende effekt, og såfremt angst/urosymptomerne vurderes at være af mere forbigående karakter. Patienter i et udredningsforløb er også omfattet.

Populationen omfatter ikke patienter, som er indlagt på hospital eller som har behov for indlæggelse i relation til psykiske symptomer eller psykisk lidelse.

Med farmakologisk behandlingsbehov menes angst/urosymptomer, som påvirker patienten i en sådan grad, at non-farmakologisk behandling - efter lægens kliniske vurdering af patientens funktionsniveau eller forpinthed - ikke vil være effektiv, mulig eller relevant. Det skal derfor være afklaret, at der er indikation for behandling med et beroligende lægemiddel, hvilket forudsætter at non-farmakologisk behandling er forsøgt eller overvejet.

Patienter med samtidig svær psykisk lidelse er ikke opfattet af populationen, da behandlingstilgangen ofte vil være betydelig anderledes. Patienter med organiske psykiske lidelser (herunder demens og organisk delirium) (F00-09), skizofreni og psykotiske lidelser (F20-29), OCD samt svære affektive sindslidelser herunder mani, bipolar affektiv sindslidelse og svær depression er således ikke omfattet af det fokuserede spørgsmål.

Patienter med et forventet længerevarende (mere end 4 ugers) farmakologisk behandlingsbehov er heller ikke omfattet af det fokuserede spørgsmål.

For at kunne undersøge eventuel heterogenitet i resultaterne og uddybe anbefalingen i forhold til relevante undergrupper, vil der blive ekstraheret data for psykiatrisk komorbiditet og alder.

Forslag til søgeord på engelsk:

Anxiety, Anxious, Anxiety Disorder, Neurotic disorder, Neurosis, Acute stress disorder, Stress, Mental stress, Adjustment disorder, insomnia, secondary insomnia, sleeplessness, transient, acute, outpatients, distress, crisis.

Intervention

Følgende interventioner vil blive undersøgt:

- Benzodiazepiner
- Antipsykotika med sederende virkning (fx quetiapin, olanzapin) (lav dosis fx quetiapin max 150 mg dagligt)
- Sederende antidepressiva (mirtazapin, mianserin)
- Antihistamin med sederende virkning (fx phenergan)
- Melatonin
- Z-stoffer (Benzodiazepin-lignende stoffer zopiclone, zolpidem)
- Pregabalin

For alle interventioner undersøges både pn (behovsmedicin) og fast dosering ved peroral administration. Behandlingslængde op til 4 uger.

Interventioner kan gives både som monoterapi eller i kombination med anden farmakologisk eller non-farmakologisk behandling.

For at kunne undersøge eventuelt heterogenitet i resultaterne og for at kunne uddybe anbefalingen i forhold til eventuel kombinationsterapi, vil der blive ekstraheret data for, om interventionen blev givet som monoterapi eller i kombination med anden psykofarmakologisk eller non-farmakologisk behandling.

Forslag til søgeord på engelsk:

"Hypnotics and sedatives", "minor tranquilizer", "benzodiazapin", "BZD", "Abecarnil", "Adinazolam", "Alprazolam", "Arfendazam", "Bentazepam", "Bretazenil", "Bromazepamor Brotizolam", "Camazepam", "Chlordiazepoxide", "Chlordesmethyldiazepam", "Cinolazepam", "Clobazam", "Clonazepam", "Clo-razepate", "Chlorazepate", "Clotiazepam", "Cloxazolam", "Delorazepam", "Demoxepam", "Desmethyldiazepam", "Desoxydemoxepamor Devazepide", "Diazepam", "Doxefazepam", "Estazolam", "Fludiazepamor", "Flunitrazepam", "Flurazepam", "dealkylflurazepam", "Flutoprazepam", "Fosazepam", "Gidazepam", "Girisopam", "Halazepamor", "Haloxazolam", "Ketazolam", "Loflazepate", "Loprazolam", "Lorazepam", "Lormetazepam", "Meclonazepam or Medazepam or Metaclazepam or Mexazolam or Midazolam or Nerisopam or Nimetazepam", "Nitrazepam", "Norchlordiazepoxide", "Norclobazamor", "Nordazepam", "Norfludiazepam", "Norflunitrazepam", "Oxazepam", "Oxazolam", "Phenazepamor", "Pinazepam", "Prazepam", "Premazepam", "Propazepam", "Quazepam", "Ripazepam", "Serazepine", "Sograzepide", "Talampanelor Tarazepide", "Temazepam", "Tetrazepam", "Tofisopam", "Triazolam", "drug therapy", "anti-anxiety agents", "sedatives", "antipsychotics", "antipsychotic agent", "antipsychotic drug", "mirtazapine", "mianserin", "sedating antihistamines", "antihistamines", "H1 antagonists", "Histamine H1 blockers", "promethazine", "melatonin", "zopiclone", "Zolpidem", z-drugs, quetiapine, olanzapine, melperone, chlorprothixen, levompromazine, risperidone.

Comparison (sammenligning)

Comparator vil både være ingen farmakologisk behandling og lægemidlerne inkluderet under intervention.

Hvis det er muligt, vil der blive udført en netværksmetaanalyse, hvor der vil blive udregnet estimater for alle indbyrdes sammenligninger mellem interventionerne og mod ingen behandling (fx via placebo), baseret på indirekte og direkte sammenligninger.

Alle interventioner vil også blive undersøgt i metaanalyser med direkte sammenligninger mod hinanden (direkte head to head metaanalyser) i det omfang, der er data for den pågældende sammenligning. Disse analyser vil fungere som sensitivitetsanalyser for en eventuel netværksmetaanalyse.

Vi vil herefter ligeledes se på de enkelte interventioner sammenlignet med ingen behandling (belyst ved placebo) i én samlet metaanalyse med subgruppeopdeling i forhold til de forskellige præparatgrupper.

Outcomes	Prioriteret skala og angivelse af MCID	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
<i>Alvorlige handlinger (SAE)</i>		<i>Inden for 4 uger</i>	<i>Kritisk</i>
<i>Angst- og urosymptomer</i>	<p>1) <i>Hamilton Rating scale for anxiety (HAM-A)</i></p> <p>2) <i>Beck Anxiety Inventory</i> <i>Andre fx. State Trait Anxiety Inventory (STAI)</i> <i>(selvrapportering)</i></p> <p><i>Vi vil få udarbejdet en rapport fra McMaster University, der beregner estimer for den mindste kliniske relevante forskel (MCID) på HAM-A</i></p>	<i>Inden for 4 uger</i>	<i>Kritisk</i>
<i>Funktion</i>	<p>1) <i>Skalaer bygget på semi-strukturerede interviews fx WHODAS 12-item.</i></p> <p>2) <i>Selvrapporteringsskalaer som Sheehan Disability Scale eller Social Adjustment</i></p>	<i>Inden for 4 uger</i>	<i>Kritisk</i>

	<p><i>Scale-Self report (SAS-SR)</i></p> <p>3) <i>Uspecifikke skalaer som fx GAS og GAF</i></p> <p><i>Vi vil få udarbejdet en rapport fra McMaster University, der beregner estimater for den mindste kliniske relevante forskel (MCID) på WHODAS 12-item.</i></p>		
Livskvalitet	<i>(målt med fx SF-36, SF-12 eller EuroQol-5 Domain)</i>	<i>Inden for 4 uger</i>	<i>vigtigt</i>
Selvordstanker/forsøg		<i>Inden for 1 år efter behandlingsstart af kortvarig behandling (op til 4 uger)</i>	<i>vigtig</i>
Afhængighed	<i>Fx beskrevet ved Seponeringssymptomer Craving Tolerans</i>	<i>Inden for 1/2 år efter behandlingsstart af kortvarig behandling (op til 4 uger)</i>	<i>vigtig</i>
Frakturer	<i>1)Frakturer 2)Fald</i>	<i>Inden for 4 uger</i>	<i>vigtig</i>
Vægtændring	<i>Rapportering af både vægtøgning og vægtreduktion</i>	<i>Inden for 4 uger</i>	<i>vigtigt</i>
Kardielle bivirkninger	<i>Herunder QTc forlængelse og arytmier</i>	<i>Inden for 4 uger</i>	<i>vigtigt</i>
Ekstrapyramidale bivirkninger		<i>Inden for 4 uger</i>	<i>vigtigt</i>
Søvnkvalitet	<i>Fx målt på komposit skala som Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) eller enkeltstående rapporter</i>	<i>Inden for 4 uger</i>	<i>vigtigt</i>

	<i>af fx indsovningsstid, antal opvågninger i løbet af natten, total søvntid.</i>		
Træthed i dagtiden		<i>Inden for 4 uger</i>	<i>vigtigt</i>
Svimmelhed		<i>Inden for 4 uger</i>	<i>vigtigt</i>

Ændringslog:

11.02.22 Ændringer for det kritiske outcome angst- og urosymptomer

McMaster University har per 4. februar 2022 udarbejdet en rapport vedr. MCID for HAM-A. Der er ikke identificeret primærstudier, der undersøger MCID for HAM-A. Arbejdsgruppen har derfor på arbejdsgruppemøde d. 10.02.22 besluttet at anvende SMD på 0.3 som den mindste klinisk relevante forskel. SMD på 0.3 vælges frem for 0.5 da vores PICO omhandler en population, hvor anden non-farmakologisk behandling er afprøvet eller overvejet og ikke skønnet relevant.

11.02.22 Ændringer for det kritiske outcome funktion

McMaster University har per 18. januar 2022 udarbejdet en rapport vedr. MCID for WHODAS-2. Der er identificeret et studie med 3 estimater for MCID for WHODAS-12. Rapporten fra McMaster konkluderer, at den optimale MCID for WHODAS-12 er en ændring på 5 point. Den rapporterede optimale MCID på 5 point er undersøgt i en population af kirurgiske patienter, der er i forøget risiko for komplikationer efter stor abdominal kirurgi. Det er usikkert om estimatet er gældende for andre populationer. Arbejdsgruppen har på arbejdsgruppemøde d. 10.02.22 derfor besluttet at anvende SMD på 0.3 som den mindste klinisk relevante forskel. SMD på 0.3 vælges frem for 0.5 da vores PICO omhandler en population hvor anden non-farmakologisk behandling er afprøvet eller overvejet og ikke skønnet relevant.

07.06.22 Ændringer for interventioner

Flere primærstudier identificeret fra systematiske oversigter af behandling af angstlidelser undersøgte pregabalin. Der blev udarbejdet parvise meta-analyser, som viste en effekt af pregabalin på det kritiske outcome angstsymptomer. Arbejdsgruppen besluttede derfor på arbejdsgruppemødet d. 07.06.22 at inkludere pregabalin i evidensgrundlaget for anbefalingen.

12.10.22 Ændring for det kritiske outcome alvorlige hændelser (SAE)

Outcomet var tidligere benævnt alvorlige bivirkninger, det ændres nu til alvorlige hændelser (SAE). Ændringen medfører ingen ændringer i definitionen af outcomet.