

DEN NATIONALE REKOMMANDATIONSLISTE

Farmakologisk behandling af angsttilstande

IRF



2020

Indhold

Indledning	3
Lægemidler til medicinsk behandlingskrævende angsttilstande som initieres i almen praksis	4
Læsevejledning	5
Generaliseret angst	7
Socialfobi	18
Panikangst med eller uden agorafobi	23
Andre/uspecificerede angsttilstande	30
Referencer	39
Relevante danske behandlingsvejledninger	41
Ændringslog	41
Forfattere	41
Juridiske forhold	41
Bilag 1: Fokuserede spørgsmål	41
Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag	49

Indledning

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) udarbejdes af Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen i samarbejde med en specialistgruppe under rådgivning af et eksternt Rådgivende Udvalg. NRL er beslutningsstøtte til valg eller fravalg af lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe eller til en specifik patientgruppe og skal ses i sammenhæng med relevante behandlingsvejledninger.

Dette baggrundsnotat omhandler lægemiddelbehandling, som varetages i almen praksis i behandling af medicinsk behandlingskrævende generaliseret angst^a, socialfobi^b, panikangst (m/u agorafobi)^c samt andre/uspecificerede angsttilstande^d hos voksne på 18 år eller derover.

Baggrundsnotatet omhandler selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI), buspiron, antihistaminet hydroxyzin, gabapentinoidet pregabalin samt benzodiazepiner (BZD).

Udarbejdelsen af NRL er baseret på fokuserede spørgsmål (bilag 1), en dokumenteret systematisk litteratursøgning (bilag 2) og gennemgang af evidens for lægemidternes med reference til fokuserede spørgsmål - effekt og udvalgte bivirkninger, kontraindikationer, interaktioner og med inddragelse af specialistgruppens kliniske erfaringer samt eventuelle andre forhold af betydning.

Rekommanderede lægemidler inden for den enkelte lægemiddelgruppe, i de anførte doser, betragtes som ligeværdige, og det vil her være muligt at foretage en prissammenligning^e. Et rekommanderet lægemiddel i én lægemiddelgruppe er ikke nødvendigvis ligeværdigt med et rekommanderet lægemiddel i en anden lægemiddelgruppe. Inden for de enkelte lægemiddelgrupper er lægemidler, som rekommanderes i særlige tilfælde eller ikke-rekommanderes ikke nødvendigvis ligeværdige valg.

Anbefalingerne fra NRL bør indgå i behandlingsvejledninger rettet mod almen praksis, såvel som i regionernes arbejde med basislister. Baggrundsnotatet vil blive opdateret løbende i takt med, at der kommer ny relevant viden om de omfattede lægemidler, eller der bliver markedsført nye lægemidler relevant for baggrundsnotatet. Den anvendte metode følger IRFs model for udarbejdelse af [NRL](#).

^a F41.1 i ICD-10

^b F40.1 i ICD-10

^c I ICD-10 refereres panikangst og agorafobi som selvstændige lidelser F41.0 henholdsvis F40.0. Den identificerede litteratur omfatter metaanalyse som inkluderer primærstudier om panikangst med og uden agorafobi

^d Fx akutte tilpasningsreaktioner, enkeltfobier, angst som ledsagefænomen, angst som led i anden psykisk lidelse, herunder depression, bipolar lidelse og primære psykotiske tilstande

^e Der er i udarbejdelsen af anbefalingerne ikke taget hensyn til pris eller tilskudsstatus

Lægemidler til medicinsk behandlingskrævende angsttilstande som initieres i almen praksis

Lægemidler som omtales i dette baggrundsnotat er godkendt til og fundet relevante til behandling af angsttilstande i almen praksis og omfatter selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI), serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI), buspiron, antihistaminet hydroxyzin, gabapentinoidet pregabalin samt benzodiazepiner (BZD).

Blandt SSRI er sertralin, escitalopram, citalopram og paroxetin omfattet af dette baggrundsnotat i forbindelse med behandling af de primære angstlidelser generaliseret angst, socialfobi samt panikangst med og uden agorafobi. SNRI-lægemidlerne duloxetin og venlafaxin anvendes ligeledes i behandlingen af primære angstlidelser. Anvendelsen af SSRI og SNRI følger Sundhedsstyrelsens "[Vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler](#)"⁽¹⁾.

Buspiron er godkendt til behandling af "angst og urotilstande", og buspiron vil blive gennemgået under afsnit om andre/uspecificerede angsttilstande.

Hydroxyzin har indikation "symptomatisk behandling af angst hos voksne, hvis der ikke er indikation for anden medicin" og det anbefales, at hydroxyzin anvendes kortvarigt^f. Hydroxyzin vil blive gennemgået under afsnit om andre/uspecificerede angsttilstande.

Pregabalin er godkendt til behandlingen af generaliseret angst⁽²⁾.

Baggrundsnotatet omfatter kortvarig behandling af angsttilstande med BZD, som forventes at kunne iværksættes i almen praksis og i henhold til Sundhedsstyrelsens "[Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler](#)". Kortvarig behandling med BZD kunne fx omfatte akutte tilpasningsreaktioner, enkeltfobier, angst som led i anden psykisk lidelse - herunder depression - og som supplement i opstartsfasen af behandling af primære angsttilstande med antidepressiva⁽³⁾. BZD vil blive gennemgået under afsnit om andre/uspecificerede angsttilstande og omhandler lægemidlerne alprazolam, bromazepam, clobazam, diazepam, lorazepam og oxazepam. Det er specialistgruppens vurdering, at chlordiazepoxid i Danmark hovedsageligt anvendes til abstinensbehandling ved alkoholmisbrug, og chlordiazepoxin er samtidig ikke klinisk relevant til kortvarig behandling af angsttilstande i almen praksis.

Behandling med BZD over 4 uger er ikke omfattet af baggrundsnotatet for farmakologisk behandling af angsttilstande i almen praksis. Til nogle patienter med primære angstlidelser, hvor det ikke har været muligt at opnå tilfredsstillende effekt med øvrige anxiolytiske lægemidler kan behandling med BZD evt. iværksættes/videreføres efter samråd med speciallæge i psykiatri. Forud for langtidsbehandling med BZD skal det sikres, at angstlidelsen ikke kan behandles på anden måde, herunder non-farmakologisk⁽³⁾.

^f Hydroxyzin bør anvendes i lavest mulig dosis, og i kortest mulig tid. Der henvises til produktresume for doseringsvejledning

Valgte doser knyttet til de enkelte lægemidler betragter specialistgruppen, som relevante vedligeholdelsesdoser. Der er for de enkelte stoffer desuden angivet det dosisinterval, som størstedelen af patienter i almen praksis med den pågældende angstlidelse vil kunne behandles med under hensyn til patientsikkerhed.

Lægemidler som omtales i baggrundsnotatet, lægemidlernes indikationer, sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis (mg) samt dosisinterval (mg) inden for hvilket behandlingen bør ske, er angivet i tabel 1.

Tabel 1. Lægemidler omfattet af baggrundsnotatet, lægemidlernes indikation, sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis (mg) samt dosisinterval (mg)

Lægemiddel/Indikation	Generaliseret angst	Socialfobi	Panikangst (m/u agorafobi)	Andre/uspecificerede angsttilstande
SSRI				
Citalopram			20 (20-40)	
Escitalopram	10 (10-20)	10 (5-20)	10 (10-20)	
Paroxetin	20 (20-50)	20 (20-50)	40 (40-60)	
Sertralin		50 (50-150)	50 (50-150)	
SNRI				
Duloxetin	60 (30-60)			
Venlafaxin	75 (75-225)	75*	75 (75-225)	
Azapironer				
Buspiron				30 (20-60)
Antihistaminer				
Hydroxyzin				10 (10-50)
Gabapentinoider				
Pregabalin	300 (150-600)			
Benzodiazepiner				
Alprazolam				0,5-2
Bromazepam				1,5-9
Clobazam				10-30
Diazepam				5-15
Lorazepam				1-3
Oxazepam				15-45

*Jævnfør produktresumé for venlafaxin, da er der ikke evidens for, at højere doser medfører en yderligere fordel. Til enkelte patienter, som ikke responderer på initialdosen på 75 mg daglig, kan det dog overvejes at øge dosis op til en maksimal dosis på 225 mg/dag. Dosis kan øges med et interval på 2 uger eller mere.

Læsevejledning

Baggrundsnotatet gennemgår generaliseret angst, socialfobi, panikangst (m/u agorafobi) samt andre/uspecificerede angsttilstande hver for sig.

For hver angstlidelse gennemgås evidens for de lægemidler, som er godkendt til behandling heraf. For hvert lægemiddel gennemgås evidens i henhold til opstillede fokuserede spørgsmål:

- Effekt udtrykt ved fx respons/ikke-respons (fx reduktion i angstsymptomer til 1 eller 2 på Clinical Global Impressions Scale (CGI) og/eller gennemsnitlig ændring/reduktion i angstsymptomer fra udgangsværdi til afslutning af akutbehandling fx på Hamiltons angstskala (HAM-A)
- Remission (fald til under en bestemt grænsesværhedsgrad som svarer til et minimum af angst)
- Ophør med behandling uanset årsag (accept)
- Tilbagefald (forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission)
- Seksuelle bivirkninger
- QTc-forlængelse[§]
- Farmakokinetiske forhold og herunder interaktioner
- Relevante kontraindikationer, forsigtighedsregler – fx ophør samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold

For hver lægemiddelgruppe afsluttes evidensgennemgangen med en sammenfatning og rekommandationer.

Estimater af dikotome behandlingsudfald – fx respons (ja/nej) – i sammenligning mellem lægemiddel og placebo eller to lægemidler over for hinanden udtrykkes ved odds ratio (OR) eller relativ risiko (RR). En statistisk signifikant OR eller RR > 1 er således ensbetydende med en højere forekomst og dermed højere sandsynlighed af et givent udfald knyttet til det førstnævnte lægemiddel i en sammenstilling mellem to lægemidler eller placebosammenstilling. En statistisk signifikant forskel er ikke nødvendigvis en klinisk relevant forskel. Hvor muligt omregnes OR, RR henholdsvis absolutte risikoforskel/differens/reduktion til NNT.

Den kontinuerte effektvariabel gennemsnitlig ændring i fx angstsymptomer fra udgangsværdi til afslutning af den akutte fase, rapporteres i dette baggrundsnotat som ”standardized mean difference (SMD)” eller ”mean difference”. SMD anvendes når afrapportering af et outcome/udfald sker ved brug af forskellige skalaer i de studier, som inkluderes i en metaanalyse. En negativ værdi af SMD eller mean difference indikerer, at det førstnævnte lægemiddel i en sammenligning med et andet lægemiddel eller ingen farmakologisk behandling vurderes at have større effekt end sidstnævnte.

En statistisk signifikant SMD for den kontinuerte effektvariabel fortolkes således, at den numeriske værdi SMD $\geq 0,20$ og $< 0,50$ svarer til en lille effekt og SMD $\geq 0,50$ og mindre en $0,8$ svarer til en moderat effekt. SMD $\geq 0,8$ svarer til en stor effekt⁽⁴⁾.

[§]Lægemidlers eventuelle QTc-forlængende effekt og potentielle fremkaldelse af ventrikulær arytmi (fx torsade de pointes) og i værste tilfælde hjertedød, kan være udfordrende at afdække ikke mindst grundet en generel lav forekomst. Hertil kommer at specifikke risikofaktorer kan fremme en QTc-forlængende effekt knyttet til et lægemiddel. ”The Thorough QT/QTc study” er et regulatorisk og myndighedsangivet studiedesign som anvendes til at belyse en potentiel QT-problematik ved et givent lægemiddel. I dette studiedesign gives et lægemiddel i varierende doser til raske personer og vurderes over for placebo, en aktiv komparator med kendt QTc-forlængende effekt fx moxifloxacin samt evt. en komparator uden QTc-forlængende effekt.

Mean difference fortolkes således, at statistisk signifikante numeriske forskelle på ≥ 2 på HAM-A betragtes som klinisk relevante^{(5)h}.

Estimater ekstraheres fra netværksmetaanalyser med angivelse af sandsynlighedsintervallet (credibility intervals) (CrI) samt fra metaanalyser med angivelse af konfidensintervaller (CI). Begge typer af intervaller kan læses som 95 % - sikkerhedsintervaller.

I gennemgangen af de enkelte lægemidler refereres visse lægemidler som "trafikfarlig medicin" og symboliseret ved Δ^i .

Ved evidensgennemgang af SSRI/SNRI i behandling af de primære angstlidelser vil evidens vedrørende seksuelle bivirkninger, QT-forlængelse, "farmakokinetiske forhold og herunder interaktioner" samt "relevante kontraindikationer, forsigtighedsregler samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold" blive præsenteret i fuld længde i afsnittet om generaliseret angst. I afsnit om socialfobi og panikangst refereres til gennemgangen under generaliseret angst hvad angår seksuelle bivirkninger, QT-forlængelse, "farmakokinetiske forhold og herunder interaktioner" samt "relevante kontraindikationer, forsigtighedsregler samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold".

Generaliseret angst

SSRI i behandling af generaliseret angst

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og dosisinterval
Escitalopram (tablet, smeltetablet, orale dråber)	10 mg (10 mg - 20 mg)
Paroxetin (tablet)	20 mg (20 mg – 40 mg)

Virkningsmekanisme

SSRI-lægemidler virker ved at hæmme genoptagelsen af serotonin fra den synaptiske spalte og ind i det præsynaptiske neuron gennem inhibering af serotonintransportøren.

Evidensgennemgang

Januar 2019⁽⁶⁾ blev der publiceret et systematisk review samt netværksmetaanalyse, som omfatter SSRI-lægemidler til behandling af generaliseret angst. Netværksmetaanalysen omfatter escitalopram og paroxetin. Netværksmetaanalysen anvendes til besvarelse af fokuserede spørgsmål omhandlende effekt samt ophør med behandling uanset årsag (accept).

Et systematisk review og netmetaanalyse fra 2011 anvendes til at belyse remission knyttet til escitalopram og paroxetin i behandlingen af generaliseret angst⁽⁷⁾.

^h En approksimation baseret på specifikke kriterier og forudsætninger præciseret i (5)

ⁱ <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/special/trafikfarlig-medicin>

Det har ikke været muligt at identificere systematiske review, som belyser forebyggelse af tilbagefald ved generaliseret angst af escitalopram henholdsvis paroxetin. En metaanalyse baseret på studier med beriget forsøgsdesign refereres i relation til forebyggelse af tilbagefald ved angstlidelser, hvor SSRI, SNRI og andre antidepressiva vurderes som samlet klasse⁽⁸⁾.

En netværksmetaanalyse vedrørende seksuel dysfunktion anvendes til besvarelse af det fokuserede spørgsmål om seksuelle bivirkninger, som et sammensat udfald. I denne netværksmetaanalyse vurderes SSRI-lægemidler over for hinanden og omfatter ikke placebosammenstillinger⁽⁹⁾. Endvidere refereres lægemidlernes produktresumeer.

SSRI-lægemidlers QTc-forlængende effekt gengives efter gældende produktinformationer (produktresumeer og godkendelsesrapporter) og herunder gengivelse af "The Thorough QT/QTc study". Endvidere refereres en metaanalyse⁽¹⁰⁾.

Afsnit om "Farmakokinetiske forhold og herunder interaktioner" samt "Relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold" baserer sig på lægemiddelstoffernes produktresumer suppleret med specialistgruppens kliniske erfaringer.

Effekt

I netværksmetaanalysen fra 2019⁽⁶⁾ blev effekt opgjort som gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline og opgjort på Hamiltons angstskala (HAM-A). Baseret på 13 studier og i alt 1.581 personer blev der fundet statistisk og klinisk relevant signifikant forskel mellem escitalopram og placebo (mean difference -2,45 [-3,27;-1,63]). Hvad angår paroxetin blev der ligeledes fundet statistisk og klinisk signifikant forskel i forhold til placebo (mean difference -2,29 [-3,11;-1,47]). Estimatet beror på 17 studier med i alt 1.862 personer. I sammenstillingen mellem escitalopram og paroxetin blev der ikke fundet statistisk endelige klinisk signifikant forskel (mean difference - 0,16 [-1,21;0,87])⁽⁶⁾.

Remission

I en netværksmetaanalyse fra 2011⁽⁷⁾ belyses remission defineret som en endelig HAM-A-score mindre end eller lig 7. Escitalopram såvel som paroxetin blev fundet statistisk signifikant bedre end placebo. De respektive estimer er; escitalopram (OR 2,94 [1,75;5,00]) og paroxetin (OR 2,22 [1,59;3,03]). Det er specialistgruppens vurdering samt kliniske erfaring, at både escitalopram og paroxetin er kliniske relevante lægemiddelstoffer i forhold til at opnå remission. I sammenstillingen mellem escitalopram og paroxetin blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel (OR 1,38 [0,59;3,3])⁽⁷⁾.

Forebyggelse af tilbagefald

Evidensgennemgangen af "forebyggelse af tilbagefald" beror på en metaanalyse⁽⁸⁾, hvor inkluderede studier er gennemført efter et beriget studiedesign (relapse prevention trials). Fællestræk ved denne type design er, at patienter initialt behandles med et antidepressivum i et åbent design. Patienter som opnår respons (i den akutte fase) randomiseres til placebo eller fortsat aktiv behandling i op til et år og tilbagefald i de to grupper sammenlignes. Resultaterne herfra kan således kun overføres til patienter, som initialt har responderet.

¹ Evidensgrundlaget i denne analyse er studier som omhandler unipolar depression

Endvidere har der været fremført kritik mod designet idet placebogruppen kan udtrappes af den igangværende aktive behandling uden hensyntagen til interindividuel variation i form af seponerings symptomer (for hurtig udtrækning/ eventuelt abrupt), som fejlagtigt kan tolkes som tilbagefald (og dermed en højere tilbagefaldsrate i placebogruppen).

I den omtalte metaanalyse⁽⁸⁾ indgår en metaanalyse baseret på 28 studier med i alt 5.233 inkluderede personer. 6 studier omhandler generaliseret angst, 4 socialfobi, 6 panikangst, 7 obsessiv-kompulsiv tvangslidelse (OCD) og 4 posttraumatisk stresslidelse (PTSD) og med en opfølgningstid på op til et år. Uden skelen til type af angst samt behandling med antidepressivt lægemiddel (SSRI, SNRI og andre), blev der fundet statistisk signifikant forskel mellem lægemiddelbehandling og placebo i forhold til at forebygge tilbagefald (OR 3,11 [2,48;3,89])⁽⁸⁾. I metaanalysen anføres, at tilbagefaldsraten for placebobehandlede samlet estimeres til 36,4% for alle angstlidelser. Dette svarer til NNT 5 i forhold til forebyggelse af tilbagefald blandt de patienter, som initialt har responderet uden specificering af angstlidelse og uanset type af antidepressivum. Det er specialistgruppens vurdering, at de to SSRI-lægemiddelstoffer begge kan have klinisk relevant forebyggende effekt på tilbagefald af generaliseret angst på de personer, som initialt responderer på behandlingen. Den anførte NNT skal tolkes med forbehold og i relation til den studiepopulation, som resultaterne beror på.

Ophør med behandling uanset årsag (accept)

I netværksmetaanalysen fra 2019⁽⁶⁾ blev ”ophør med behandling uanset årsag” opgjort som antal personer, som ikke gennemførte (frafaldt) det enkelte studie. Der blev ikke fundet forskel mellem escitalopram og placebo (OR 0,96 [0,79;1,16]). Derimod blev der fundet statistisk signifikant forskel mellem paroxetin og placebo, således at flere personer i behandling med paroxetin frafaldt behandlingen sammenholdt med de personer som modtog placebobehandling (OR 1,24 [1,03;1,50]). I sammenstillingen mellem escitalopram og paroxetin var der statistisk signifikant flere, som frafaldt behandling med escitalopram end paroxetin (OR 1,30 [1,00;1,67] (1 ikke inkluderet)).

Seksuelle bivirkninger^k

Produktresumer for escitalopram, citalopram, sertralin henholdsvis paroxetin anfører at seksuelle bivirkninger forekommer ved alle lægemidler.

En netværksmetaanalyse undersøger SSRI-lægemiddelstoffer over for hinanden med hensyn til seksuelle bivirkninger vurderet som ét samlet udfald⁽⁹⁾. Det refererede review angav ikke seksuelle bivirkninger i relation til placebobehandling. I vurderingen af sertralin blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem sertralin og henholdsvis; escitalopram (OR 0,79 [0,39;1,54]), citalopram (OR 0,96 [0,30;2,32]) og paroxetin (OR 0,68 [0,30;1,35]). Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem escitalopram vurderet overfor citalopram (OR 1,31 [0,41;3,15]) henholdsvis paroxetin (OR 0,79 [0,39;2,00]). Ligeledes blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem citalopram og paroxetin (OR 0,64 [0,24;2,44]). Det er specialistgruppens vurdering, at fundene ikke

^k Dette afsnit om seksuelle bivirkninger omfatter SSRI-lægemidler godkendt til behandling af primære angstlidelser og dækker dermed generaliseret angst, socialfobi samt panikangst med og uden agorafobi. I afsnit om socialfobi samt panikangst med og uden agorafobi vil der blive refereret til dette afsnit.

giver anledning til at rangordne de forskellige SSRI-lægemidler, som dermed opfattes som sidestillede i forhold til risiko for seksuelle bivirkninger.

QTc-forlængelse¹

Produktresumé for sertralin, escitalopram og citalopram anfører, at lægemidlerne hver især er blevet undersøgt i dobbeltblindede placebokontrollerede studier blandt raske (jævnfør fodnote "g" om "The Thorough QT/QTc study"). For alle stoffer anføres, at der blev fundet dosisafhængig QTc-forlængelse. Produktresumé for paroxetin omtaler ikke systematiske studier på raske personer som afdækker eventuelle QTc-problematikker.

En metaanalyse⁽¹⁰⁾ som adresserede QTc-forlængelse ved SSRI-lægemidler understøtter, at sertralin, escitalopram såvel som citalopram er associeret med dosisafhængig QTc-forlængelse. På grund af forskelle i dosering og studiedesign er det imidlertid ikke muligt at rangordne de enkelte lægemiddelstoffer.

Det er specialistgruppens opfattelse, at risikoen for QTc-forlængelse ved brug af SSRI-lægemidler ikke er tilstrækkeligt belyst. Hertil kommer en mulig additiv effekt ved kombination af SSRI med andre lægemidler med QTc-forlængende effekt eller ved tilstedeværelse af risikofaktorer fx ved hjertesygdom. Det er specialistgruppens vurdering, at citalopram, escitalopram, sertralin såvel som paroxetin er associeret med QTc-forlængende effekt.

Farmakokinetiske forhold og herunder interaktioner

Anvendelse af SSRI-lægemidler er forbundet med interaktioner knyttet til enzymer i det hepatiske cytokrom P450 (CYP) metaboliske system, hvor lægemidlerne enten er substrater for og/eller inhiberer et givent enzym. Paroxetin er en potent hæmmer af CYP2D6 og forsigtighed bør udvises ved brug af paroxetin og samtidig brug af lægemidler som omsættes i CYP2D6, idet hæmning af CYP2D6 kan give anledning til forhøjet plasmakoncentration af lægemidler, som omsættes gennem CYP2D6. Der henvises endvidere til lægemidlernes produktresumer.

Relevante kontraindikationer, forsigtighedsregler samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold

- For alle SSRI-lægemidler gælder at samtidig anvendelse af monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) er kontraindiceret grundet risiko for udvikling af serotonergt syndrom
- Forsigtighed bør udvises ved kombinationen af tramadol og SSRI-lægemidler, som hæmmer CYP2D6 og dermed omsætningen af tramadol til aktiv metabolit, i det uomdannede tramadol øger risikoen for serotonergt syndrom
- QTc;
 - citalopram og escitalopram er kontraindiceret hos patienter med kendt QT-intervalforlængelse eller medfødt langt QT-syndrom
 - sertralin og paroxetin; forsigtighed bør udvises ved anvendelse hos patienter med kendt QT-intervalforlængelse eller medfødt langt QT-syndrom

¹ Dette afsnit om QT-forlængelse omhandler SSRI-lægemidler godkendt til behandling af primære angstlidelser og dækker dermed generaliseret angst, socialfobi samt panikangst med og uden agorafobi. I afsnit om socialfobi samt panikangst med og uden agorafobi vil der blive refereret til dette afsnit.

- citalopram og escitalopram er kontraindiceret i kombination med lægemidler som er kendt for at forlænge QT-intervallet idet risikoen for QT-forlængelse forhøjes
- sertralin og paroxetin; forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse af lægemidler, der er kendt for at forlænge QT-intervallet idet risikoen for QT-forlængelse forhøjes
- Der er risiko for hyponatriæmi blandt ældre og ikke mindst i forbindelse med samtidig behandling med diuretika
- Opmærksomheden henledes på risiko for seponerings symptomer

Sammenfatning og rekommandationer vedrørende SSRI i behandling af generaliseret angst

Specialistgruppen vurderer på det foreliggende grundlag, at der er klinisk relevant effekt i behandlingen af generaliseret angst med escitalopram såvel som med paroxetin – primæreffekt såvel som remission. Begge lægemidler vurderes at have tilbagefaldsforebyggende effekt, blandt de patienter som initialt responderer på behandlingen. Anvendelse af begge lægemidler er forbundet med risiko for seksuelle bivirkninger, og specialistgruppen vurderer, at begge lægemidler kan være associeret med QTc-forlængelse. Specialistgruppen vurderer samtidig, at risikoen for forlænget QT-interval potentielt stiger ved øgning af dosis samt ved tilstedeværelse af risikofaktorer som hjertesygdom og samtidig brug af lægemidler med kendt QTc-forlængende effekt. Sundhedsstyrelsen anbefaler, at patientens kardiale risikoprofil vurderes inden start af behandling med SSRI-lægemidler samt at der foreligger et aktuelt EKG. Ved mistænkt eller påvist hjertesygdom anbefales behandlingen at foregå i samråd med en speciallæge i kardiologi. Denne anbefaling tager udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler⁽¹⁾ og en vurdering af, at alle SSRI-lægemidler kan medføre risiko for proarytmi. Det er specialistgruppens vurdering, at paroxetin i klinisk praksis giver anledning til flere interaktioner end escitalopram. Det er specialistgruppens samlede vurdering, at i behandlingen af generaliseret angst med godkendte SSRI, vil escitalopram være at foretrække fremfor paroxetin grundet færre interaktioner. Paroxetin bør forbeholdes de patienter, hvor behandling med escitalopram ikke er egnet.

SSRI		
Lægemiddel	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og dosisinterval	Kommentarer
Rekommanderet		
Escitalopram	10 mg (10 mg – 20 mg)	Risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Paroxetin	20 mg (20 mg – 40 mg)	Potentielle interaktioner samt risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval

SNRI i behandling af generaliseret angst

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og dosisinterval
Duloxetin	60 mg (30 mg – 60 mg)
Venlafaxin	75 mg (75 mg – 225 mg)

Virkningsmekanisme

SNRI-lægemidler virker gennem en dual-aktion-mekanisme. SNRI virker ved at hæmme genoptagelsen af serotonin samt noradrenalin fra den synaptiske spalte og ind i det præsynaptiske neuron gennem inhibering af serotonintransportøren henholdsvis noradrenalintransportøren.

Evidensgennemgang

En netværksmetaanalyse publiceret januar 2019⁽⁶⁾ omfatter duloxetin og venlafaxin til behandling af generaliseret angst. Netværksmetaanalysen anvendes til besvarelse af fokuserede spørgsmål omhandlende effekt samt ophør med behandling uanset årsag (accept).

Et systematisk review og metaanalyse fra 2011 anvendes til at belyse remission⁽⁷⁾.

Det har ikke været muligt at identificere litteratur, som belyser forebyggelse af tilbagefald ved generaliseret angst af duloxetin henholdsvis venlafaxin som enkeltstoffer. En metaanalyse refereres i relation til forebyggelse af tilbagefald ved angstlidelser, hvor SSRI, SNRI og andre antidepressiva vurderes som samlet klasse.⁽⁸⁾

Et systematisk review og netværksmetaanalyse vedrørende seksuel dysfunktion blev derudover identificeret ved den systematiske litteraturgennemgang⁽⁹⁾ (jævnfør fodnote "k"). Endvidere refereres lægemidlernes produktresumeeer.

SNRI-lægemidlers QTc-forlængende effekt gengives efter gældende produktinformationer (produktresumeeer og godkendelsesrapporter). Det har ikke været muligt at identificere metaanalyser, som anfører estimer for potentielt QTc-forlængelse ved anvendelse af venlafaxin henholdsvis duloxetin.

Afsnit om "Farmakokinetiske forhold og herunder interaktioner" samt "Relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold" baserer sig på lægemiddelstoffernes produktresumeeer og suppleret med specialistgruppens kliniske erfaringer.

Effekt

I netværksmetaanalysen fra 2019⁽⁶⁾ blev effekt opgjort som gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline og opgjort på Hamiltons angstskala (HAM-A). Baseret på 8 studier og 1.355 personer blev der fundet statistisk signifikant og klinisk relevant forskel mellem duloxetin og placebo – (mean difference -3,13 [-4,13; -2,13]). Der blev ligeledes fundet statistisk signifikant og klinisk relevant effekt mellem venlafaxin og placebobehandling. Baseret på 14 studier og 2.275 personer blev effekttestimatet (mean difference) opgjort til -2,69 [-3,50;-1,89]. Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i sammenligningen mellem duloxetin og venlafaxin (mean difference -0,44 [-1,64;0,76]).

Remission

I en metaanalyse fra 2011⁽⁷⁾ belyses remission defineret som en endelig HAM-A-score mindre end eller lig 7. Analyserne til at belyse remission tager afsæt i netværksmetaanalyser. Duloxetin såvel som venlafaxin blev fundet statistisk signifikant bedre end placebo. De respektive estimater er; duloxetin (OR 1,89 [1,54;2,13]) og venlafaxin (OR 2,22 [1,81;2,70]). I sammenstillingen mellem duloxetin og venlafaxin blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel (OR 0,83 [0,64;1,08])⁽⁷⁾. På det foreliggende grundlag samt med henvisning til specialistgruppens kliniske erfaring er det specialistgruppens vurdering at behandling med duloxetin såvel som venlafaxin kan føre til remission.

Forebyggelse af tilbagefald

Det har ikke været muligt at identificere litteratur, som belyser den forebyggende effekt af de enkelte lægemiddelstoffer duloxetin henholdsvis venlafaxin.

Evidensgennemgangen af "forebyggelse af tilbagefald" beror på en metaanalyse⁽⁸⁾, hvor inkluderede studier er gennemført efter et beriget studiedesign (relapse prevention trials). Fællestræk ved denne type design er, at patienter initialt behandles med et antidepressivum i et åbent design. Patienter som opnår respons (i den akutte fase) randomiseres til placebo eller fortsat aktiv behandling i op til et år og tilbagefald i de to grupper sammenlignes. Resultaterne herfra kan således kun overføres til patienter, som initialt har responderet. Endvidere har der været fremført kritik mod designet idet placebogruppen kan udtrappes af den igangværende aktive behandling uden hensyntagen til interindividuel variation i form af seponeringssymptomer (for hurtig udtræpning/ eventuelt abrupt), som fejlagtigt kan tolkes som tilbagefald (og dermed en højere tilbagefaldsrate i placebogruppen).

I den omtalte metaanalyse⁽⁸⁾ indgår en metaanalyse baseret på 28 studier med i alt 5.233 inkluderede personer. 6 studier omhandler generaliseret angst, 4 socialfobi, 6 panikangst, 7 obsessiv-kompulsiv tvangslidelse (OCD) og 4 posttraumatisk stresslidelse (PTSD) og med en opfølgningstid på op til et år. Uden skelen til type af angst samt behandling med antidepressivt lægemiddel (SSRI, SNRI og andre), blev der fundet statistisk signifikant forskel mellem lægemiddelbehandling og placebo i forhold til at forebygge tilbagefald (OR 3,11 [2,48;3,89])⁽⁸⁾. I metaanalysen anføres at tilbagefaldsraten for placebobehandlede samlet estimeres til 36,4% for alle angstlidelser. Dette svarer til NNT 5 i forhold til forebyggelse blandt de patienter, som initialt har responderet uden specificering af angstlidelse og uanset type af antidepressivum. Det er specialistgruppens vurdering, at duloxetin såvel som venlafaxin kan have klinisk relevant forebyggende effekt på tilbagefald af generaliseret angst på de personer som initialt responderer på behandlingen. Den anførte

NNT skal tolkes med forbehold og i henhold til den studiepopulation, som resultaterne beror på.

Ophør med behandling uanset årsag (accept)

I netværksmetaanalysen fra 2019⁽⁶⁾ blev ”ophør med behandling uanset årsag” opgjort som antal personer, som ikke gennemførte (frafaldt) de enkelte studier og udtrykt ved OR. Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i forhold til placebo-behandling for hverken duloxetin (OR 1,09 [0,89;1,32]) eller venlafaxin (OR 0,98 [0,83;1,16]). I sammenstillingen mellem duloxetin og venlafaxin blev der ligeledes ikke fundet statistisk signifikant forskel (OR 0,90 [0,68;1,15]).

Seksuelle bivirkninger

Produktresumer for duloxetin henholdsvis venlafaxin anfører at seksuelle bivirkninger forekommer ved begge lægemidler. Et systematisk review med netværksmetaanalyse fandt ingen statistisk signifikant forskel mellem venlafaxin og duloxetin (OR 0,65 [0,22;1,51])⁽⁹⁾. Det refererede review angav ikke seksuelle bivirkninger i relation til placebo-behandling.

QTc-forlængelse

Produktresumé for venlafaxin anfører, at QT-forlængelse knytter sig til anvendelsen af venlafaxin^m, idet QT-forlængelse står anført som sjælden forekommende bivirkning rapporteret efter markedsføring. Produktresumé for duloxetin anfører ikke QT-forlængelse som bivirkning endside opmærksomhedspunkt.

Farmakokinetiske forhold og herunder interaktioner

Anvendelse af SNRI-lægemidler kan være forbundet med interaktioner knyttet til enzymer i det hepatiske cytokrom P450 (CYP) metaboliske system, hvor lægemidlerne enten er substrater for og/eller inhiberer et givent enzym. Duloxetin hæmmer CYP2D6 og metaboliseres bl.a. af CYP1A2. Venlafaxin metaboliseres af CYP2D6 til aktive metabolitter og venlafaxin metaboliseres endvidere af CYP3A4.

Relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler

- For duloxetin såvel som venlafaxin gælder, at samtidig anvendelse af monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) er kontraindiceret grundet risiko for udvikling af serotonergt syndrom
- Forsigtighed ved kombinationen af duloxetin og tramadol i det uomdannet tramadol som følge af duloxetins hæmning af CYP2D6 øger risikoen for serotonergt syndrom
- Samtidig brug af lægemidler med kendt QT-forlængende effekt bør undgås ved brug af venlafaxin
- For duloxetin gælder, at dosis skal reduceres ved eGFR<30 og duloxetin er kontraindiceret ved nedsat leverfunktion
- For venlafaxin gælder, at dosis skal reduceres ved let nedsat nyrefunktion og forsigtighed skal udvises ved nedsat leverfunktion og med dosisreduktion
- Duloxetin henholdsvis venlafaxin må ikke opstartes i patienter med ukontrolleret hypertension

^m Der henvises til Sundhedsstyrelsens vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler med hensyn til QTc-forlængelse

- Risikoen for hyponatriæmi blandt ældre og ikke mindst i forbindelse med samtidig behandling med diuretika
- Opmærksomheden henledes på risiko for seponeringssymptomerⁿ

Sammenfatning og rekommandationer vedrørende SNRI i behandling af generaliseret angst

Specialistgruppen vurderer på det foreliggende grundlag, at der er klinisk relevant effekt af duloxetin såvel som venlafaxin i behandling af generaliseret angst hos voksne. Begge lægemidler vurderes endvidere at have tilbagefaldsforebyggende effekt blandt de patienter, som initialt responderer på behandlingen. Begge lægemiddelstoffer er forbundet med seksuelle bivirkninger. QTc-forlængelse er knyttet til venlafaxin og anvendelsen af venlafaxin skal ske under hensyntagen til eventuel kardiovaskulær problematik og øvrig lægemiddelanvendelse. Sundhedsstyrelsen anbefaler, at patientens kardiale risikoprofil vurderes inden start af behandling med venlafaxin samt at der foreligger et aktuelt EKG. Ved mistænkt eller påvist hjertesygdom anbefales behandlingen at foregå i samråd med en speciallæge i kardiologi. Denne anbefaling tager udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler⁽¹⁾ og en vurdering af, at venlafaxin kan medføre risiko for proarytmi. Begge lægemidler skal anvendes med forsigtighed ved nedsat lever- og/eller nyrefunktion – med eventuel dosisjustering. Duloxetin hæmmer CYP2D6 og kan potentielt give anledning til væsentlige interaktioner. Idet duloxetin imidlertid har færre seponeringssymptomer end venlafaxin er det dog specialistgruppens vurdering, at begge lægemidler bør være rekommanderede. Det er specialistgruppens samlede vurdering, at i behandlingen af generaliseret angst med godkendte SNRI er duloxetin og venlafaxin ligeværdige valg.

SNRI		
Lægemiddel	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og dosisinterval	Kommentarer
Rekommanderet		
Duloxetin	60 mg (30 mg – 60 mg)	Potentielle interaktioner samt forsigtighed ved nedsat nyrefunktion. Kontraindiceret ved nedsat leverfunktion
Venlafaxin	75 mg (75 mg – 225 mg)	Potentiel QTc-forlængelse samt forsigtighed og dosisreduktion ved nedsat lever- og/eller nyrefunktion

ⁿ I produktresumé for duloxetin såvel som venlafaxin står anført, at i kliniske studier, blev der for begge lægemiddelstoffer fundet højere forekomst af bivirkninger ved behandlingsophør blandt behandlede med aktivt lægemiddelstof sammenholdt med de patienter, som modtog placebobehandling

Gabapentinoider i behandling af generaliseret angst

Skema over vurderet lægemiddel

Lægemiddel	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og dosisinterval
Pregabalin	300 mg (150 mg - 600 mg)

Virkningsmekanisme

Pregabalin udøver sin anxiolytiske virkning gennem binding til $\alpha 2\delta$ -subunits på Ca^{2+} -kanaler i centralnervesystemet, hvorved frigivelse af glutamat, noradrenalin og henholdsvis substans-P hæmmes.

Evidensgennemgang

Netværksmetaanalysen fra januar 2019⁽⁶⁾ omfatter pregabalin til behandling af generaliseret angst. Netværksmetaanalysen anvendes til besvarelse af fokuserede spørgsmål omhandlende effekt samt ophør med behandling uanset årsag (accept).

Det har ikke været muligt gennem den systematiske litteratursøgning at identificere litteratur/systematiske review, som belyser remission, seksuelle bivirkninger samt QTc-forlængelse ved behandling af generaliseret med pregabalin.

I evidensgennemgangen refereres produktresumé for pregabalin i forbindelse med "Forebyggelse af tilbagefald", "Seksuelle bivirkninger", "Farmakokinetiske forhold og herunder interaktioner" og "Relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold". I gennemgangen af forebyggelse af tilbagefald refereres et firmasponsoreret studie⁽¹¹⁾.

Effekt

I netværksmetaanalysen fra 2019⁽⁶⁾ blev effekt opgjort som gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline og opgjort på Hamiltons angstskala (HAM-A). Baseret på 11 studier og 1.957 inkluderede personer blev pregabalin fundet statistisk signifikant samt klinisk relevant bedre sammenholdt overfor placebo (mean difference -2,79 [-3,69;-1,91]).

Remission

Det har ikke været muligt at identificere litteratur, som belyser remission ved pregabalin i behandling af generaliseret angst.

Forebyggelse af tilbagefald

Produktresumé for pregabalin anfører, at pregabalin er blevet undersøgt med henblik på at vurdere den forebyggende effekt af pregabalin på tilbagefald. I et firmasponsoreret open-label-studie blev patienter med generaliseret angst i mere end ét år behandlet med pregabalin 450 mg dagligt. Efter 8 ugers behandling blev respondere randomiseret til enten fortsat behandling med pregabalin (168 personer) eller placebobehandling (170 personer) i 24 uger. Der blev fundet statistisk signifikant forskel mellem de to grupper således at 42% af patienter behandlet med pregabalin efter 24 uger havde oplevet tilbagefald, mens 65% af placebobehandlede havde oplevet tilbagefald⁽¹¹⁾.

Ophør af behandling uanset årsag (accept)

I netværksmetaanalysen fra 2019⁽⁶⁾ blev ”ophør med behandling uanset årsag” opgjort som antal personer som ikke gennemførte (frafaldt) det enkelte studie. Der blev fundet statistisk signifikant forskel mellem pregabalin og placebo således at færre behandlet med pregabalin faldt fra sammenholdt med placebo – OR 0,80 [0,66;0,98]. Estimatet er baseret på 11 studier og 1.957 inkluderede patienter.

Seksuelle bivirkninger

Det har ikke været muligt at identificere litteratur, som belyser seksuelle bivirkninger ved pregabalin. Produktresumé anfører nedsat libido som almindelig bivirkning.

QTc-forlængelse

Det har ikke været muligt at identificere litteratur, som belyser QTc-forlængelse ved pregabalin. Produktresumé anfører QT-forlængelse, som en sjældent forekommende bivirkning.

Farmakokinetiske forhold og herunder interaktioner

Pregabalin udskilles i henhold til produktresumé hovedsageligt uomdannet via urin. Det anses for usandsynligt at pregabalin vil forårsage farmakokinetiske interaktioner.

Relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold

- Der er risiko for seponeringssymptomer
- Opmærksomheden henledes på dosering ved nedsat nyrefunktion (se produktresumé)
- Pregabalin er forbundet med et misbrugspotentiale, som dog synes størst blandt patienter med eksisterende misbrugsproblematikker
- Forsigtighed tilrådes ved bilkørsel og maskinbetjening (Δ)

Sammenfatning og rekommandationer vedrørende pregabalin i behandling af generaliseret angst

Specialistgruppen vurderer på det foreliggende grundlag, at pregabalin har en klinisk relevant effekt i behandling af generaliseret angst blandt voksne. Pregabalin vurderes at have forebyggende effekt på tilbagefald blandt patienter, som initialt har responderet på behandlingen, og færre i behandling med pregabalin stopper behandlingen vurderet i forhold til patienter i placebobehandling. Opmærksomheden skal henledes på risikoen for sedation, hvorfor der skal udvises forsigtighed ved bilkørsel og maskinbetjening. Sundhedsstyrelsen anbefaler endvidere, at lægen er opmærksom på risikoen for uhensigtsmæssig anvendelse hos visse patienter og konkret vurderer, om der i den enkelte behandlingssituation er behov for særlig opfølgning. Det er specialistgruppens samlede vurdering, at pregabalin rekommanderes til behandling af generaliseret angst.

Gabapentinoider		
Lægemiddel	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og dosisinterval	Kommentarer

Rekommanderet		
Pregabalin	300 mg (150 mg - 600 mg)	Forsigtighed tilrådes ved bilkørsel og maskinbetjening Dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion

Socialfobi

SSRI i behandling af socialfobi

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og dosisinterval
Escitalopram (tablet, smeltetablet, orale dråber)	10 mg (5 mg - 20 mg)
Paroxetin (tablet)	20 mg (20 mg – 50 mg)
Sertralin (tablet)	50 mg (50 mg -150 mg)

Virkningsmekanisme

SSRI-lægemidler virker bl.a. ved at hæmme genoptagelsen af serotonin fra den synaptiske spalte og ind i det præsynaptiske neuron gennem inhibering af serotonintransportøren.

Evidensgennemgang

Ved den systematiske litteratursøgning blev der identificeret et Cochrane-review fra 2017⁽¹²⁾ omhandlende farmakologisk behandling af socialfobi og vurderet i forhold til ingen farmakologisk behandling. Denne metaanalyse undersøger effekten af SSRI-lægemidler på klasseniveau og i forhold til ingen farmakologisk behandling. Metaanalyser fra dette review benyttes til besvarelse af SSRI som klasse i forhold til respons i den akutte fase (uge 16 med), ophør med behandling uanset årsag samt tilbagefald (forebyggelse af tilbagefald efter opnået remission).

Endvidere blev der identificeret et review og netværksmetaanalyse fra 2014⁽¹³⁾, som omhandler psykologiske såvel som farmakologiske interventioner i forhold til behandling af socialfobi. I dette review gennemføres netværksmetaanalyse af klasseeffekter samt effekt af specifikke SSRI opgjort på et kontinuert effektmål og vurderet i forhold til venteliste^o som fælles reference.

Der blev ved den systematiske litteratursøgning ikke fundet litteratur som belyser remission.

For øvrige outcome henvises til afsnit om generaliseret angst.

^o Patienter som er inkluderet i et studie som kontrolgruppe, men som ikke modtager nogen form for intervention

Effekt

I Cochrane-review fra 2017⁽¹²⁾ omhandlende farmakologisk behandling af socialfobi undersøges SSRI som klasse for respons i den akutte fase gennem Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I) eller på en tilsvarende skala. Som klasse blev SSRI vurderet at være statistisk signifikant bedre end placebo (RR 1,65 [1,48;1,85]). Estimatet er baseret på 24 studier, hvor 1.489 ud af 2.767 behandlet med SSRI responderede (54%), mens 2.217 blev behandlet med placebo, hvoraf 703 responderede (32%). Med en antaget placeboresponsrate på 32% estimeret på baggrund af de inkluderede studier - (703/2.217) svarer dette til NNT 5. I omtalte Cochrane-review sammenholdes de enkelte SSRI-lægemidler ikke over for hinanden, og lægemidlerne hver især vurderes ikke over for placebo.

I netværksmetaanalysen fra 2014⁽¹³⁾ blev sertralin, escitalopram og paroxetin alle fundet statistisk signifikant bedre end venteliste som reference for analyserne. De inkluderede studier i metaanalysen anvendte forskellige redskaber til effektvurdering, hvorfor effektestimater i netværksanalyserne blev omregnet til SMD. De fundne SMD-estimater er; sertralin -0,92 [-1,32;-0,61], og estimatet er baseret på tre inkluderede studier med 535 personer; escitalopram -0,88 [-1,20;-0,56], hvor 2 studier med 675 danner udgangspunkt for estimatet; paroxetin -0,99 [-1,26;-0,73] og dette estimat hidrører fra 12 studier med 1.449 inkluderede personer. I netværksmetaanalysen anføres, at lægemiddelstofferne har sammenlignelige effekter.

Remission

Der blev ikke fundet litteratur som belyser remission af SSRI i behandling af socialfobi.

Ophør med behandling uanset årsag (accept)

Baseret på 26 inkluderede studier blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem SSRI som klasse og placebo i forhold til frafald uden angivet årsag i den akutte fase⁽¹²⁾ – RR 1,01 [0,90;1,14]^p.

Der blev ikke fundet litteratur, som belyste frafald uden angivet årsag blandt individuelle SSRI-lægemidler.

Forebyggelse af tilbagefald

Tilbagefald belyses i Cochrane-review⁽¹²⁾ omhandlende farmakologisk behandling af socialfobi. 3 studier omhandlende sertralin er inkluderet i metaanalysen og to studier omhandlende paroxetin. Som klasse blev SSRI vurderet statistisk signifikant bedre end placebo i forhold til forebyggelse af tilbagefald. Risikoen for tilbagefald blev således reduceret med 66 % ved fortsat behandling med SSRI i forhold til placebo – (RR 0,34 [0,22;0,50]). Estimatet er baseret på 195 patienter som blev behandlet med SSRI, hvoraf 25 (13%) oplevede tilbagefald. Tilsvarende oplevede 77 (40%) placebobehandlede tilbagefald ud af 194 som modtog placebo. Der blev ikke fundet litteratur som belyste forebyggelse af tilbagefald blandt individuelle SSRI-lægemidler.

^p 2.915 personer modtog SSRI-behandling og 684 frafaldt, mens 2.293 modtog placebobehandling, hvoraf 565 faldt fra uden specificering af årsag

Seksuelle bivirkninger

Der henvises til afsnit om "seksuelle bivirkninger" under evidensgennemgangen for SSRI i behandlingen af generaliseret angst.

QTc-forlængelse

Der henvises til afsnit om "QTc-forlængelse" under evidensgennemgangen for SSRI i behandlingen af generaliseret angst.

Farmakokinetiske forhold og herunder interaktioner

Der henvises til afsnit om "farmako-kinetiske forhold og herunder interaktioner" under evidensgennemgangen for SSRI i behandlingen af generaliseret angst.

Relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold

Der henvises til afsnit om "relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold" under evidensgennemgangen for SSRI i behandlingen af generaliseret angst.

Sammenfatning og rekommandationer vedrørende SSRI-behandling af socialfobi

Escitalopram, sertralin og paroxetin vurderes alle at have klinisk relevant effekt i behandlingen af socialfobi. Vurderet som klasse har de tre lægemiddelstoffer forebyggende effekt på tilbagefald. Anvendelse af alle lægemidler er forbundet med risiko for seksuelle bivirkninger. Specialistgruppen vurderer samtidig, at risikoen for forlænget QT-interval potentielt stiger ved øgning af dosis samt ved tilstedeværelse af risikofaktorer som hjertesygdom og samtidig brug af lægemidler med kendt QTc-forlængende effekt. Sundhedsstyrelsen anbefaler derfor, at patientens kardiale risikoprofil vurderes inden start af behandling med SSRI-lægemidler samt at der foreligger et aktuelt EKG. Ved mistænkt eller påvist hjertesygdom anbefales behandlingen at foregå i samråd med en speciallæge i kardiologi. Denne anbefaling tager udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler⁽¹⁾ og en vurdering af, at alle SSRI-lægemidler kan medføre risiko for proarytmi. Det er specialistgruppens vurdering, at paroxetin i klinisk praksis giver anledning til flere interaktioner end escitalopram henholdsvis sertralin, hvorfor paroxetin kun anbefales i særlige tilfælde.

SSRI		
Lægemiddel	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og dosisinterval	Kommentarer
Rekommanderet		
Escitalopram	10 mg (5 mg – 20 mg)	Risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval
Sertralin	50 mg (50 mg – 150 mg)	Risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval
Rekommanderet i særlige tilfælde		

Paroxetin	20 mg (20 mg – 50 mg)	Potentielle interaktioner samt risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval
-----------	-----------------------	--

SNRI i behandling af socialfobi

Skema over vurderet lægemidler

Lægemiddel	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og dosisinterval
Venlafaxin (tablet/kapsel, depot tablet/kapsel)	75 mg*

* Jævnfør produktresumé for venlafaxin, da er der ikke evidens for, at højere doser medfører en yderligere fordel. Til enkelte patienter, som ikke responderer på initialdosen på 75 mg daglig, kan det dog overvejes at øge dosis op til en maksimal dosis på 225 mg/dag. Dosis kan forøges med et interval på 2 uger eller mere.

Virkningsmekanisme

SNRI-lægemidler virker gennem en dual-aktion-mekanisme. SNRI hæmmer genoptagelsen af serotonin samt noradrenalin fra den synaptiske spalte og ind i det præsynaptiske neuron gennem inhibering af serotonintransportøren henholdsvis noradrenalintransportøren.

Evidensgennemgang

Evidensgrundlaget for gennemgang af venlafaxin baserer sig på Cochrane-review fra 2017⁽¹²⁾ hvad angår effektvurdering i den akutte behandlingsfase samt ophør med behandling uanset årsag. Der blev i den systematiske litteratursøgning ikke fundet litteratur som belyser remission knyttet til anvendelsen af venlafaxin.

Det har ikke været muligt at identificere systematiske review som belyser forebyggelse af tilbagefald ved socialfobi med behandling med SNRI. En metaanalyse baseret på studier med beriget forsøgsdesign refereres i relation til forebyggelse af tilbagefald ved angstlidelser, hvor SSRI, SNRI og andre antidepressiva vurderes som samlet klasse⁽⁸⁾.

For øvrige outcome henvises til afsnit om generaliseret angst.

Effekt

I Cochrane-review fra 2017⁽¹²⁾ omhandlende farmakologisk af social angst undersøges venlafaxin for respons i den akutte fase gennem Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I) eller på en tilsvarende skala⁹. Baseret på 4 inkluderede studier blev der fundet statistisk signifikant forskel mellem venlafaxin og placebo (RR 1,59 [1,38;1,83]). Blandt 639 som modtog venlafaxin responderede 343 (54%), mens 178 (33%) responderede ud af 534 i placebobehandling. Dette svarer til NNT 5.

Remission

Der blev ikke fundet litteratur som belyser remission ved SNRI i behandling af socialfobi.

⁹ Ved inspektion af forest-plot blev en mulig fejl identificeret i ét af de 4 inkluderede studier. Ved konsultation af det primære studie blev fejlen bekræftet. Det angivne estimat er beregnet - Cochrane Review Manager 5,3, M-H-Random, 95%

Ophør med behandling uanset årsag (accept)

Baseret på 4 inkluderede studier blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem venlafaxin og ingen farmakologisk behandling i forhold til frafald uden angivet årsag i den akutte fase⁽¹²⁾ – RR 0,90 [0,76;1,07].

Forebyggelse af tilbagefald

Det har ikke været muligt at identificere litteratur som belyser den forebyggende effekt af venlafaxin.

Evidensgennemgangen af "forebyggelse af tilbagefald" beror på en metaanalyse⁽⁸⁾, hvor inkluderede studier er gennemført efter et beriget studiedesign (relapse prevention trials). Fællestræk ved denne type design er, at patienter initialt behandles med et antidepressivum i et åbent design. Patienter som opnår respons (i den akutte fase) randomiseres til placebo eller fortsat aktiv behandling i op til et år og tilbagefald i de to grupper sammenlignes. Resultaterne herfra kan således kun overføres til patienter, som initialt har responderet. Der været fremført kritik mod designet idet placebogruppen kan udtrappes af den igangværende aktive behandling uden hensyntagen til interindividuel variation i form af seponeringssymptomer (for hurtig udtræpning/ eventuelt abrupt), som fejlagtigt kan tolkes som tilbagefald (og dermed en højere tilbagefaldsrate i placebogruppen).

I den omtalte metaanalyse⁽⁸⁾ indgår en metaanalyse baseret på 28 studier med i alt 5.233 inkluderede personer. 6 studier omhandler generaliseret angst, 4 socialfobi, 6 panikangst, 7 obsessiv-kompulsiv tvangslidelse (OCD) og 4 posttraumatisk stresslidelse (PTSD) og med en opfølgningstid på op til et år. Uden skelen til type af angst samt behandling med antidepressivt lægemiddel (SSRI, SNRI og andre), blev der fundet statistisk signifikant forskel mellem lægemiddelbehandling og placebo i forhold til at forebygge tilbagefald (OR 3,11 [2,48;3,89])⁽⁸⁾. I metaanalysen anføres at tilbagefaldsrate for placebobehandlede samlet estimeres til 36,4% for alle angstlidelser. Dette svarer til NNT 5 i forhold til forebyggelse blandt de patienter som initialt har responderet uden specificering af angstlidelse og uanset type af antidepressivum. Det er specialistgruppens vurdering, at venlafaxin kan have klinisk relevant forebyggende effekt på tilbagefald af socialfobi på de personer som initialt responderer på behandlingen. Den anførte NNT skal tolkes med forbehold og i henhold til den studiepopulation, som resultaterne beror på.

Seksuelle bivirkninger

Der henvises til afsnit om "seksuelle bivirkninger" under evidensgennemgangen for SNRI i behandlingen af generaliseret angst.

QTc-forlængelse

Der henvises til afsnit om "QTc-forlængelse" under evidensgennemgangen for SNRI i behandlingen af generaliseret angst.

Farmakokinetiske forhold og herunder interaktioner

Der henvises til afsnit om "farmakokinetiske forhold og herunder interaktioner" under evidensgennemgangen for SNRI i behandlingen af generaliseret angst.

Relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold

Der henvises til afsnit om ”relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold” under evidensgennemgangen for SNRI i behandlingen af generaliseret angst.

Sammenfatning og rekommandationer vedrørende SNRI-behandling af socialfobi

Specialistgruppen vurderer på det foreliggende grundlag, at der er klinisk relevant effekt af venlafaxin i behandling af socialfobi hos voksne. Venlafaxin vurderes endvidere at have tilbagefaldsforebyggende effekt. Venlafaxin er forbundet med seksuelle bivirkninger. QTc-forlængelse er knyttet til venlafaxin og anvendelsen af venlafaxin skal ske under hensyntagen til eventuel kardiovaskulær problematik og øvrig lægemiddelanvendelse. Før opstart af behandling med venlafaxin anbefales det således, at patientens kardiale risikoprofil afklares ved optagelse af EKG, og der henvises til Sundhedsstyrelsen vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler⁽¹⁾. Venlafaxin skal anvendes med forsigtighed ved nedsat lever- og/eller nyrefunktion – med eventuel dosisjustering.

SNRI		
Lægemiddel	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og dosisinterval	Kommentarer
Rekommanderet		
Venlafaxin	75 mg	Potentiel QTc-forlængelse samt forsigtighed ved nedsat lever- og/eller nyrefunktion

* Jævnfør produktresumé for venlafaxin, da er der ikke evidens for, at højere doser medfører en yderligere fordel. Til enkelte patienter, som ikke responderer på initialdosen på 75 mg daglig, kan det dog overvejes at øge dosis op til en maksimal dosis på 225 mg/dag. Dosis kan forøges med et interval på 2 uger eller mere.

Panikangst med eller uden agorafobi

SSRI i behandling af panikangst med eller uden agorafobi

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og dosisinterval
Citalopram (tablet)	20 mg (20 mg – 40 mg)
Escitalopram (tablet, smeltetablet, orale dråber)	10 mg (10 mg - 20 mg)
Paroxetin (tablet)	40 mg (40 mg – 60 mg)
Sertralin (tablet)	50 mg (50 mg -100 mg)

Virkningsmekanisme

SSRI-lægemidler virker ved at hæmme genoptagelsen af serotonin fra den synaptiske spalte og ind i det præsynaptiske neuron gennem inhibering af serotonintransportøren.

Evidensgennemgang

I den systematiske litteratursøgning blev der identificeret et Cochrane-review fra 2018 omhandlende behandling af panikangst hos voksne med antidepressiva og herunder SSRI⁽¹⁴⁾. Dette review anvendes til besvarelse af fokuserede spørgsmål vedrørende effekt (respons/ikke-respons), remission samt ophør med behandling uanset årsag (accept).

Det har ikke været muligt at identificere systematiske review som belyser forebyggelse af tilbagefald ved panikangst af citalopram, escitalopram, paroxetin henholdsvis sertralin. En metaanalyse baseret på studier med beriget forsøgsdesign refereres i relation til forebyggelse af tilbagefald ved angstlidelser, hvor SSRI, SNRI og andre antidepressiva vurderes som samlet klasse⁽⁸⁾.

For øvrige outcome henvises til afsnit om generaliseret angst.

Effekt

I Cochrane-metaanalyse⁽¹⁴⁾ blev sertralin, citalopram, escitalopram og paroxetin undersøgt som klasse såvel som hver for sig i forhold til placebo og opgjort som ikke-respons. Ikke-respons blev defineret i henhold til de studier, som blev inkluderet i metaanalysen.

I det følgende præsenteres evidens for SSRI som klasse såvel som for de respektive SSRI. Der præsenteres evidens for ikke-respons i henhold til Cochrane-metaanalysen⁽¹⁴⁾. Hvor relevant udregnes efterfølgende NNT for respons^r.

Vurderet som klasse blev der på baggrund af 21 studier med samlet 4.000 inkluderede personer, og hvor kvaliteten af evidensen blev vurderet lav, fundet statistisk signifikant forskel mellem SSRI og placebo (RR 0,75 [0,67;0,84]). Blandt 2.432 behandlet med SSRI responderede 997 (41%) ikke, mens 854 (54%) placebobehandlede ikke responderede ud af 1.568, som modtog placebobehandling. NNT angives at være 8.

Baseret på et enkelt studie blev der fundet statistisk signifikant forskel mellem escitalopram og placebo (RR 0,84 [0,73;0,96]). 129 blev behandlet med escitalopram, hvoraf 90 (70%) var ikke-responsere og blandt 125 placebobehandlede, responderede 104 (83%) ikke. Den absolutte risikodifferens mellem escitalopram og placebo er således - 13% (70%-83%), hvilket svarer til NNT 8 for respons for escitalopram.

2 studier (ét signifikant og ét ikke-signifikant) blev inkluderet i analysen af citalopram og der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem citalopram og placebo (RR 0,82 [0,65;1,04]) i forhold til ikke-respons. 407 indgik i gruppen af citaloprambehandlede og 221 indgik i placebogruppen.

^r Dette sker ud fra den antagelse, at antal respondere er lig det total antal personer som indgår i en given metaanalyse (fx total antal som modtager aktiv behandling) fratrukket antal ikke-responsere. For statistisk signifikante ikke-responseestimer beregnes en absolut risikodifferens, hvis numeriske værdi udlægges som den absolutte difference i responsrate i sammenstillingen mellem lægemiddelbehandling og placebobehandling. På denne baggrund beregnes NNT referende til respons, som den reciproke værdi af den numeriske værdi af den absolutte risikodifferens for ikke-respons.

9 studier ligger til grund for analysen af paroxetin i forhold til placebo, hvor der blev fundet statistisk signifikant forskel i paroxetins favør (RR 0,70 [0,60;0,82]) i forhold til ikke-respons. 419 (32%) personer responderede ikke ud af 1.328 behandlet med paroxetin, mens 540 (47%) placebobehandlede ud af 1.141 ikke responderede. Den absolutte risikodifferens mellem paroxetin og placebo er således -15% (32%-47%), hvilket svarer til NNT 7.

I sammenstillingen mellem sertralin og placebo blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel i forhold til ikke-respons. 3 ikke-signifikante studier blev inkluderet i analysen (RR 0,87 [0,76;1,00], hvor 264 blev behandlet med sertralin og 206 modtog placebobehandling.

Der blev ikke fundet sammenstillinger lægemiddelstofferne imellem.

Remission

Remission blev i Cochrane-metaanalyse⁽¹⁴⁾ opgjort som "ikke-opnåelse af remission", og defineret i henhold til de studier som blev inkluderet i metaanalysen.

Et enkelt inkluderet studie i sammenstillingen mellem escitalopram og placebo fandt ingen statistisk signifikant forskel. Ligeledes blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem citalopram og placebo vurderet på et enkelt studie. Baseret på to inkluderede studier blev der fundet statistisk signifikant forskel mellem sertralin og placebo (RR 0,76 [0,61;0,95]). Blandt 220 behandlet med sertralin opnåede 95 (43%) ikke remission, mens 74 (57 %) placebobehandlede ud af 133 ikke opnåede remission. 6 studier indgik i vurderingen af paroxetin i forhold til placebo, hvor der blev fundet statistisk signifikant forskel (RR 0,82 [0,75;0,90]). 577 (49 %) ud af 1.180 behandlet med paroxetin opnåede ikke remission, mens 611 (59 %) placebobehandlede ud af 1.034 ikke opnåede remission.

Forebyggelse af tilbagefald

Det har ikke været muligt at identificere litteratur som belyser den forebyggende effekt af de enkelte lægemiddelstoffer escitalopram, citalopram, sertralin henholdsvis paroxetin.

Evidensgennemgangen af "forebyggelse af tilbagefald" beror på en metaanalyse⁽⁸⁾, hvor inkluderede studier er gennemført efter et beriget studiedesign (relapse prevention trials). Fællestræk ved denne type design er, at patienter initialt behandles med et antidepressivum i et åbent design. Patienter som opnår respons (i den akutte fase) randomiseres til placebo eller fortsat aktiv behandling i op til et år og tilbagefald i de to grupper sammenlignes. Resultaterne herfra kan således kun overføres til patienter som initialt har responderet. Der har været fremført kritik mod designet, idet placebogruppen kan udtrappes af den igangværende aktive behandling uden hensyntagen til interindividuel variation i form af seponeringssymptomer (for hurtig udtræning/ eventuelt abrupt), som fejlagtigt kan tolkes som tilbagefald (og dermed en højere tilbagefaldsrate i placebogruppen).

I den omtalte metaanalyse⁽⁸⁾ indgår en metaanalyse baseret på 28 studier med i alt 5.233 inkluderede personer. 6 studier omhandler generaliseret angst, 4 socialfobi, 6 panikangst, 7 obsessiv-kompulsiv tvangslidelse (OCD) og 4 posttraumatisk stresslidelse (PTSD) og med en opfølgningstid på op til et år. Uden skelen til type af angst samt behandling med antidepressivt lægemiddel (SSRI, SNRI og andre), blev der fundet statistisk signifikant forskel mellem lægemiddelbehandling og placebo i forhold til at forebygge tilbagefald (OR

3,11 [2,48;3,89]]⁽⁸⁾. I metaanalysen anføres at tilbagefaldsraten for placebobehandlede samlet estimeres til 36,4% for alle angstlidelser. Omregnet til NNT svarer dette til NNT 5 i forhold til forebyggelse blandt de patienter som initialt har responderet uden specificering af angstlidelse og uanset type af antidepressivum. Det er specialistgruppens kliniske erfaring og vurdering, at citalopram, escitalopram, paroxetin henholdsvis sertralin kan have klinisk relevant forebyggende effekt på tilbagefald af panikangst på de personer som initialt responderer på behandlingen. Den anførte NNT skal tolkes med forbehold og i henhold til den studiepopulation, som resultaterne beror på.

Ophør med behandling uanset årsag (accept)

Baseret på et enkelt studie inkluderet i Cochrane-review fra 2018⁽¹⁴⁾ blev der fundet statistisk signifikant forskel mellem escitalopram og placebo i forhold til ophør med behandling uanset årsag. Blandt 129 behandlet med escitalopram faldt 31 (24 %) fra, mens 47 (38 %) ud af 125 placebobehandlede faldt fra (RR 0,64 [0,44;0,94]). Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem placebo og citalopram (2 inkluderede studier), sertralin (4 inkluderede studier) henholdsvis paroxetin (9 inkluderede studier).

Seksuelle bivirkninger

Der henvises til afsnit om "seksuelle bivirkninger" under evidensgennemgangen for SSRI i behandlingen af generaliseret angst.

QTc-forlængelse

Der henvises til afsnit om "QTc-forlængelse" under evidensgennemgangen for SSRI i behandlingen af generaliseret angst.

Farmakokinetiske forhold og herunder interaktioner

Der henvises til afsnit om "farmakokinetiske forhold og herunder interaktioner" under evidensgennemgangen for SSRI i behandlingen af generaliseret angst.

Relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold

Der henvises til afsnit om "relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold" under evidensgennemgangen for SSRI i behandlingen af generaliseret angst.

Sammenfatning og rekommandationer vedrørende SSRI i behandlingen af panikangst m/u agorafobi

Vurderet som klasse har SSRI en gavnlig effekt i behandlingen af panikangst med eller uden agorafobi blandt voksne vurderet som respons. Evidensgrundlaget for citalopram, escitalopram og sertralin er begrænset grundet få studier og med få inkluderede patienter, og der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem citalopram henholdsvis sertralin i forhold til placebo opgjort som respons. Der blev fundet statistisk signifikant forskel mellem escitalopram henholdsvis paroxetin over for placebo i forhold til opnåelse af respons. Der blev ikke fundet sammenligninger lægemiddelstofferne imellem, hvorfor det ikke er muligt på baggrund af tilgængelig evidens at vurdere om der er klinisk relevant forskel mellem de enkelte lægemiddelstoffer i relation til respons. Det er imidlertid specialistgruppens kliniske erfaring, at lægemiddelstofferne udviser klasseeffekt, hvorfor escitalopram, citalopram, sertralin og paroxetin alle vurderes at have en klinisk relevant

effekt i behandling af panikangst med eller uden agorafobi blandt voksne i forhold til opnåelse af respons. Evidensgrundlaget i forhold til vurdering af remission er begrænset grundet få studier. Der blev fundet statistisk signifikant forskel mellem sertralin henholdsvis paroxetin og placebo. Det er specialistgruppens kliniske erfaring, at alle lægemiddelstofferne kan føre til remission. Lægemiddelstofferne vurderes endvidere alle at have forebyggende effekt i forhold til tilbagefald blandt de patienter, som forud har opnået remission. Ophør med behandling uanset årsag er dårligt belyst grundet et begrænset evidensgrundlag. Der blev fundet statistisk signifikant forskel mellem escitalopram således at færre i behandling med escitalopram ophørte med behandlingen i forhold til placebobehandlede. Der blev ikke fundet forskel mellem citalopram, sertralin og paroxetin sammenholdt med placebo. Det er specialistgruppen kliniske erfaring, at de fire lægemiddelstoffer har gavnlige effekter, som overstiger uønskede virkninger vurderet i forhold til ophør med behandling. Anvendelse af alle lægemidlerne er forbundet med risiko for seksuelle bivirkninger, og specialistgruppen vurderer, at lægemidlerne kan være associeret med QTc-forlængelse. Specialistgruppen vurderer samtidig, at risikoen for forlænget QT-interval potentielt stiger ved øgning af dosis samt ved tilstedeværelse af risikofaktorer som hjertesygdom og samtidig brug af lægemidler med kendt QTc-forlængende effekt. Sundhedsstyrelsen anbefaler derfor, at patientens kardiale risikoprofil vurderes inden start af behandling med SSRI-lægemidler samt at der foreligger et aktuelt EKG. Ved mistænkt eller påvist hjertesygdom anbefales behandlingen at foregå i samråd med en speciallæge i kardiologi. Denne anbefaling tager udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler⁽¹⁾ og en vurdering af, at alle SSRI-lægemidler kan medføre risiko for proarytmi. Det er specialistgruppens vurdering, at paroxetin i klinisk praksis giver anledning til flere interaktioner end escitalopram, citalopram henholdsvis sertralin.

SSRI		
Lægemiddel	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og dosisinterval	Kommentarer
Rekommanderet		
Citalopram	20 mg (20 mg – 40 mg)	Risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval
Escitalopram	10 mg (10 mg – 20 mg)	Risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval
Sertralin	50 mg (50 mg – 100 mg)	Risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Paroxetin	40 mg (40 mg – 60 mg)	Potentielle interaktioner samt risiko for dosisafhængig forlængelse af QT-interval

SNRI i behandling af panikangst med eller uden agorafobi

Skema over vurderet lægemiddel

Lægemiddel	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og dosisinterval
Venlafaxin	75 mg (75 mg-225 mg)

Virkningsmekanisme

SNRI-lægemidler virker gennem en dual-aktion-mekanisme. SNRI virker ved at hæmme genoptagelsen af serotonin samt noradrenalin fra den synaptiske spalte og ind i det præsynaptiske neuron gennem inhibering af serotonintransportøren henholdsvis noradrenalintransportøren.

Evidensgennemgang

I den systematiske litteratursøgning blev der identificeret et Cochrane-review fra 2018 omhandlende behandling af panikangst hos voksne med antidepressiva og herunder SNRI⁽¹⁴⁾. Dette review anvendes til besvarelse af fokuserede spørgsmål vedrørende effekt (respons/ikke-respons), remission, ophør med behandling uanset årsag (accept).

Det har ikke været muligt at identificere systematiske review som belyser forebyggelse af tilbagefald ved panikangst med behandling med SNRI. En metaanalyse baseret på studier med beriget forsøgsdesign refereres i relation til forebyggelse af tilbagefald ved angstlidelser, hvor SSRI, SNRI og andre antidepressiva vurderes som samlet klasse⁽⁸⁾.

For øvrige outcome henvises til afsnit om generaliseret angst.

Effekt

I en Cochrane-metaanalyse⁽¹⁴⁾ blev venlafaxin undersøgt i forhold til placebo og opgjort som ikke-responderere som primært effektmål. Ikke-respons blev defineret i henhold til de studier som blev inkluderet i metaanalysen og opgjort gennem forskellige responsskaler. Der blev fundet forskel mellem venlafaxin og placebo således at statistisk signifikant flere personer ikke responderede i placebobehandling sammenholdt med venlafaxinbehandlede (RR 0,66 [0,51;0,86]). Estimatet er baseret på 4 studier og 1.693 personer, hvor 1.020 modtog behandling med venlafaxin og 297 (29%) responderede ikke. 673 blev behandlet med placebo og 312 (46%) responderede ikke herpå, jævnfør evidensgennemgang for SSRI, da beregnes NNT til 6.

Remission

Opgjort som "ikke-opnåelse af remission" blev der fundet forskel mellem venlafaxin og placebo. Baseret på 4 studier og 1.693 personer, blev venlafaxin fundet statistisk signifikant bedre end placebo (RR 0,84 [0,74;0,94])⁽¹⁴⁾.

Forebyggelse af tilbagefald

Det har ikke været muligt at identificere litteratur som belyser den forebyggende effekt af venlafaxin i behandlingen af panikangst.

Evidensgennemgangen af "forebyggelse af tilbagefald" beror på en metaanalyse⁽⁸⁾, hvor inkluderede studier er gennemført efter et beriget studiedesign (relapse prevention trials).

Fællestræk ved denne type design er, at patienter initialt behandles med et antidepressivum i et åbent design. Patienter som opnår respons (i den akutte fase) randomiseres til placebo eller fortsat aktiv behandling i op til et år og tilbagefald i de to grupper sammenlignes. Resultaterne herfra kan således kun overføres til den population som initialt har responderet, hvilket vil være en subpopulation af den oprindelige inkluderede population. Der har været fremført kritik mod designet, idet placebogruppen kan udtrappes af den aktive behandling uden hensyntagen til interindividuel variation i form af seponeringssymptomer (for hurtig udtræning/ eventuelt abrupt), som fejlagtigt kan tolkes som tilbagefald (og dermed en højere tilbagefaldsrate i placebogruppen).

I den omtalte metaanalyse⁽⁸⁾ indgår en metaanalyse baseret på 28 studier med i alt 5.233 inkluderede personer. 6 studier omhandler generaliseret angst, 4 socialfobi, 6 panikangst, 7 obsessiv-kompulsiv tvangslidelse (OCD) og 4 posttraumatisk stresslidelse (PTSD) og med en opfølgningstid på op til et år. Uden skelen til type af angst samt behandling med antidepressivt lægemiddel (SSRI, SNRI og andre), blev der fundet statistisk signifikant forskel mellem lægemiddelbehandling og placebo i forhold til at forebygge tilbagefald (OR 3,11 [2,48;3,89])⁽⁸⁾. I metaanalysen anføres at tilbagefaldsraten for placebobehandlede samlet estimeres til 36,4% for alle angstlidelser. Dette svarer til NNT 5 i forhold til forebyggelse af tilbagefald for alle angstlidelser uden specificering og uanset type af antidepressivum. Det er specialistgruppens vurdering, at venlafaxin kan have klinisk relevant forebyggende effekt på tilbagefald af panikangst på de personer som initialt responderer på behandlingen. Den anførte NNT skal tolkes med forbehold og i henhold til den studiepopulation, som resultaterne beror på.

Ophør med behandling uanset årsag (accept)

Baseret på 4 studier og 1.693 personer, blev der ikke fundet forskel mellem venlafaxin og placebo i forhold til ophør med behandling uanset årsag (accept af behandling) – (RR 0,91 [0,66;1,24])⁽¹⁴⁾.

Seksuelle bivirkninger

Der henvises til afsnit om "seksuelle bivirkninger" under evidensgennemgangen for SNRI i behandlingen af generaliseret angst.

QTc-forlængelse

Der henvises til afsnit om "QTc-forlængelse" under evidensgennemgangen for SNRI i behandlingen af generaliseret angst.

Farmakokinetiske forhold og herunder interaktioner

Der henvises til afsnit om "farmako-kinetiske forhold og herunder interaktioner" under evidensgennemgangen for SNRI i behandlingen af generaliseret angst.

Relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold

Der henvises til afsnit om "relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler samt eventuelt patientrelevante forhold" under evidensgennemgangen for SNRI i behandlingen af generaliseret angst.

Sammenfatning og rekommandationer vedrørende SNRI-behandling af panikangst m/u agorafobi

På det foreliggende grundlag vurderer specialistgruppen, at der er klinisk relevant effekt af venlafaxin i behandling af panikangst med eller uden agorafobi blandt, såvel som at remission kan opnås med behandling med venlafaxin. Venlafaxin vurderes at have tilbagefaldsforebyggende effekt. Venlafaxin er forbundet med seksuelle bivirkninger. QTc-forlængelse er knyttet til venlafaxin og anvendelsen af venlafaxin skal ske under hensyntagen til eventuel kardiovaskulær problematik og øvrig lægemiddelanvendelse. Før opstart af behandling med venlafaxin anbefales det således, at patientens kardiale risikoprofil afklares ved optagelse af EKG. Venlafaxin skal anvendes med forsigtighed ved nedsat lever- og/eller nyrefunktion – med eventuel dosisjustering.

SNRI		
Lægemiddel	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og dosisinterval	Kommentarer
Rekommanderet		
Venlafaxin	75 mg (75 mg – 225 mg)	Potentiel QTc-forlængelse samt forsigtighed ved nedsat lever- og/eller nyrefunktion

Andre/uspecificerede angsttilstande

Azapironer i behandling af andre/uspecificerede angsttilstande

Skema over vurderet lægemiddel

Lægemiddel	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og dosisinterval
Buspiron	30 mg (20 mg – 60 mg)

Virkningsmekanisme

Buspiron binder sig præsynaptisk som en fuld agonist til 5HT_{1A}-receptorer og som en partiel agonist til 5HT_{1A}-receptorer postsynaptisk, hvilket øger syntesen og frigørelsen af serotonin.

Evidensgennemgang

Det har ikke været muligt at identificere litteratur, som specifikt adresserer anvendelse af buspiron til voksne i henhold til afgrænsningen ”andre/uspecificerede angsttilstande”.

I litteratursøgningen blev en netværksmetaanalyse fra januar 2019⁽⁶⁾ omfattende buspiron til behandling af generaliseret angst identificeret. Der vil blive ekstrapoleret fra netværksmetaanalysen, som anvendes til besvarelse af fokuserede spørgsmål omhandlende effekt samt ophør med behandling uanset årsag (accept).

Det har i den systematiske litteratursøgning ikke været muligt at identificere systematiske review som belyser remission, forebyggelse af tilbagefald, seksuelle bivirkninger samt QTc-forlængelse.

I gennemgangen af buspiron refereres produktresumé for buspiron i relation til "Farmakokinetiske forhold og herunder interaktioner" samt "Relevante kontraindikationer, forsigtighedsregler samt eventuelt patientrelevante forhold".

Effekt

I netværksmetaanalysen fra 2019⁽⁶⁾ blev effekt opgjort som gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline og opgjort på Hamiltons angstskala (HAM-A). Baseret på 6 inkluderede studier og 311 inkluderede personer blev der i netværksmetaanalysen fra januar 2019⁽⁶⁾ fundet statistisk signifikant og klinisk relevant forskel mellem buspiron og placebo – mean difference -2,37 [-3,83;-0,91].

Remission

Der blev ikke fundet litteratur/systematiske review som belyser remission ved buspiron, og produktresumé omtaler ikke remission.

Forebyggelse af tilbagefald

Der blev ikke fundet litteratur/systematiske review, som belyser forebyggelse af tilbagefald ved buspiron, og produktresumé omtaler ikke forebyggelse af tilbagefald.

Ophør af behandling uanset årsag (accept)

I netværksmetaanalysen fra 2019⁽⁶⁾ blev "ophør med behandling uanset årsag" opgjort som antal personer som ikke gennemførte (fracfaldt) det enkelte studie. I netværksmetaanalysen fra januar 2019⁽⁶⁾ blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem buspiron og placebo – OR 0,76 [0,47;1,25].

Seksuelle bivirkninger

Der blev ikke fundet litteratur/systematisk review, som belyser eventuelle seksuelle bivirkninger ved buspiron, og produktresumé anfører ikke seksuelle bivirkninger knyttet til anvendelsen af buspiron.

QTc-forlængelse

Der blev ikke fundet litteratur/systematiske review, som belyser QT-problematikker ved buspiron, og produktresumé omtaler ikke QTc-forlængelse knyttet til buspiron.

Farma-kokinetiske forhold og herunder interaktioner

Buspiron metaboliseres gennem CYP3A4. Buspiron har ingen inhiberende endsige inducerede effekt på CYP-enzymmer.

Relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler samt eventuelt patientrelevante forhold

- Buspiron er kontraindiceret ved kraftig nedsat nyre-og/eller leverfunktion, og forsigtighed skal udvises ved nedsat nyre-og/eller leverfunktion, og eventuelt skal dosis reduceres
- Den anxiolytiske effekt af buspiron er langsomt indsættende

Sammenfatning og rekommandationer vedrørende buspiron i behandling af andre/uspecificerede angsttilstande

Baseret på den foreliggende evidens, vurderer specialistgruppen, at buspiron har klinisk relevant effekt i behandlingen af andre/uspecificerede angsttilstande blandt voksne, og sammenholdt med placebo-behandling blev der ikke fundet forskel i forhold til ophør med behandling uanset årsag. Det foreliggende evidensgrundlag for vurdering af buspiron er imidlertid yderst begrænset, - kun 311 personer indgik i studier om effekt - og flere af de fremsatte "outcome" kunne ikke besvares. Det er specialistgruppens samlede vurdering, at det er usikkert, hvorledes den kliniske effekt af buspiron står i forhold til de øvrige undersøgte "outcome". Det er således usikkert, om den kliniske relevante effekt står mål med eventuelle uønskede virkninger i behandlingen af patienter med andre/uspecificerede angsttilstande.

Azapironer		
Lægemiddel	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og dosisinterval	Kommentarer
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Buspiron	30 mg (20 mg – 60 mg)	Evidensgrundlaget er begrænset. Den anxiolytiske effekt af buspiron er langsomt indsættende.

Antihistaminer behandling af andre/uspecificerede angsttilstande

Skema over vurderet lægemiddel

Lægemiddel	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og dosisinterval
Hydroxyzin	10 mg (10-50 mg)* – 100 mg

*Hydroxyzin bør anvendes i lavest mulig dosis, og i kortest mulig tid. Der henvises til produktresumé for doseringsvejledning

Virkningsmekanisme

Hydroxyzin er en H₁-receptor antagonist med anxiolytisk effekt.

Evidensgennemgang

Det har ikke været muligt at identificere litteratur, som specifikt adresserer anvendelse af hydroxyzin til voksne i henhold til afgrænsningen "andre/uspecificerede angsttilstande".

I den systematiske litteratursøgning blev den tidligere omtalte netværksmetaanalyse fra januar 2019⁽⁶⁾ identificeret og denne omfatter hydroxyzin til behandling af generaliseret angst, og hvor to studier indgår. I evidensgennemgangen vil der blive ekstrapoleret fra denne netværksmetaanalyse, som anvendes til besvarelse af fokuserede spørgsmål omhandlende effekt samt ophør med behandling uanset årsag (accept).

Det har i den systematiske litteratursøgning ikke været muligt at identificere litteratur/systematiske review, som belyser remission, forebyggelse af tilbagefald samt seksuelle bivirkninger.

QTc-forlængelse koblet til hydroxyzin belyses med henvisning til produktresumé for hydroxyzin.

I gennemgangen af hydroxyzin refereres endvidere produktresumé for hydroxyzin i relation til "Farmakokinetiske forhold og herunder interaktioner" samt "Relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler samt eventuelt patientrelevante forhold".

Effekt

I netværksmetaanalysen fra 2019⁽⁶⁾ blev effekt opgjort som gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline og opgjort på Hamiltons angstsкала (HAM-A). Baseret på 2 studier og 187 inkluderede personer blev der fundet statistisk signifikant og klinisk relevant forskel mellem hydroxyzin og placebo – mean difference -3,00 [-5,03; -0,96].

Remission

Der blev ikke fundet litteratur som belyser remission ved hydroxyzin og produktresumé omtaler ikke remission.

Forebyggelse af tilbagefald

Der blev ikke fundet litteratur som belyser forebyggelse af tilbagefald ved hydroxyzin og produktresumé omtaler ikke forebyggelse af tilbagefald.

Ophør af behandling uanset årsag (accept)

I netværksmetaanalysen fra 2019⁽⁶⁾ blev "ophør med behandling uanset årsag" opgjort som antal personer, som ikke gennemførte (frafaldt) det enkelte studie. I netværksmetaanalysen fra januar 2019⁽⁶⁾ blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel mellem hydroxyzin og placebo – OR 0,97 [0,55;1,68].

Seksuelle bivirkninger

Der blev ikke fundet litteratur som belyser eventuelle seksuelle bivirkninger ved hydroxyzin og produktresumé anfører ikke seksuelle bivirkninger knyttet til anvendelsen af hydroxyzin.

QTc-forlængelse

Produktresumé for hydroxyzin anfører, at hydroxyzin er associeret med forlænget QT-interval baseret på rapporter efter markedsføring. I henhold til produktresumé for hydroxyzin, er hydroxyzin kontraindiceret under visse forhold – se afsnit om "Relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold".

Sundhedsstyrelsen anbefaler at den kardiale risikoprofil afklares ved optagelse af aktuelt EKG forud for opstart af hydroxyzin.

Farmakokinetiske forhold og herunder interaktioner

Hydroxyzin hæmmer CYP2D6 og kan i høje doser forårsage interaktioner med CYP2D6-substrater. Den kliniske relevans heraf er imidlertid uklar.

Relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold

- Hydroxyzin er kontraindiceret ved;
 - samtidig brug af lægemidler som forlænger QT-intervallet og/eller inducerer torsades de pointes
 - kendt QT-intervalforlængelse, medfødt langt QT-syndrom, kendt hjertesygdom samt risikofaktorer/disponering for hjertearytmi
- Forsigtighed bør udvises ved nedsat nyre- og/eller leverfunktion
- Hydroxyzin har kraftig antikolinerg effekt
- Hydroxyzin anbefales ikke til ældre
- Forsigtighed tilrådes ved bilkørsel og maskinbetjening (Δ)

Sammenfatning og rekommandationer vedrørende hydroxyzin i behandling af generaliseret angst

Specialistgruppen vurderer, at hydroxyzin har klinisk relevant effekt i behandling af andre/uspecificerede angsttilstande blandt voksne. Det foreliggende evidensgrundlag for vurdering af hydroxyzin er dog stærkt begrænset, idet grundlaget udgøres af metanalyse af 2 inkluderede studier med i alt 187 patienter. Flere af de opstillede "outcome" kan ikke besvares. Hydroxyzin kan forårsage interaktioner med lægemidler, som metaboliseres af CYP2D6, er associeret med QTc-forlængelse og er kontraindiceret ved visse specifikke risikoforhold. Hydroxyzin har kraftig antikolinerg effekt og hydroxyzin har sederende effekt. Før opstart af behandling med hydroxyzin anbefales det, at patientens kardiale risikoprofil afklares ved optagelse af aktuelt EKG, med henvisning til den mulige QTc-forlængende effekt - jævnfør afsnit om QTc. Det er specialistgruppens samlede vurdering, at det er usikkert, hvorledes den kliniske effekt af hydroxyzin står i forhold til de øvrige undersøgte "outcome". Det er således usikkert, om den kliniske relevante effekt står mål med eventuelle uønskede virkninger i behandlingen af patienter med andre/uspecificerede angsttilstande, hvorfor anvendelsen af hydroxyzin bør forbeholdes særlige tilfælde.

Antihistaminer		
Lægemiddel	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og dosisinterval	Kommentarer
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Hydroxyzin	10 mg (10-50 mg) – 100 mg	I henhold til produktresumé bør hydroxyzin anvendes i lavest mulig dosis, og i kortest mulig tid. Opmærksomheden henledes på potentiel QTc-forlængelse. Der henvises til produktresumé for doseringsvejledning

Benzodiazepiner til kortvarig behandling af andre/uspecificerede angsttilstande

Vurderede lægemidler

Lægemiddel	Sædvanlig daglig dosis ⁽³⁾
Alprazolam	0,5 mg – 2 mg fordelt på op til 4 daglige doser
Bromazepam	1,5 mg – 9 mg fordelt på op til 3 daglige doser
Clobazam	10 mg – 30 mg fordelt på op til 3 daglige doser
Diazepam	5 mg – 15 mg fordelt på op til 3 daglige doser
Lorazepam	1 mg – 3 mg fordelt på flere daglige doser
Oxazepam	15 mg – 45 mg fordelt på op til 3 daglige doser

Virkningsmekanisme

BZD udøver deres virkning gennem binding til specifikke benzodiazepinreceptorer i hjernen lokaliseret til GABA-A-receptorer.

Evidensgennemgang

Det har ikke været muligt at identificere litteratur, som specifikt adresserer kortvarig anvendelse af BZD til voksne i henhold til afgrænsningen ”andre/uspecificerede angsttilstande”. Ekstrapolering fra identificerede studier i relation til generaliseret angst⁽⁶⁾, produktresumeeer samt udbredt klinisk erfaring vil udgøre rekommandationsgrundlaget.

Effekt

Alle BZD udøver deres effekt ved at potensere det GABA´erge system. For alle BZD gælder, at en klinisk relevant virkning indsætter kort efter indtagelse, dog med variation mellem de enkelte stoffer. De enkelte benzodiazepinpræparater adskiller sig fra hinanden ved forskellige farmakokinetiske forhold med betydning for valg af lægemiddel. Der er forskelle i fedtopløselighed og metabolisme og herunder halveringstid ($T_{1/2}$), hvilket afspejler sig i klinisk relevante forskelle vedrørende tid til effekt, virkningsvarighed og afhængighedspotentiale – jævnfør afsnit om ”Farmakokinetiske forhold og herunder interaktioner”.

I en netværksmetaanalyse fra 2019⁽⁶⁾ blev effekt af BZD som klasse i relation til generaliseret angst opgjort som gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline og opgjort på Hamiltons angstskaala (HAM-A). Basereret på 15 studier og 1.019 inkluderede personer blev der fundet statistisk signifikant forskel mellem BZD og placebo – mean difference -2,29 [-3,19; -1,39].

Remission

Ikke belyst

Forebyggelse af tilbagefald

Ikke belyst

Ophør med behandling uanset årsag (accept)

I netværksmetaanalysen fra 2019⁽⁶⁾ blev ”ophør med behandling uanset årsag” opgjort som antal personer, som ikke gennemførte (frafaldt) det enkelte studie. I netværksmetaanalysen blev der fundet statistisk signifikant forskel mellem BZD som klasse og placebo, således at flere i behandling med BZD ophørte med behandling end placebobehandlede – OR 1,43 [1,12;1,86].

Seksuelle bivirkninger

Produktresumé for alprazolam anfører øget eller nedsat libido som almindelig forekommende bivirkning. Produktresumé for bromazepam anfører ændring af libido som sjælden forekommende bivirkning. Produktresumé for chlordiazepoxid anfører nedsat libido og impotens som ikke-almindelige forekommende bivirkninger. Produktresumé for clobazam anfører nedsat libido som almindelig forekommende bivirkning. Produktresumé for diazepam anfører at, øget eller nedsat libido kan forekomme. Produktresumé for lorazepam anfører, at seksuelle bivirkninger ikke forekommer i almindelighed. Produktresumé for oxazepam anfører øget eller nedsat libido som ikke-almindelig forekommende bivirkning.

QTc-forlængelse

Produktresumé for alprazolam, bromazepam, chlordiazepoxid, clobazam, diazepam, lorazepam henholdsvis oxazepam omtaler ikke QTc-forlængelse.

Farmakokinetiske forhold og herunder interaktioner⁽¹⁵⁾

Lægemiddel	Ækvipotent dosisinterval (mg)	Tid til maksimal plasmakoncentration T_{max} i timer efter oral indgift	Tid til effekt (Indsættende virkning)	Halveringstid $T_{1/2}$ i timer inklusiv eventuelle aktive metabolitter
Alprazolam	0,5-2	1,5	Hurtig	12
Bromazepam	1,5-9	1,5	Hurtig	15
Clobazam	10-30	2	Hurtig	40
Diazepam	5-15	1	Hurtig	72
Lorazepam (-OH)	1-3	2	Hurtig	12
Oxazepam (-OH)	15-45	2	Intermediær	10

Relevante kontraindikationer og forsigtighedsregler samt eventuelt patientrelevante forhold

- Risikoen for afhængighed, som øges ved længerevarende brug og ved anvendelse af høje doser
- Tolerans og afhængighed kan udvikles efter 3-4 ugers behandling, dog med betydelig interindividuel variation
- Risiko for sedation og følger heraf (△)
- Behandling med alprazolam, bromazepam, chlordiazepoxid, clobazam, diazepam og lorazepam er i udgangspunktet uforenelig med kørsel⁽¹⁶⁾
- Bromazepam, clobazam og diazepam er kontraindiceret ved svært nedsat leverfunktion, og forsigtighed og dosisreduktion ved nedsat leverfunktion gældende for alprazolam, clobazam, lorazepam og oxazepam
- Forsigtighed og dosisreduktion ved behandling af ældre
- Forsigtighed og dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion gældende for alprazolam, clobazam, lorazepam, oxazepam
- Forsigtighed ved samtidig anvendelse af opioider grundet øget risiko for sedation og respirationsdepression
- Alkohol bør undgås
- Seponering bør ske ved gradvis nedtrapning for at undgå abstinenssymptomer

Sammenfatning og rekommandationer vedrørende kortvarig behandling af andre/uspecificerede angsttilstande med BZD.

Specialistgruppen vurderer, at de 7 BZD alprazolam, bromazepam, clobazam, diazepam, lorazepam og oxazepam alle har klinisk relevant anxiolytisk effekt vurderet som respons-jævnfør den refererede netværksmetaanalyse omhandlende BZD i behandlingen af generaliseret angst. Den anxiolytiske effekt indsætter erfaringsmæssigt hurtigt efter indtagelse af terapeutisk dosis. Flere patienter i behandling med BZD frafaldt behandlingen sammenholdt med placebobehandlede. Produktresuméer for de respektive lægemiddelstoffer omtaler ikke QTc-forlængelse. Der er risiko for sedation, afhængighed og tolerans ved anvendelse af BZD. Med undtagelse af oxazepam er lægemiddelstofferne ikke forenelig med kørsel. Seponering af BZD kan vanskeliggøres af ophørssymptomer. Oxazepam har langsommere indsættende virkning end alprazolam, bromazepam, clobazam, diazepam og lorazepam, som har hurtigindsættende virkning med dertil større risiko for afhængighed. Ud fra et forsigtighedsprincip er det specialistgruppens vurdering, at der i almen praksis i almindelighed ikke er behov for at iværksætte behandling med hurtigvirkende BZD.

Med henvisning til risikoen for sedation, afhængighed og tolerans ved anvendelse af BZD rekommanderes oxazepam i særlige tilfælde og alprazolam, bromazepam, clobazam, diazepam og lorazepam rekommanderes ikke. I valg af lægemiddel i det konkrete tilfælde gælder, at de enkelte BZD adskiller sig fra hinanden, hvorfor særegenskaber ved det enkelte lægemiddelstof vil være afgørende herunder hensyntagen til halveringstid.

Benzodiazepiner til kortvarig behandling af andre/uspecificerede angsttilstande⁽³⁾		
Lægemiddel	Sædvanlig daglig dosis	Kommentarer
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Oxazepam	15 mg – 45 mg fordelt på 1-3 daglige	<ul style="list-style-type: none"> • Langsommere/intermediær indsættende effekt • Kort halveringstid
Ikke rekommanderet		
Alprazolam	0,5 mg – 2 mg fordelt på 3 daglige doser	<ul style="list-style-type: none"> • Hurtig indsættende effekt • Kort halveringstid • Ikke forenelig med kørsel • Større risiko for afhængighed i forhold til rekommanderet i særlige tilfælde
Bromazepam	1,5 mg – 9 mg fordelt på op til 3 daglige doser	<ul style="list-style-type: none"> • Hurtig indsættende effekt • Kort halveringstid • Ikke forenelig med kørsel • Større risiko for afhængighed i forhold til rekommanderet i særlige tilfælde
Clobazam	10 mg – 30 mg fordelt på op til 3 daglige doser	<ul style="list-style-type: none"> • Hurtig indsættende effekt • Intermediær halveringstid • Ikke forenelig med kørsel • Større risiko for afhængighed i forhold til rekommanderet i særlige tilfælde
Diazepam	5 mg – 15 mg fordelt på 3 daglige doser	<ul style="list-style-type: none"> • Hurtig indsættende effekt • Lang halveringstid • Ophobning/akkumulation • Ikke forenelig med kørsel • Større risiko for afhængighed i forhold til rekommanderet i særlige tilfælde
Lorazepam	1 mg – 3 mg fordelt på flere daglige doser	<ul style="list-style-type: none"> • Hurtig indsættende effekt • Kort halveringstid • Ikke forenelig med kørsel • Større risiko for afhængighed i forhold til rekommanderet i særlige tilfælde

Referencer

- (1) Sundhedsstyrelsen. Vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler. 2014;VEJ nr 9899 af 11/11/2014.
- (2) Baldwin DS., Anderson IM., Nutt DJ., Allgulander C., Bandelow B., den BJ, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014;28(5):403-39.
- (3) Sundhedsstyrelsen. Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler. 2018;VEJ nr 9166 af 19/03.
- (4) Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
- (5) Nutt D, Allgulander C, Lecrubier Y, Peters T, Wittchen HU. Establishing non-inferiority in treatment trials in psychiatry - guidelines from an Expert Consensus Meeting. *J Psychopharmacol* 2008;22(4):409-416.
- (6) 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 Feb 23;393(10173):768-777 2019(1474-547).
- (7) Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d1199.
- (8) Batelaan NM., Bosman RC., Muntingh A., Scholten WD., Huijbregts KM., van BA. Risk of relapse after antidepressant discontinuation in anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, and post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis of relapse prevention trials. *BMJ (Clinical research ed)* 2017;358:j3927.
- (9) Reichenpfer U, Gartlehner G, Morgan LC, Greenblatt A, Nussbaumer B, Hansen RA, et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antidepressants in patients with major depressive disorder: results from a systematic review with network meta-analysis. *Drug Saf* 2014;37(1):19-31.
- (10) Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, Januzzi JL, Ruskin JN, Noseworthy PA, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry* 2014;75(5):e441-9.
- (11) Feltner D, Wittchen HU, Kavoussi R, Brock J, Baldinetti F, Pande AC. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23(1):18-28.
- (12) Williams T., Hattingh CJ., Kariuki CM., Tromp SA., van BA, Ipser JC., et al. Pharmacotherapy for social anxiety disorder (SAnD). The Cochrane database of systematic reviews 2017;10:CD001206.
- (13) Mayo-Wilson E., Dias S., Mavranzouli I., Kew K., Clark DM., Ades AE., et al. Psychological and pharmacological interventions for social anxiety disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* 2014;1(5):368-76.

- (14) Bighelli I., Castellazzi M., Cipriani A., Girlanda F., Guaiana G., Koesters M., et al. Antidepressants versus placebo for panic disorder in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2018;4:CD010676.
- (15) Altamura AC, Moliterno D, Paletta S, Maffini M, Mauri MC, Bareggi S. Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9(4):423-40.
- (16) Styrelsen for Patientsikkerhed. Vejledning om helbredskrav til kørekort. 2017(VEJ nr 9693 af 31/07/2017).

Relevante danske behandlingsvejledninger

Ændringslog

Dato	Version	Kommentar
[14. 07 2020]	Høringsversion	3-4 ugers offentlig høring
[30. 09 2020]	Version 1.0	Publicering Tilrettet ud fra indkomne høringssvar
[xx. xx 201x]	Version 1.1	Evt. beskrivelse af ændring

Forfattere

Udarbejdet af IRF med deltagelse af følgende eksterne specialister:

- Lone Baandrup, Dansk Psykiatrisk Selskab
- Martin Balslev Jørgensen, Dansk Psykiatrisk Selskab
- Rasmus W. Licht, Dansk Psykiatrisk Selskab (udtrådt september 2019)
- Gesche Jürgens, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
- Annette Sofie Davidsen, Dansk Selskab for Almen Medicin (udtrådt september 2019)
- Nina Åslund, Dansk Selskab for Almen Medicin

Habilitetserklæringer kan findes [her](#).

Juridiske forhold

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL), udarbejdet af IRF i Sundhedsstyrelsen, kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om præparatvalg inden for en velafgrænset lægemiddelgruppe i specifikke kliniske situationer. NRL klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at relevante fagpersoner anbefales at følge anbefalingerne. NRL er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for lægemiddelvalg. I visse tilfælde kan et lægemiddel, som enten er ”rekommanderet i særlige tilfælde” eller ”ikke rekommanderet” være at foretrække, fordi det passer bedre til patientens situation.

Bilag 1: Fokuserede spørgsmål

Hvad er et fokuseret spørgsmål?

IRF og specialistgruppen identificerer for hvert baggrundsnotat samtlige lægemidler med indikation for sygdommen, og hvor behandlingen med lægemidlet forventes at kunne

iværksættes i almen praksis. Lægemidlerne opdeles i grupper efter deres virkningsmekanisme. ATC-klassifikationssystemet kan understøtte denne gruppering. IRF og specialistgruppen formulerer ét fokuseret spørgsmål per lægemiddelgruppe.

De fokuserede spørgsmål beskriver patientgruppen og lægemiddelgruppen og formuleres i en sætning fx ”Er langtidsvirkende opioider rekommanderede og ligeværdige ved behandling af patienter med kroniske nociceptive smerter?”. Til hvert fokuseret spørgsmål angives hvilke lægemidler og hvilken dosis, der ønskes vurderet. Efterfølgende vælges de outcomes, som skal danne grundlag for rekommandationerne. De valgte outcomes er valgt med henblik på relevans for klinikerens såvel som for patienten og omfatter både effekt og bivirkninger. For hvert outcome fastlægges ved hvilke tidspunkter eller tidsintervaller, det valgte outcome ønskes vurderet. IRF udfører en litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlaget for hvert fokuseret spørgsmål.

Rekommandationerne gives med udgangspunkt i en sammenfatning og vurdering af følgende domæner for hvert enkelt fokuserede spørgsmål: effekt og bivirkninger, kontraindikationer, interaktioner, og patientværdier.

Læs mere om metoden for den Nationale Rekommandationsliste på irf.dk.

Generaliseret angst

Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI): Hvis SSRI-behandling er indiceret ved behandlingskrævende generaliseret angst blandt voksne på 18 år og derover, hvilke lægemidler er rekommanderet? I skemaet nedenfor er de to lægemidler i denne gruppe anført samt vurderet administrationsform sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval og anbefalet. De to lægemidler er vurderet mod hinanden samt ingen farmakologisk behandling.

Lægemiddel	Administrationsform	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval
Escitalopram	Tablet, smeltetabletter, orale dråber	10 mg (10-20)
Paroxetin	Tablet	20 mg (20-50)
Outcomes	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Respons: Ham-Angst alternativt anden skala (specifik)	Inden for 3 måneder	
Remission: Ham-Angst alternativt anden skala (specifik)	6 måneder	
Accept	Længste opfølgning	

Tilbagefald – forebyggelse	Længste opfølgning	
Seksuelle bivirkninger	Længste opfølgning	
QTc-forlængelse	Længste opfølgning	
Interaktioner/farmakokinetik & -dynamik	Længste opfølgning	
Relevante kontraindikationer, forsigtighedsregler – fx ophør - samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold		

Serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI): Hvis SNRI-behandling er indiceret ved medicinsk behandlingskrævende generaliseret angst blandt voksne på 18 år og derover, hvilke lægemidler er rekommanderet? I skemaet nedenfor er de to lægemidler i denne gruppe anført samt vurderet administrationsform og sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval. De to lægemidler er vurderet mod hinanden samt ingen farmakologisk behandling.

Lægemiddel	Administrationsform	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval
Venlafaxin	Depotkapsler/tabletter	75 mg (75-275)
Duloxetin	Enterokapsel	30 mg (30-60)
Outcomes	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Respons: Ham-Angst alternativt anden skala (specifik)	Inden for 3 måneder	
Remission: Ham-Angst alternativt anden skala (specifik)	6 måneder	
Accept	Længste opfølgning	
Tilbagefald – forebyggelse	Længste opfølgning	
Seksuelle bivirkninger	Længste opfølgning	
QTc-forlængelse	Længste opfølgning	
Interaktioner/farmakokinetik & -dynamik	Længste opfølgning	
Relevante kontraindikationer, forsigtighedsregler – fx ophør - samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold		

Gabapentinoider i behandling af generaliseret angst: Hvis gabapentionidbehandling er indiceret ved medicinsk behandlingskrævende generaliseret angst blandt voksne på 18 år og derover, er gabapentin rekommanderet? I skemaet nedenfor er gabapentin som er det eneste lægemiddel i gruppen anført samt vurderet administrationsform og anbefalet sædvanlig daglig

vedligeholdelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval. Gabapentin er vurderet mod ingen farmakologisk behandling.

Lægemiddel	Administrationsform	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval
Gabapentin	Depotkapsler/tabletter	300 mg (150-600)
Outcomes	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Respons: Ham-Angst alternativt anden skala (specifik)	Inden for 3 måneder	
Remission: Ham-Angst alternativt anden skala (specifik)	6 måneder	
Accept	Længste opfølgning	
Tilbagefald – forebyggelse	Længste opfølgning	
Seksuelle bivirkninger	Længste opfølgning	
QTc-forlængelse	Længste opfølgning	
Interaktioner/farmakokinetik & -dynamik	Længste opfølgning	
Relevante kontraindikationer, forsigtighedsregler – fx ophør - samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold		

Socialfobi

Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI): Hvis SSRI-behandling er indiceret ved medicinsk behandlingskrævende socialfobi blandt voksne på 18 år og derover, hvilke lægemidler er rekommanderet? I skemaet nedenfor er lægemidler i denne gruppe anført samt vurderet administrationsform og sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og i parentes.

Lægemiddel	Administrationsform	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval
Sertralin	Tablet	50 mg (50-100)
Escitalopram	Tablet, smeltetabletter, orale dråber	10 mg (5-20)
Paroxetin	Tablet	20 mg (20-50)
Outcomes	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Respons: Ham-Angst alternativt anden skala (specifik)	Inden for 3 måneder	
Remission: Ham-Angst alternativt anden skala (specifik)	6 måneder	
Accept	Længste opfølgning	
Tilbagefald – forebyggelse	Længste opfølgning	

Seksuelle bivirkninger	Længste opfølgning	
QTc-forlængelse	Længste opfølgning	
Interaktioner/farmakokinetik & -dynamik	Længste opfølgning	
Relevante kontraindikationer, forsigtighedsregler – fx ophør - samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold		

Serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI): Hvis SNRI-behandling er indiceret ved medicinsk behandlingskrævende socialfobi blandt voksne på 18 år og derover, er venlafaxin rekommanderet? I skemaet nedenfor er venlafaxin som er det eneste lægemiddel i gruppen anført samt vurderet administrationsform og anbefalet sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval. Venlafaxin er vurderet mod ingen farmakologisk behandling.

Lægemiddel	Administrationsform	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval
Venlafaxin	Depotkapsler/tabletter	75 mg
Outcomes	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Respons: Ham-Angst alternativt anden skala (specifik)	Inden for 3 måneder	
Remission: Ham-Angst alternativt anden skala (specifik)	6 måneder	
Accept	Længste opfølgning	
Tilbagefald – forebyggelse	Længste opfølgning	
Seksuelle bivirkninger	Længste opfølgning	
QTc-forlængelse	Længste opfølgning	
Interaktioner/farmakokinetik & -dynamik	Længste opfølgning	
Relevante kontraindikationer, forsigtighedsregler – fx ophør - samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold		

Panikangst m/u agorafobi

Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI): Hvis SSRI-behandling er indiceret ved medicinsk behandlingskrævende panikangst m/u agorafobi blandt voksne på 18 år og derover, hvilke lægemidler er rekommanderet? I skemaet nedenfor er lægemidler i denne gruppe anført samt vurderet administrationsform og anbefalet sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval. De enkelte lægemidler er vurderet mod hinanden samt ingen farmakologisk behandling.

Lægemiddel	Administrationsform	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval
Sertralin	Tablet	50 mg (50-100)
Escitalopram	Tablet, smeltetabletter, orale dråber	10 mg (10-20)
Citalopram	Tablet	20 mg (20-40)
Paroxetin	Tablet	40 mg (40-60)
Outcomes	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Respons: Ham-Angst alternativt anden skala (specifik)	Inden for 3 måneder	
Remission: Ham-Angst alternativt anden skala (specifik)	6 måneder	
Accept	Længste opfølgning	
Tilbagefald – forebyggelse	Længste opfølgning	
Seksuelle bivirkninger	Længste opfølgning	
QTc-forlængelse	Længste opfølgning	
Interaktioner/farmakokinetik & -dynamik	Længste opfølgning	
Relevante kontraindikationer, forsigtighedsregler – fx ophør - samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold		

Serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI): Hvis SNRI-behandling er indiceret ved medicinsk behandlingskrævende panikangst m/u agorafobi blandt voksne på 18 år og derover, er venlafaxin rekommanderet? I skemaet nedenfor er venlafaxin som er det eneste lægemiddel i gruppen anført samt vurderet administrationsform og anbefalet sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval. Venlafaxin er vurderet mod ingen farmakologisk behandling.

Lægemiddel	Administrationsform	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval
Venlafaxin	Depotkapsler/tabletter	75 mg (75-225)
Outcomes	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Respons: Ham-Angst Anden skala (specifik)	Inden for 3 måneder	
Remission: Ham-Angst Anden skala (specifik)	6 måneder	
Accept	Længste opfølgning	
Tilbagefald – forebyggelse	Længste opfølgning	
Seksuelle bivirkninger	Længste opfølgning	

QTc-forlængelse	Længste opfølgning	
Interaktioner/farmakokinetik & -dynamik	Længste opfølgning	
Relevante kontraindikationer, forsigtighedsregler – fx ophør - samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold		

Andre/uspecificerede angsttilstande

Azapironer i behandling af andre/uspecificerede angsttilstande: Hvis behandling med azapironer er indiceret ved medicinsk behandlingskrævende andre/uspecificerede angsttilstande blandt voksne på 18 år og derover, er buspiron rekommanderet? I skemaet nedenfor er buspiron som det eneste lægemiddel i gruppen anført samt vurderet administrationsform og anbefalet sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval. Buspiron er vurderet mod ingen farmakologisk behandling.

Lægemiddel	Administrationsform	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval
Buspiron	Depotkapsler/tabletter	30 mg (20 mg – 60 mg)
Outcomes	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Respons: Ham-Angst alternativt anden skala (specifik)	Inden for 3 måneder	
Remission: Ham-Angst alternativt anden skala (specifik)	6 måneder	
Accept	Længste opfølgning	
Tilbagefald – forebyggelse	Længste opfølgning	
Seksuelle bivirkninger	Længste opfølgning	
QTc-forlængelse	Længste opfølgning	
Interaktioner/farmakokinetik & -dynamik	Længste opfølgning	
Relevante kontraindikationer, forsigtighedsregler – fx ophør - samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold		

Antihistaminer i behandling af andre/uspecificerede angsttilstande: Hvis antihistaminbehandling er indiceret ved medicinsk behandlingskrævende andre/uspecificerede angsttilstande blandt voksne på 18 år og derover, er hydroxyzin rekommanderet? I skemaet nedenfor er hydroxyzin som det eneste lægemiddel i gruppen anført samt vurderet administrationsform og anbefalet sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval. Hydroxyzin er vurderet mod ingen farmakologisk behandling.

Lægemiddel	Administrationsform	Sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval
Hydroxyzin	Depotkapsler/tabletter	75 mg
Outcomes	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Respons: Ham-Angst alternativt anden skala (specifik)	Inden for 3 måneder	
Remission: Ham-Angst alternativt anden skala (specifik)	6 måneder	
Accept	Længste opfølgning	
Tilbagefald – forebyggelse	Længste opfølgning	
Seksuelle bivirkninger	Længste opfølgning	
QTc-forlængelse	Længste opfølgning	
Interaktioner/farmakokinetik & -dynamik	Længste opfølgning	
Relevante kontraindikationer, forsigtighedsregler – fx ophør - samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold		

Hvis behandling med benzodiazepin er indiceret ved andre/uspecificerede angsttilstande blandt voksne på 18 år og derover, hvilke lægemidler er rekommanderet? I skemaet nedenfor er lægemidler i denne gruppe anført samt vurderet administrationsform samt anbefalet sædvanlig daglig vedligeholdelsesdosis og i parentes sædvanligt dosisinterval. De enkelte lægemidler er vurderet mod hinanden samt ingen farmakologisk behandling.

Lægemiddel	Administrationsform	Startdosis og dosisinterval
Alprazolam	Tabletter	0,5-2 mg op til højst 4 uger
Bromazepam	Tabletter	1,5-9 mg op til højst 4 uger
Clobazam	Tabletter	10-30 mg op til højst 4 uger
Diazepam	Tabletter	5-15 mg op til højst 4 uger
Lorazepam (OH)	Tabletter	1-3 mg op til højst 4 uger
Oxazepam (OH)	Tabletter	15-45 mg op til højst 4 uger
Outcomes	Tidspunkt	
Respons: Ham-Angst alternativt anden skala (specifik)	Inden for 7 dage	
Remission: Ham-Angst alternativt anden skala (specifik)	Inden for 4 uger	
Accept	Længste opfølgning	
Tilbagefald – forebyggelse	Længste opfølgning	
Seksuelle bivirkninger	Længste opfølgning	
QTc-forlængelse	Længste opfølgning	

Interaktioner/farmakokinetik & -dynamik	Længste opfølgning	
Relevante kontraindikationer, forsigtighedsregler – fx ophør - samt eventuelt øvrige patientrelevante forhold		

Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag

Guidelines

Ingen relevante guidelines blev identificeret med henblik på direkte besvarelse af fokuserede spørgsmål og herunder specifikke udfald/outcomes.

Litteratursøgning

Gennemført 1. august 2018

(antidepress*[Title/Abstract] OR anti-depress*[Title/Abstract] OR “serotonin* reuptake inhibitor*” OR “serotonin* re-uptake inhibitor*” OR SSRI[Title/Abstract] OR sertralin*[Title/Abstract] OR citalopram[Title/Abstract] OR escitalopram[Title/Abstract] OR paroxetin*[Title/Abstract] OR “norepinephrin* reuptake inhibitor*” OR “norepinephrin* re-uptake inhibitor*” OR “noradrenalin* reuptake inhibitor*” OR “noradrenalin* re-uptake inhibitor*” OR SNRI[Title/Abstract] OR venlafaxin*[Title/Abstract] OR duloxetine*[Title/Abstract] OR benzodiazepine*[Title/Abstract] OR diazepam[Title/Abstract] OR chlordiazepoxide[Title/Abstract] OR oxazepam[Title/Abstract] OR lorazepam[Title/Abstract] OR bromazepam[Title/Abstract] OR clobazam[Title/Abstract] OR alprazolam[Title/Abstract]) AND (Cochrane[Title/Abstract] OR CENTRAL[Title/Abstract] OR MEDLINE[Title/Abstract] OR EMBASE[Title/Abstract] OR pubmed[Title/Abstract] OR search*[Title/Abstract] OR “systematic review”[Title/Abstract] OR “systematic overview”[Title/Abstract] OR meta-analy*[Title/Abstract] OR metaanaly*[Title/Abstract] OR “Comparative effectiveness”[Title/Abstract] OR “Indirect comparison”[Title/Abstract] OR “mixed treatment comparison”[Title/Abstract] OR guideline*[Title/Abstract])) AND (“anxiety disorders”[Mesh] OR Agoraphobia OR panic OR phobia OR anxiety)

Total=3040 (uden tidsafgrænsning)

2018-2013 = 784 (13 bøger) + 2 dubletter

2008-2013 = 618 (8 bøger)

Abstract fra referencer fra 2008-2018 blev gennemlæst. 7 review/ blev endelig udvalgt. Derudover er anvendt referencer identificeret ved gennemgang af de udvalgte review/metaanalyser. Endelig har specialistgruppen bidraget med specifikke forslag til litteratur.

Januar 2019 udkom det hidtil største systematiske review omhandlende lægemiddelbehandling af generaliseret angst. Dette review belyser SSRI, SNRI, buspiron, hydroxyzin, pregabalin omfattet af dette baggrundsnotat. Dette review refereres gennemgående i relation til generaliseret angst.