

# Referenceprogram for angstlidelser hos voksne

Høringsudkast

August 2007

Sekretariatet for Referenceprogrammer (SfR),  
Sundhedsstyrelsen

# Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen blev nedsat af Sekretariatet for Referenceprogrammer i efteråret 2005.

## Medlemmer af arbejdsgruppen:

Ledende overlæge, professor Raben Rosenberg, Psykiatrisk Hospital i Århus (formand)  
Overlæge, ph.d. Marianne Breds Geoffroy, Alkoholenhederne v. Hvidovre Hospital (faglig sekretær)  
Cand. Psych. ph.d.-studerende Mikkel Arendt, Klinik for Angst- og Personlighedsforstyrrelser, Psykiatrisk Hospital Århus  
Afdelingslæge Birgit Bennedsen, Klinik for Angst- og Personlighedsforstyrrelser, Psykiatrisk Hospital Århus  
Sygeplejerske, udviklingschef Lene Berring, Psykiatrisk Center Gentofte  
Praktiserende læge, ph.d. Kaj Sparle Christensen, Forskningsenheden for Almen Praksis, Århus Universitet  
Fysioterapeut og klinisk underviser Søren Drivsholm, Fysioterapien, Psykiatrisk Hospital Århus  
Afdelingslæge, ph.d.-studerende Elsebet Steno Hansen, Psykiatrisk Klinik, Rigshospitalet  
Professor, cand.psych. Esben Hougaard, Psykologisk Institut, Århus Universitet  
Sundhedsøkonom Betina Højgaard, DSI Institut for Sundhedsvæsen  
Repræsentant for OCD-foreningen stud.psyk. Mads Christian Jensen  
Repræsentant for Angstforeningen Kamma Kaspersen  
Speciallæge i almen medicin Helena G. Nielsen, Forskningsenheden for Almen Praksis i København  
Chefpsykolog Nicole Rosenberg, Klinik for Angst- og Personlighedsforstyrrelser, Psykiatrisk Hospital Århus

Konsulentbistand fra Sekretariatet for Referenceprogrammer:

I.reservelæge, ph.d., dr.med. Palle Bekker Jeppesen  
Forsker, ph.d. Birte Østergaard Jensen, Hjertecentret, afsnit 2151, H:S Rigshospitalet

# Indholdsfortegnelse

Arbejdsgruppen	2
Indholdsfortegnelse	3
Introduktion	7
<b>1 Resumé og anbefalinger</b>	<b>9</b>
1.1 Resumé vedr. epidemiologiske forhold	9
1.2 Diagnostik og udredning	9
1.2.1 Anbefalinger	10
1.3 Behandling	10
1.3.1 Samlet for alle angsttilstande	10
1.3.2 Panikangst og agorafobi	12
1.3.3 Socialfobi	14
1.3.4 Enkelfobi	15
1.3.5 Generaliseret angst	16
1.3.6 Obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD)	17
1.3.7 Posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD)	18
1.4 Organisatoriske konklusioner	20
1.4.1 Arbejdsgruppens overvejelser vedr. organisation af behandling	21
1.5 Sundhedsøkonomiske konklusioner.	22
<b>2 Indledning</b>	<b>23</b>
2.1 Afgrænsning	23
2.2 Formål	24
2.3 Metode	24
2.4 Målgruppe	25
<b>3 Angsttilstande</b>	<b>26</b>
<b>4 Epidemiologi</b>	<b>28</b>
4.1 Forekomst	28
4.1.1 Livstidsprævalens	28
4.1.2 Karakteristika	29
4.1.3 Sværhedsgrad	30
4.2 Forløb	30
4.3 Psykiatrisk komorbiditet	32
4.4 Brug af sundhedsydelse	33
4.4.1 Manglende opsporing/ diagnose / behandling	35
4.5 Sammenfatning vedr. epidemiologiske forhold	36
<b>5 Diagnostik og udredning</b>	<b>37</b>
5.1 Fokuserede spørgsmål	37
5.2 Standardiserede instrumenter til diagnostik og symptomregistrering	37
5.2.1 Diagnosesystemer	37
5.2.2 Diagnostiske interviews	39
5.2.3 Andre instrumenter til symptomregistrering	39
5.2.4 Sammenfatning	40
5.3 Diagnostik og symptomregistrering i almen praksis	42
5.3.1 NICE-ANX	42
5.3.2 NICE-OCD	42
5.3.3 NICE-PTSD	42
5.3.4 SBU	42
5.3.5 Anden litteratur	43
5.3.6 Sammenfatning	43
5.4 Udredning af patienter for anden psykiatrisk og somatisk sygdom	43
5.4.1 NICE-ANX	43

5.4.2	NICE-OCD	44
5.4.3	NICE-PTSD	44
5.4.4	SBU	44
5.4.5	Somatisk komorbiditet	44
5.4.6	Kliniske konsekvenser	46
5.4.7	Konklusion	46
<b>6</b>	<b>Farmakologisk behandling</b>	<b>47</b>
6.1	Fokuserede spørgsmål	47
6.1.1	Metode	47
6.2	Panikangst og agorafobi	48
6.2.1	NICE-ANX	48
6.2.2	SBU	49
6.2.3	Sammenfatning	51
6.2.4	Meta-analyser	51
6.2.5	Konklusion	51
6.3	Socialfobi	52
6.3.1	SBU	52
6.3.2	Metaanalyser	53
6.3.3	Konklusion	53
6.4	Enkelfobi	53
6.5	Generaliseret angst (GAD)	54
6.5.1	NICE-ANX	54
6.5.2	SBU	54
6.5.3	Metaanalyser	56
6.5.4	Pregabalin	56
6.5.5	Konklusion	57
6.6	OCD	57
6.6.1	NICE-OCD	57
6.6.2	SBU	59
6.6.3	Metaanalyser	60
6.6.4	Konklusion	60
6.7	PTSD	61
6.7.1	NICE-PTSD	61
6.7.2	SBU	61
6.7.3	Meta-analyser	62
6.7.4	Konklusion	62
<b>7</b>	<b>Psykoteraeutisk behandling</b>	<b>63</b>
7.1	Indledning	63
7.2	Fokuserede spørgsmål	63
7.3	Panikangst og agorafobi	63
7.3.1	Terapiformer	63
7.3.2	Virkningen af kognitiv adfærdsterapi	64
7.3.3	Virkningens holdbarhed	64
7.3.4	Konklusion	65
7.4	Socialfobi	65
7.4.1	Terapiformer	65
7.4.2	Virkningen af kognitiv adfærdsterapi	65
7.4.3	Virkningens holdbarhed	66
7.4.4	Konklusion	66
7.5	Enkelfobi	66
7.5.1	Terapiformer	66
7.5.2	Virkningen af adfærdsterapi	67
7.5.3	Forskellige former for enkelfobi	67

7.5.4	Virkningens holdbarhed	67
7.5.5	Konklusion	67
7.6	Generaliseret angst	67
7.6.1	Terapiformer	67
7.6.2	Virkningen af KAT	68
7.6.3	Virkningens holdbarhed	68
7.6.4	Konklusion	68
7.7	Obsessiv-kompulsiv tilstand	69
7.7.1	Terapiformer	69
7.7.2	Virkningen af KAT	69
7.7.3	Virkningens holdbarhed	70
7.7.4	Konklusion	70
7.8	Posttraumatisk belastningsreaktion	70
7.8.1	Terapiformer	70
7.8.2	Virkning af tidlige interventioner	71
7.8.3	Virkning af behandling af posttraumatisk belastningsreaktion	71
7.8.4	Virkningens holdbarhed	72
7.8.5	Konklusion	72
7.9	Andre virkninger af psykoterapi	73
7.9.1	Depression og livskvalitet	73
7.9.2	Komorbide lidelser	73
7.9.3	Frafald	73
7.9.4	Negative virkninger	73
7.9.5	Konklusion	73
7.10	Prognostiske patientvariabler	73
7.10.1	Naturalistiske opfølgingsstudier	73
7.10.2	Panikangst og agorafobi	74
7.10.3	Socialfobi	74
7.10.4	Obsessiv-kompulsiv tilstand	74
7.10.5	Posttraumatisk belastningsreaktion	74
7.10.6	Konklusion	74
7.11	Psykoterapiens udførelse	75
7.11.1	Hvem kan udføre psykoterapi?	75
7.11.2	Terapiformat	76
7.11.3	Længden af terapien	76
7.11.4	Hvornår skal terapien sætte ind?	77
7.11.5	Konklusion	77
8	<b>Forholdet mellem psykoterapeutisk og farmakologisk behandling</b>	<b>78</b>
8.1	Metode	78
8.2	Panikangst og agorafobi	78
8.2.1	Eksposering og medicin ved agorafobi	78
8.2.2	Kognitiv adfærdsterapi og medicin ved panikangst	79
8.2.3	Psykodynamisk terapi	80
8.2.4	Samlet opgørelse	80
8.2.5	Sekventiel kombinationsbehandling	80
8.2.6	Moderatorvariabler	81
8.2.7	Konklusion	81
8.3	Socialfobi	81
8.3.1	Konklusion	82
8.4	Enkelfobi	82
8.4.1	Konklusion	82
8.5	Generaliseret angst	82
8.5.1	Konklusioner ved GAD	83

8.6	Obsessiv-kompulsiv tilstand	83
8.6.1	Sekventiel kombination	84
8.6.2	Konklusion	84
8.7	PTSD	84
8.7.1	Sekventiel kombination	84
8.7.2	Konklusion	84
8.8	Frafald	85
<b>9</b>	<b>Andre behandlingsformer</b>	<b>86</b>
9.1	Meditation	86
9.2	Massage	86
9.3	Åndedrætsøvelser	86
9.4	Fysisk træning	86
9.5	Psykokirurgisk intervention ved OCD	86
9.5.1	Psykokirurgi	87
9.5.2	Konklusion	87
9.6	Deep brain stimulation i behandlingen af OCD	88
9.7	Transcraniel magnetisk stimulation (TMS) i behandlingen af OCD	88
9.8	Elektrokonvulsiv terapi (ECT) i behandlingen af OCD	88
9.8.1	Konklusion	89
<b>10</b>	<b>Organisation</b>	<b>90</b>
10.1	Danske rapporter	90
10.1.1	Specialiserede udrednings- og behandlingstilbud	92
10.2	Uddannelse i kognitiv adfærdsterapi	92
10.3	Organisering af behandling af angstlidelser	93
10.4	NICE	93
10.4.1	'Stepped Care' modellen	93
10.5	Kontrollerede udenlandske undersøgelser	95
10.6	Sammenfatning	95
10.6.1	Arbejdsgruppens overvejelser vedr. organisation af behandling	96
<b>11</b>	<b>Sundhedsøkonomi</b>	<b>97</b>
11.1	Indledning	97
11.1.1	Sundhedsøkonomisk evaluering	97
11.1.2	Cost of illness af angstlidelser	98
11.2	Omkostningseffektiviteten af forskellige behandlingsmetoder	100
11.2.1	Selvhjælpsterapi	101
11.2.2	Farmakologisk behandling	101
11.2.3	Kognitivadfærdsterapi (KAT) versus farmakologisk behandling	102
11.2.4	Optimal/evidensbaseret behandling	102
11.2.5	Kan behandling reducere de samlede omkostninger ved angst?	103
11.3	Sammenfatning	104
	<b>Ordliste</b>	<b>106</b>
	<b>Litteraturliste</b>	<b>108</b>
	<b>Appendiks A – Litteratursøgning</b>	<b>130</b>
	<b>Appendiks B – Bilagsmateriale</b>	<b>131</b>
	<b>Appendiks C – Ekskluderede undersøgelser vedr. psykoterapi og medicin</b>	<b>144</b>
	<b>Appendiks D – Præsentation af rapporter fra NICE og SBU</b>	<b>145</b>

## Introduktion

Udarbejdelse af referenceprogrammer er en måde systematisk at søge og at sammenfatte videnskabelige forskningsresultater og klinisk erfaring vedrørende relevante kliniske problemstillinger og omsætte dem til anbefalinger. De formulerede anbefalinger gradueres efter styrken af den tilgængelige evidens. Referenceprogrammer er således en måde at kortlægge evidensen for tiltag inden for en række kliniske problemstillinger, i dette tilfælde udredning og behandling af angstlidelser hos voksne. Behandling af angstlidelser hos børn og unge er et vigtigt indsatsområde, idet median debutalder ved angstlidelser er 11 år og det kan derfor anbefales, at et tilsvarende referenceprogram udfærdiges for børn og unge, således som man har valgt at gøre det i Sverige (se [www.SBU.se](http://www.SBU.se)).

Anbefalingerne i referenceprogrammet bør som anden evidensbaseret faglig viden indgå i beslutningsgrundlagene for patientbehandlingen. Det er i sidste instans altid den enkelte behandlers eget ansvar at skønne, hvad der er rigtigt at gøre i en bestemt klinisk situation - ud fra erfaring, klinisk skøn og patientens ønsker.

Sundhedsstyrelsens Sekretariat for Referenceprogrammer (SfR) anvender en dokumenteret og systematisk metode til udarbejdelse af referenceprogrammer. Metoden er detaljeret beskrevet i SfR's "Vejledning i udarbejdelse af referenceprogrammer", som kan findes på SfR's hjemmeside: [www.sst.dk/sfr](http://www.sst.dk/sfr).

Referenceprogrammet er udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af SfR. Arbejdsgruppen afholdt sit første møde i september 2005. Arbejdsgruppen har bestået af medlemmer fra forskellige geografiske egne og fra universitets- og centralsygehuse og været tværfagligt sammensat af repræsentanter for relevante sundhedsprofessioner: psykiatere, psykologer, praktiserende læger samt en repræsentant fra henholdsvis Angstforeningen og OCD-foreningen.

Arbejdsgruppen har baseret sit arbejde på metodologiske krav til systematisk litteratursøgning, vurdering af litteraturens kvalitet, anførsel af evidensens styrke mv. Den anvendte litteratur er vurderet, således at Cochrane-reviews, metaanalyser eller andre systematiske oversigtsarbejder er tillagt det højeste evidensniveau, *Ia*. Velgennemførte randomiserede studier har evidensniveau *Ib* etc., jf. nedenstående skematiske fremstilling, som bygger på et internationalt anerkendt system (1). En aktuel dansk version findes udførligt beskrevet i Medicinsk Kompendium(2).

Fig. 1

Publikationstype	Evidens	Styrke
Metaanalyse, systematisk oversigt	Ia	A
Randomiseret, kontrolleret studie (RCT)	Ib	
Kontrolleret, ikke-randomiseret studie	IIa	B
Kohorteundersøgelse	IIb	
Diagnostisk test (direkte diagnostisk metode)	III	C
Case-kontrol-undersøgelse		
Diagnostisk test (indirekte, nosografisk metode)		
Beslutningsanalyse		
Deskriptiv undersøgelse		
Mindre serier, oversigtsartikel	IV	D
Ekspertvurdering, ledende artikel		

På baggrund af den foreliggende samlede evidens og den kliniske viden har arbejdsgruppen formuleret en række anbefalinger. Anbefalingerne er som regel baseret på flere artikler med forskelligt evidensniveau. Efter en vurdering har arbejdsgruppen tillagt anbefalingerne en styrke gradueret fra A til D. Arbejdsgruppen

har nedgraderet en anbefaling, såfremt der var metodologiske mangler i de anvendte forskningsresultater (fx fra A til B, hvis der kun ligger et enkelt randomiseret, kontrolleret studie (RCT) til grund, og dette har en meget lille population el.lign.). Endelig har arbejdsgruppen – hvis den har ønsket at understrege et godt klinisk tip, som der er konsensus om, men som ikke er evidensbaseret – med et D✓ markeret en anbefaling, som den opfatter som god klinisk praksis. For fuldstændighedens skyld skal det nævnes, at der godt kan angives høj evidens for negative fund. Det vil fx ses, hvis der er videnskabeligt belæg for at anbefale, at man **ikke** anvender et bestemt – ellers gængs anvendt – præparat.

***Graderingen A, B, C og D går ikke på vigtigheden af en bestemt anbefaling, men alene på den tilgrundliggende evidens.***

Arbejdsgruppen har været støttet af Sekretariatet for Referenceprogrammer, der har stillet en lægefaglig og sygeplejefaglig konsulent til rådighed til at foretage eller rådgive om litteratursøgning, hjælpe med litteraturvurdering og sikre progression i arbejdsprocessen m.m.

Referenceprogrammet har været udsendt til uafhængige skandinaviske peer-reviewer i maj-juni 2007 hos professor, overlæge Lars von Knorring, Sverige, professor, dr. psychol. Asle Hoffart, Norge samt praktiserende læge Annette Sofie Davidsen, København. Referenceprogrammet har desuden været udsendt til høring faglige fora i august 2007.



# 1 Resumé og anbefalinger

## 1.1 Resumé vedr. epidemiologiske forhold

Forekomsten af angstlidelser i befolkninger er grundigt undersøgt og er fundet høj, både vurderet som livstidsprævalens med skøn på 13-29% og som forekomst inden for de foregående 12 måneder (såkaldt 12-måneders prævalens) med skøn på 6-18%. Derimod er der sparsom litteratur om incidens, dvs. antal nye tilfælde inden for et specifikt tidsrum fx 1 år.

Der er en vis variation i empiriske estimater for prævalens i befolkningsstudier fra USA, Europa og de skandinaviske lande, der formentligt afspejler forskelle både i metodik og diagnostik samt reel forekomst.

I flere studier har man søgt at belyse sværhedsgraden af angsttilstande ud fra psykopatologiske (fx selvmordsadfærd) og sociale kriterier (subjektiv lidelse og psykosocial dysfunktion). I et nyere amerikansk studie findes for 12 måneders prævalenstal, at 23% af angstlidelserne var af stor sværhedsgrad, 34% moderat og 43% mild grad.

Angsttilstande forekommer hyppigere hos kvinder end mænd (i forholdet ca. 2:1), dette gælder især for: panikangst, enkelfobi og PTSD<sup>1</sup>.

Angstlidelser debuterer allerede i barn- eller ungdom. De tidligst debuterende lidelser er enkelfobi og socialfobi. Blandt ældre mennesker aftager forekomsten af angstlidelser af ukendt årsag.

Forløbet af angsttilstande er varierende, oftest fluktuerende i intensitet gennem livet og hos en del bliver forløbet kronisk og invaliderende.

De enkelte angsttilstande er hyppigt komorbide med andre psykiske lidelser, især inden for gruppen af angsttilstande samt depression og misbrug. Prognosen er dårligere ved komorbide lidelser.

Angsttilstande er forbundet med betydelig grad af subjektiv lidelse, nedsat livskvalitet og social funktionsevne.

Kun en mindre del af personer med angstlidelser opsøger behandling hos praktiserende læge, som diagnosticerer ca. 1/3 af dem, der henvender sig med angstsymptomer. Heraf tilbydes kun en mindre del specifik behandling.

## 1.2 Diagnostik og udredning

WHO's internationale sygdomsklassifikation 10. udgave (ICD-10) anvendes til diagnostik af psykiske lidelser i Danmark.

Internationalt anvendes såvel ICD-10 som den amerikanske diagnoseliste, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4. udgave (DSM-IV). Næsten al forskning gør brug af DSM-systemet i form af enten tredjeudgaven fra 1980 (DSM-III), eller en væsentligt revideret version fra 1987 (DSM-III-R) eller nu den nyeste version fra 1994 (DSM-IV). Der er mindre forskelle i inddeling og diagnostik mellem ICD-10 og DSM-systemet, men det skønnes ikke, at det har afgørende betydning for evidensvurderingen i dette referenceprogram og de deraf følgende anbefalinger.

---

<sup>1</sup> Vedrørende forkortelser se s. 104

Der er udarbejdet forskellige guidelines og standardiserede redskaber til diagnostik af angstlidelser og symptomregistrering til brug for almen praksis og i psykiatrisk sammenhæng.

Der er udarbejdet særlige standardiserede redskaber til brug for psykiatrisk forskning.

Der savnes studier, der belyser applicerbarheden og validiteten af strukturerede diagnostiske interviews, spørgeskema- eller bedømmelsesskalaer i almen praksis.

Et fagligt udvalg under Dansk Selskab for Almen Medicin har indtil videre godkendt Common Mental Disorder Questionnaire (CMDQ), der måler uspecifikke angstsymptomer, depression og alkoholmisbrug.

Et klinisk diagnostisk udredningsprogram omfatter psykiatrisk og somatisk diagnostik, da angstsymptomer både kan optræde ved psykiske og somatiske sygdomme.

### 1.2.1 Anbefalinger

Diagnostik i daglig klinik skal baseres på grundig vurdering af de symptomer, der definerer angsttilstande (D), eventuelt med brug af forskellige guidelines og standardiserede redskaber til diagnostik og symptomregistrering (D).

Et klinisk udredningsprogram skal både omfatte psykiatrisk og somatisk diagnostik med fokus på psykiatrisk komorbiditet, især depression og misbrug og somatisk komorbiditet, især hjerte- og stofskiftelidelser (D).

### 1.3 Behandling

I det følgende sammenfattes rapportens evidensudsagn samt anbefalinger baseret på evidens og kliniske vurderinger. Graduering af evidens og anbefalinger sker i henhold til fig.1, s. 3. Der anføres kun evidensudsagn på niveau I og II, medens graduering af anbefalinger anvender alle trin fra A til D.

Den terminologi, vi anvender vedrørende varighed af behandling, lægger sig op ad terminologi fra medicinsk behandling af depressive lidelser:

- a) behandling i den initiale fase (op til 6 måneders varighed)
- b) fortsættelsesbehandling (6-12 måneders varighed) med fokus på at forebygge tilbagefald
- c) yderligere behandling omtales som langtids- eller vedligeholdelsesbehandling.

### 1.3.1 Samlet for alle angsttilstande

#### 1.3.1.1 Evidensudsagn

##### 1.3.1.1.1 Medicin

Der er dokumentation for effekt af farmakologisk behandling ved alle angsttilstande bortset fra enkelfobi (Ia).

Ved farmakologisk behandling opnås på længere sigt bedst effekt af behandling med antidepressiva (II).

Benzodiazepiner har både akut og gradvist indsættende effekt over for angstsymptomer (Ia), men langtidseffekten er mindre end ved behandling med antidepressiva, og betydningsfulde diskontinuerings symptomer kan optræde efter få ugers behandling, hvilket vanskeliggør ophør med behandlingen (II).

Mange patienter med sværere angsttilstande har fortsatte behandlingskontakter efter den akutte behandlingsperiode (Ia).

Ved behandling af angsttilstande med medicin opnås samtidig reduktion af depressive symptomer og bedret social funktion (Ia) samt reduktion af andre, komorbide lidelser (II).

Lidelsens sværhedsgrad og omfanget af komorbiditet (med symptomtilstande eller personlighedsforstyrrelser) forudsiger almindeligvis dårligere sluttilstand for patienten (II).

#### 1.3.1.1.2 Psykoterapi

Ved alle angsttilstande er der dokumentation for virkning af kognitiv adfærdsterapi (KAT) (Ia).

Ved behandling af angsttilstande med KAT opnås samtidig reduktion af depressive symptomer og bedret social funktion (Ia) samt reduktion af andre, komorbide lidelser (II).

Dokumentation for virkningen af KAT omfatter primært KAT udøvet af professionelle terapeuter med uddannelse i metoden (Ia).

Forskellige former for selvhjælpsterapi er virksomme, herunder computerprogrammer med kognitiv adfærdsterapi udviklet til behandling af specifikke angstlidelser (II), men der er ingen danske undersøgelser.

Praktiserende læger kan med fordel bistå patienten i brugen af selvhjælpsmateriale (II).

KAT vil i de fleste tilfælde have karakter af korttidsterapi (5-20 sessioner) (Ia).

Gruppeterapi opnår ofte tilsvarende resultater som individuel behandling (II).

Lidelsens sværhedsgrad og omfanget af komorbiditet (med symptomtilstande eller personlighedsforstyrrelser) forudsiger almindeligvis dårligere sluttilstand for patienten (II).

Et betydeligt antal patienter med sværere angsttilstande eller komorbide lidelser opnår mindre tilfredsstillende slutresultat efter korttidsbehandling med KAT (Ia).

Mange patienter med sværere angsttilstande har fortsatte behandlingskontakter efter den initiale behandlingsperiode (II).

#### 1.3.1.2 Anbefalinger

##### 1.3.1.2.1 Valg af behandling

Patienter med angsttilstande bør have tilbudt dokumenteret virksom behandling i form af antidepressiv medicin, KAT eller en kombination af disse behandlingsmetoder (A).

Der kan være fordele ved at anvende KAT som første behandling, idet KAT har mere holdbare virkninger end medicin og er uden medicinbivirkninger (B).

Behandlingsindsatsen bør iværksættes så hurtigt som muligt efter lidelsens debut (D).

Patienter bør så vidt muligt have informeret valg mellem dokumenteret virksomme behandlingsmetoder (D✓).

Nogle patienter med svære angsttilstande bør have tilbud om fortsat, intermitterende behandlingskontakt (D✓).

##### 1.3.1.2.2 Medicin

Førstevalg ved farmakologisk behandling er for alle angsttilstande et nyere antidepressivum som specificeret ved de enkelte angstlidelser (B).

Dosisøgning bør ske gradvist afhængig af bivirkninger og effekt, især i begyndelsen af i behandlingen (B).

Behandlingsvarighed bør være 6-12 måneder, hvorefter vedligeholdelsesbehandling bør overvejes (C).

Behandling med benzodiazepiner bør i almindelighed undgås og såfremt denne type præparater anvendes da kun i den initiale fase og højst i 3-6 uger (C).

Patienter i medicinsk behandling skal informeres om, at dosis af præparatet skal nedsættes gradvist over en periode for at undgå symptomer ved hurtig seponering af medicin (D✓).

Ved seponering af behandling med benzodiazepiner, som har været ordineret i mere end 3-6 uger, kræves aftrapning over flere uger (B), ved langtidsordination kræves aftrapning over endnu længere tid ofte flere måneder (D).

#### 1.3.1.2.3 Psykoterapi

Ved psykoterapi er KAT tilpasset den enkelte angstlidelse førstevalg ved alle angsttilstande (A).

Den psykologiske behandling bør i almindelighed varetages af professionelt uddannede behandlere med uddannelse i kognitiv adfærdsmæssig angstbehandling (A).

Praktiserende læger vil kunne varetage enkle psykoterapeutiske opgaver (C) samt informere om brugen af selvhjælpsmateriale (B).

Behandling ved hjælp af selvhjælpsmateriale (fx bøger, computer- eller internetprogrammer) baseret på KAT-principper vil kunne anvendes i behandling af ukomplicerede angsttilstande (B) samt mindske omfanget af terapeutkontakt i terapeutadministreret behandling (C).

### 1.3.2 Panikangst og agorafobi

#### 1.3.2.1 Evidensudsagn

##### 1.3.2.1.1 Medicin

I den initiale fase af behandlingen er der dokumenteret klinisk betydningsfuld effekt af SSRI og TCA (clomipramin og imipramin) ved panikangst og agorafobi. Der er dokumenteret virkning af fortsættelsesbehandling i op til et år efter behandlingens påbegyndelse (Ia).

Effekten på agorafobiske symptomer er mindre end effekten på panikanfald (Ia).

Der er ikke påvist sikre forskelle i effekt mellem farmaka inden for de nævnte grupper (Ia).

I den initiale fase af behandlingen er der påvist klinisk betydningsfuld effekt af enkelte benzodiazepiner (især alprazolam og clonazepam) (Ia), men langtidseffekten er mindre end for antidepressiva og betydningsfulde diskontinuerings symptomer kan optræde efter få ugers behandling, hvilket vanskeliggør ophør med behandlingen (II).

##### 1.3.2.1.2 Psykoterapi

Forskellige former for kognitiv adfærdsterapi (KAT) er dokumenteret virksomme over for panikangst og agorafobi (Ia).

Ved sværere agorafobi kræver behandlingen omfattende eksponering (II).

Virkningen af behandling med KAT ved panikangst og agorafobi er rimeligt holdbar op til to år efter behandlingens afslutning (II).

#### *1.3.2.1.3 Psykoterapi og medicinsk behandling*

Forskellige former for KAT og antidepressiv medicinsk behandling har effekt i samme størrelsesorden ved behandlingen af panikangst og agorafobi (Ia).

Behandling med KAT har mere holdbar virkning end tidsbegrænset medicinsk behandling (Ia).

Ved panikangst med ingen eller begrænset agorafobi opnår behandling med KAT alene, ligeså stor effekt i den initiale fase som kombinationsbehandling med KAT og medicinsk behandling (Ib).

Ved sværere agorafobi har kombinationsbehandling med eksponeringsterapi og antidepressiv medicin bedre virkning i den initiale fase end eksponeringsterapi alene (Ib).

Ved panikangst og agorafobi er der ikke bedre effekt på længere sigt ( $\geq 1$  år) af kombinationsbehandling, end der er af behandling med KAT alene (Ib).

Der er større risiko for tilbagefald for patienter med panikangst og agorafobi i kombinationsbehandling efter medicinophør end for patienter, som udelukkende har fået behandling med KAT (II).

Der er virkning af supplerende behandling med KAT efter utilfredsstillende resultat med medicinsk behandling (II).

Der er virkning af supplerende medicinsk behandling efter utilfredsstillende resultat med KAT (II).

KAT vil øge sandsynligheden for, at aftrapning af behandling med benzodiazepiner kan gennemføres (Ib).

#### **1.3.2.2 Anbefalinger vedr. panikangst og agorafobi**

##### *1.3.2.2.1 Valg af behandling*

Patienter med panikangst og agorafobi bør have tilbud om dokumenteret virksom behandling i form af KAT, antidepressiv medicin eller en kombination af disse metoder (A).

Man kan med fordel tilbyde KAT som første behandling (B).

##### *1.3.2.2.2 Medicin*

Medicinsk behandling ved panikangst og agorafobi bør primært være et SSRI-præparat (A).

Fortsættelsesbehandling med antidepressiv medicin bør ved effekt normalt vare i 6-12 måneder efter den initiale fase (B).

Ved mangelfuld effekt kan man i første omgang øge dosis, efter 6-8 uger kan overvejes skift af præparat, evt. til et TCA-præparat (D), eller supplerende KAT (B).

##### *1.3.2.2.3 Psykoterapi*

Førstevalg ved psykoterapi ved panikangst og agorafobi består i KAT tilpasset lidelsen (A).

Behandlingen vil normalt skulle forløbe over 10-15 sessioner (B), evt. kortere forløb ved ukomplicerede tilfælde eller ved anvendelse af supplerende psykoedukativt selvhjælpsmateriale (C).

Ved utilfredsstillende effekt af KAT efter 6-8 sessioner kan det overvejes at supplere med antidepressiv medicin (B).

#### *1.3.2.2.4 Kombinationsbehandling*

Kombinationsbehandling bør ikke anvendes som første behandlingstilbud ved panikangst med ingen eller lettere agorafobi (B).

Kombinationsbehandling med terapeutadministreret KAT sammen med medicinsk behandling kan anvendes ved svære tilfælde, særligt ved betydelig agorafobi (B) eller ved komorbid depression (C).

Patienter, der opnår mangelfuldt behandlingsresultat efter farmakologisk behandling 'lege artis', bør have tilbudt KAT som supplement eller erstatning (B).

Patienter, der opnår mangelfuldt behandlingsresultat efter KAT udført 'lege artis', bør have tilbudt medicinsk behandling som supplement eller erstatning (B).

Ved farmakologisk behandling af patienter med panikangst og agorafobi kan der udleveres supplerende selvhjælpsmateriale baseret på KAT-principper (D).

Ved farmakologisk behandling af agorafobi bør der gives instruktion i selvadministreret eksponering som supplement til den medicinske behandling (C).

### **1.3.3 Socialfobi**

#### **1.3.3.1 Evidensudsagn**

##### *1.3.3.1.1 Medicin*

I den initiale fase af behandlingen er der dokumenteret klinisk betydningsfuld effekt af SSRI (fluvoxamin, sertraline, paroxetin og escitalopram) og af venlafaxin (Ia).

Der er ikke påvist sikre forskelle i effekt mellem farmaka inden for de nævnte grupper (Ia).

Der findes begrænset støtte for effekten af moclobemid (Ib).

Der er påvist klinisk betydningsfuld effekt af benzodiazepinet clonazepam (Ia), men betydningsfulde diskontinuerings symptomer kan optræde efter få ugers behandling, hvilket vanskeliggør ophør med behandlingen (II).

##### *1.3.3.1.2 Psykoterapi*

Ved socialfobi er der påvist klinisk betydningsfuld effekt af forskellige former for KAT, som omfatter eksponering, om end der er restsymptomer hos de fleste patienter (Ia).

Der er ikke store forskelle mellem virkningen af forskellige former for KAT eller mellem disse og adfærdsterapeutisk eksponering (II).

Virkningen af KAT er stabil på kortere sigt med tendenser til øget bedring i opfølgingsperioder over 3-6 måneder (II).

##### *1.3.3.1.3 Psykoterapi og medicin*

Ved socialfobi er KAT og antidepressiv medicinsk behandling fundet at have effekt i samme størrelsesorden i den initiale fase (Ia).

KAT har mere holdbar virkning end medicinsk behandling (Ib).

Kombinationsbehandling med KAT og antidepressiv medicinsk behandling har ikke bedre effekt end monoterapi med KAT eller medicinsk behandling alene (Ib).

#### 1.3.3.2   **Anbefalinger vedr. socialfobi**

##### 1.3.3.2.1   *Valg af behandling*

Patienter med socialfobi bør have tilbudt virksom behandling i form af KAT eller farmakologisk behandling (A).

Der vil kunne være fordele ved at tilbyde KAT som første behandling (B).

##### 1.3.3.2.2   *Medicin*

Ved socialfobi bør behandling med antidepressiv medicin primært bestå i et SSRI-præparat eller venlafaxin (A).

Fortsættelsesbehandling med antidepressiv medicin bør ved effekt normalt vare i 6-12 måneder efter den initiale fase (C).

Ved mangelfuld effekt af behandling kan man i første omgang øge dosis, efter 6-8 uger kan der overvejes skift af præparat (D) eller supplerende KAT (B).

##### 1.3.3.2.3   *Psykoterapi*

Den psykologiske behandling ved socialfobi er primært varianter af KAT, som inkluderer eksponering (A).

KAT vil i de fleste tilfælde skulle forløbe over 12-15 sessioner (B), evt. kortere forløb ved ukomplicerede tilfælde eller ved anvendelse af supplerende psykoedukativt selvhjælpsmateriale (C).

##### 1.3.3.2.4   *Kombinationsbehandling*

Kombinationsbehandling bør ikke anvendes som første behandling ved socialfobi (B).

Patienter, der opnår mangelfuldt behandlingsresultat efter farmakologisk behandling udført 'lege artis', bør have tilbudt KAT som supplement eller erstatning (C).

Patienter, der opnår mangelfuldt behandlingsresultat efter KAT udført 'lege artis', bør have tilbudt medicinsk behandling som supplement eller erstatning (C).

Ved farmakologisk behandling af patienter med socialfobi kan der udleveres supplerende selvhjælpsmateriale baseret på KAT-principper (D).

Ved farmakologisk behandling af socialfobi bør der gives instruktion i selvadministreret eksponering som supplement til medicinen (C).

### 1.3.4   **Enkelfobi**

#### 1.3.4.1   **Evidensudsagn**

##### 1.3.4.1.1   *Medicin*

Psykofarmakologisk behandling af enkelfobier er sparsomt undersøgt.

#### 1.3.4.1.2 Psykoterapi

Ved enkeltfobi er eksponeringsterapi dokumenteret virksom med betydelig og holdbar virkning på kort og længere sigt af en enkelt eller nogle få sessioner (Ia).

Ved blodfobi opnås bedre virkning, hvis eksponering suppleres med muskelospænding (II).

#### 1.3.4.2 Anbefalinger

##### 1.3.4.2.1 Valg af behandling

Førstevalgsbehandling af enkeltfobi er adfærdsterapeutisk eksponering (A).

##### 1.3.4.2.2 Psykoterapi

Eksponeringsterapi vil i de fleste tilfælde skulle være ganske kortvarig, evt. blot en enkelt session af 2-3 timers varighed (A).

### 1.3.5 Generaliseret angst

#### 1.3.5.1 Evidensudsagn

##### 1.3.5.1.1 Medicin

I den initiale fase af behandlingen er der dokumenteret klinisk betydningsfuld effekt af SSRI og venlafaxin over for generaliseret angst/GAD, men bedst for SSRI og venlafaxin (Ia) samt for pregabalin<sup>2</sup> (II).

Der er dokumenteret virkning af venlafaxin ved fortsættelsesbehandling i op til et ½ år efter påbegyndt behandling (Ia).

Der findes klinisk betydningsfuld effekt af buspiron (II).

Der er påvist klinisk betydningsfuld effekt af behandling med enkelte benzodiazepinpræparater (især alprazolam og clonazepam) (Ia), men betydningsfulde diskontinuerings symptomer kan optræde efter få ugers behandling, hvilket vanskeliggør ophør med behandlingen (II).

##### 1.3.5.1.2 Psykoterapi

Der er dokumenteret klinisk betydningsfuld virkning af KAT, selv om de fleste patienter har tydelige restsymptomer efter behandlingen (Ia).

Virkingen af KAT er rimeligt holdbar på kort sigt ( $\leq$  1 år) (II).

##### 1.3.5.1.3 Psykoterapi og medicin

Der er yderst få sammenlignende undersøgelser ved GAD, men metaanalyser tyder på effekt i samme størrelsesorden af medicinsk behandling og KAT (II).

KAT har mere holdbar virkning end medicinsk behandling (II).

#### 1.3.5.2 Anbefalinger ved generaliseret angst

##### 1.3.5.2.1 Valg af behandling

Patienter med GAD bør have tilbud om kognitiv adfærdsterapi/KAT eller medicinsk behandling (A).

Der vil kunne være fordele ved at tilbyde KAT som første behandling (B).

---

<sup>2</sup> Pregabalin er blevet markedsført i Danmark i 2006 med indikationen GAD, og kliniske erfaringer mangler.



#### 1.3.5.2.2 Medicin

Førstevalgspræparater ved medicinsk behandling af GAD er antidepressiva af SSRI-typen eller venlafaxin (A).

Fortsættelsesbehandling med antidepressiv medicin bør ved effekt normalt vare i 6-12 måneder efter den initiale fase (C).

Ved manglende virkning kan man i første omgang øge dosering, efter 6-8 uger kan overvejes skift af præparat, evt. til et TCA-præparat (D), eller supplerende KAT (B).

#### 1.3.5.2.3 Psykoterapi

Førstevalg ved psykoterapeutisk behandling af GAD er varianter af KAT (A).

KAT vil normalt skulle forløbe over 10-20 sessioner (C).

#### 1.3.5.2.4 Kombinationsbehandling

Patienter med GAD, der opnår mangelfuldt behandlingsresultat efter farmakologisk behandling 'lege artis', bør have tilbudt KAT som supplement eller erstatning (C).

Patienter, der opnår mangelfuldt behandlingsresultat efter KAT udført 'lege artis', bør have tilbudt farmakologisk behandling som supplement eller erstatning (C).

Ved farmakologisk behandling af patienter med GAD kan der udleveres supplerende selvhjælpsmateriale baseret på KAT-principper (D).

### 1.3.6 Obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD)<sup>3</sup>

#### 1.3.6.1 Evidensudsagn

##### 1.3.6.1.1 Medicin

I den initiale fase af behandlingen af OCD er der dokumenteret klinisk betydningsfuld effekt af forskellige serotonerge antidepressiva/SRI, clomipramin, SSRI og venlafaxin, samt virkning af fortsættelsesbehandling i op til et år for clomipramin og SSRI (Ia).

Der er ikke påvist sikre forskelle mellem farmaka inden for de nævnte serotonerge antidepressiva (Ia).

Der er i nogle studier påvist dosisafhængig effekt med større effekt af behandling med høje doser (II).

Antipsykotika (risperidon og quetiapin) kan have en virkning i augmentationsbehandling af OCD (II).

##### 1.3.6.1.2 Psykoterapi

Der er dokumenteret klinisk betydningsfuld effekt i behandling af OCD med eksponering og responshindring/ERP samt KAT, der indeholder ERP, selv om de fleste patienter har betydelige restsymptomer efter behandlingen (Ia).

Der er nogen dokumentation for, at ERP, samt KAT med ERP, har stabil langtidseffekt (>/= 2 år), dog ofte med behov for yderligere behandling i opfølgingsperioden (II).

---

<sup>3</sup> Hyppigt anvendt international forkortelse for det engelske Obsessive-Compulsive Disorder.

#### 1.3.6.1.3 Psykoterapi og medicin

Eksponeringsterapi har måske lidt bedre virkning end farmakologisk behandling i den initiale fase af behandlingen af OCD (II).

Behandling med eksponering alene eller sammen med farmakologisk behandling bidrager til stabil effekt (II).

Kombinationsbehandling med SRI og eksponering har lidt bedre virkning i den initiale fase end eksponering alene (Ib), men der er ikke bedre virkning på længere sigt ( $\geq 1$  år) (II).

Kombinationsbehandling med eksponering og SRI har bedre virkning i den initiale fase af behandlingen (Ib) og bedre langtidsvirkning (II) end SRI alene.

#### 1.3.6.2 Anbefalinger ved obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD)

##### 1.3.6.2.1 Valg af behandling

Patienter med OCD bør have tilbudt virksom behandling i form af kognitiv adfærdsterapi/KAT, medicin af SRI-typen (SSRI eller clomipramin) eller en kombination af disse metoder (A).

Patienter bør så vidt muligt tilbydes KAT eller kombinationsbehandling som første behandling (B).

##### 1.3.6.2.2 Medicin

Førstevalgspræparat ved OCD er et antidepressivum af SSRI-typen (C).

Dosisøgning bør ske gradvist afhængig af bivirkninger og effekt (B).

Behandlingsvarighed bør være mindst 12 måneder, hvorefter vedligeholdelsesbehandling bør overvejes (B).

Ved manglende effekt kan man i første omgang øge dosering, efter 12 uger kan overvejes skift af præparat, evt. til clomipramin (C), potensering med et antipsykotikum (D) eller supplerende KAT (B).

##### 1.3.6.2.3 Psykoterapi

Eksponerings terapi med respons-hindring/ERP bør være en central bestanddel af KAT ved OCD (A).

KAT vil normalt skulle forløbe over 10-20 sessioner (C).

##### 1.3.6.2.4 Kombinationsbehandling

Patienter med sværere OCD kan tilbydes kombinationsbehandling med KAT og SRI (B).

Patienter uden tilfredsstillende resultat af behandling med KAT eller med farmakologisk behandling bør have tilbudt kombinationsbehandling (B).

Ved farmakologisk behandling kan der udleveres selvhjælpsmateriale baseret på KAT-principper (C).

Ved farmakologisk behandling bør der gives instruktion i selvadministreret eksponering som supplement til den medicinske behandling (C).

#### 1.3.7 Posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD)<sup>4</sup>

---

<sup>4</sup> Hyppigt anvendt international forkortelse for det engelske Posttraumatic Stress Disorder.

### 1.3.7.1 Evidensudsagn vedrørende tidlige interventioner<sup>5</sup>

#### 1.3.7.1.1 Medicin

Psykofarmakologisk behandling er sparsomt undersøgt.

#### 1.3.7.1.2 Psykoterapi

Psykologisk debriefing (akut krisehjælp) som behandling til mennesker, der har været udsat for en traumatisk hændelse, har ingen forebyggende virkning over for senere udvikling af PTSD (Ia).

Forskellige former for KAT er dokumenteret virksomme, i fald der er klinisk signifikante symptomer, i den første måned efter den traumatiske hændelse, med henblik på at forebygge senere PTSD (Ib).

### 1.3.7.2 Evidensudsagn ved PTSD

#### 1.3.7.2.1 Medicin

I den initiale fase af behandlingen af PTSD er der dokumenteret effekt af SSRI (fluoxetin, sertralin og paroxetin) (Ia).

Der er påvist effekt af TCA (amitriptylin) samt af mirtazapin i enkelte studier (Ib).

#### 1.3.7.2.2 Psykoterapi

Forskellige former for KAT er dokumenteret virksomme over for PTSD (Ia).

Traumefokuseret KAT opnår klinisk betydelig virkning ved PTSD (Ia) og lidt bedre virkning end andre former for KAT eller psykologisk stresskontrolbehandling (II).

KAT uden særlig traumefokusering er virksom over for PTSD (Ib).

Eye Movement Desensitisation and Reprocessing (EMDR) er virksom over for PTSD, men der er ikke dokumentation for virkning af brugen af øjenbevægelser eller anden form for sansestimulation sammen med eksponeringen (Ib).

Psykologisk stresskontrolbehandling er virksom over for PTSD (Ib).

Virningen af KAT over for PTSD er holdbar på kort sigt, dvs. 6-12 måneder (II).

#### 1.3.7.2.3 Psykoterapi og medicin

Der er praktisk talt ingen sammenlignende undersøgelser af virningen af medicinsk behandling og psykoterapi ved PTSD, men metaanalyser tyder på større effekt af traumefokuseret KAT end af behandling med SSRI (II).

Ved manglende effekt af forudgående SSRI-behandling af PTSD er der effekt af behandling med KAT (II).

### 1.3.7.3 Anbefalinger ved PTSD

#### 1.3.7.3.1 Valg af behandling

Patienter med PTSD bør have tilbud om virksom behandling i form af KAT, EMDR, psykologisk stresskontrolbehandling eller farmakologisk behandling med SSRI (A).

Patienter med PTSD bør så vidt muligt tilbydes traumefokuseret KAT som første behandling (B).

<sup>5</sup> Dvs. indenfor den første måned efter traumet.

#### 1.3.7.3.2 Medicin

Førstevalgspræparater ved PTSD er antidepressiva af SSRI-typen (fluoxetin, sertralin og paroxetin) (A).

Fortsættelsesbehandling med antidepressiv medicin bør ved effekt normalt vare i 6-12 måneder efter den initiale fase af behandlingen (C).

Ved manglende effekt kan man i første omgang øge dosering, og efter 6-8 uger kan overvejes skift af præparat eller supplerende KAT (B).

#### 1.3.7.3.3 Psykoterapi

Psykologisk debriefing umiddelbart efter den traumatiske hændelse bør ikke anvendes for at forebygge senere PTSD (A).

Patienter med klinisk signifikante symptomer i den første måned efter den traumatiske hændelse bør have tilbud om KAT for at forebygge senere PTSD (B).

Ved PTSD bør tilbydes behandling med KAT, EMDR eller psykologisk stresskontrolbehandling (A), men primært traumefokuseret KAT (B).

Man bør være tilbageholdende med at anvende omfattende eksponering i behandlingen, hvis patienten er for psykisk skrøbelig (fx ved svær dissociation eller borderline personlighedsforstyrrelse), hvis han eller hun befinder sig i en presset social situation, eller hvis behandlingen foregår umiddelbart efter den traumatiske hændelse (D✓).

Ved sværere symptomer i den første måned efter den traumatiske hændelse vil behandling med KAT normalt skulle forløbe over 5-10 sessioner (C).

Ved PTSD vil behandling med KAT eller EMDR normalt skulle forløbe over 8-12 sessioner (B), evt. længere ved svære eller gentagne traumer eller ved samtidige, komorbide lidelser (C).

#### 1.3.7.3.4 Kombinationsbehandling

Ved manglende effekt af farmakologisk behandling bør behandling med traumefokuseret KAT tilbydes (B).

Ved manglende effekt af behandling med KAT udført 'lege artis' kan behandling med SSRI forsøges (C).

### 1.4 Organisatoriske konklusioner

De færreste personer med angsttilstande får stillet korrekt diagnose.

Et endnu mindre antal personer får evidensbaseret behandling i form af kognitiv adfærdsterapi eller relevant medicinsk behandling med antidepressiva.

Der savnes generelt sammenhæng i det danske behandlingstilbud til angstpatienter.

Der er for få psykiatriske speciallæger til at tilgodese behandlingsbehovet hos patienter med angsttilstande. Der er aktuelt kun to psykiatriske specialklinikker med ekspertise i angsttilstande og der mangler mulighed for at henvise til specifik angstbehandling hos psykologer med sygesikringsdækning.

Distriktpsykiatrien har kun i begrænset omfang tilbud til kronisk invaliderede patienter med angsttilstande.

Der er alt for få psykiatere og kliniske psykologer, som er trænet i dokumenteret virksomme psykologiske behandlingsmetoder ved angsttilstande i form af kognitiv adfærdsterapi, til at tilgodese behovet.

Der er ikke i dansk sammenhæng udviklet gennemprøvede computerprogrammer for selvhjælpsterapi beregnet for angsttilstande.

De engelske NICE-rapporter fremlægger velovervejede principper for organisering af behandling af angsttilstande, som vil kunne tjene som forbillede for organiseringen af angstbehandling i Danmark, herunder en model for trinvis optræning af behandlingsindsatsen ("stepped care").

Udenlandske undersøgelser tyder på, at øget samarbejde mellem praktiserende læger og psykiatriske speciallæger eller psykologer bedrer behandlingsprognosen for patienter med angsttilstande i almen lægepraksis.

#### 1.4.1 Arbejdsgruppens overvejelser vedr. organisation af behandling

Det anbefales at styrke indsatsen for at udbrede viden og information om angstlidelse dels generelt i befolkningen dels specifikt i sundhedsvæsenet. Såfremt angstlidelse identificeres og afhjælpes tidligt vil det kunne forebygge invaliderende forløb og komorbiditet i form af misbrug og depression.

Der bør sættes på udvikling af dansksprogede internetbaserede selvhjælpsprogrammer med kognitiv adfærdsterapi for de forskellige angsttilstande.

Den almenpraktiserende læge bør fortsat være den primære kontaktperson og første led i behandlingsindsatsen i sundhedsvæsenet.

Der er brug for en intensiveret behandlingsindsats over for angsttilstande i form af kvalificeret kognitiv adfærdsterapi, relevant farmakologisk behandling eller en kombination af disse metoder.

Behandlingsindsatsen vil kunne implementeres med den såkaldte "stepped care"-model som forbillede.

Udvalget har ikke nærmere drøftet, hvordan den øgede behandlingsindsats vil kunne implementeres og heller ikke foretaget økonomiske beregning af, hvad forskellige tiltag ville koste. Nedenfor er anført en række mulige foranstaltninger, som alene er tænkt som et idekatalog for en fremtidig drøftelse af angstbehandlingens organisering:

- a) Undervisning og vejledning af patienter med angsttilstande i brug af selvhjælpsprogrammer hos den almenpraktiserende læge
- b) Mulighed for at henvise til brug af selvhjælpsprogrammer på internettet med vejledning fra konsulent via telefon eller e-mail.
- c) Mulighed for konsulentbistand til den praktiserende læge fra psykiatrisk speciallæge og/eller psykolog eventuelt tilknyttet specialklinik ("shared care")
- d) Sygesikringstilskud til behandling hos psykolog med specialistuddannelse i kognitiv adfærdsterapi efter henvisning fra læge eller speciallæge
- e) Oprettelse af flere specialklinikker, evt. samlet for angst- og depressionsbehandling, hvor mere komplekse tilfælde kan henvises til behandling, og hvorfra der kan udgå undervisning, supervision, konsulentvirksomhed og udvikling af evidensbaseret behandling gennem forskning.
- f) Flere tilbud for kronisk invaliderede patienter med angsttilstande inden for distriktspsykiatrien, idet denne målgruppe ikke i alle regioner i Danmark er tilstrækkeligt højt prioriteret.

Der er behov for efter- og videreuddannelse af relevante faggrupper vedrørende diagnostik, kognitiv adfærdsterapi og psykofarmakologisk behandling af angsttilstande.

## 1.5 Sundhedsøkonomiske konklusioner.

Danske studier omhandlende de samfundsrelaterede omkostninger ved angstlidelser samt omkostningseffektiviteten af forskellige behandlingsmetoder mangler.

Sammenfattende viser de udenlandske studier, at patienter med angstsygdomme beslaglægger betydelige dele af samfundets ressourcer i form af et øget forbrug af ydelser inden for det psykiatriske og somatiske sundhedssystem. Endvidere har angstpatienter øget sygefravær, der medfører omkostninger i form af produktionstab.

Litteraturen omhandlende omkostningseffektiviteten af forskellige behandlingsmetoder er sparsom. Der mangler således i høj grad viden om, hvor omkostningseffektive de forskellige behandlingsmetoder er, samt hvilke patientgrupper, der har effekt af de forskellige behandlingsmetoder (fx milde versus svære angstlidelser).

Omkostningseffektiviteten af forskellige behandlingsformer afhænger af hvilken organisationsform, der tages udgangspunkt i. Således er farmakologisk behandling versus KAT kun i beskedent omfang alternativer i en dansk kontekst anno 2007. Arbejdsgruppen skønner ikke, at der på nuværende tidspunkt er nok professionelt uddannede, der kan tilbyde KAT.

Der savnes generelt videnskabelig dokumentation for at bedømme, hvilken behandlingsstrategi af individer med angstlidelser, som er mest omkostningseffektiv.

## 2 Indledning

Angstlidelser hører til de socialt og menneskeligt set mest omkostningsfulde sygdomme i verden. Et stort antal børn, unge og voksne lider af angsttilstande, og en livstidssygdomsrisiko på op til 25% er blevet fundet i moderne epidemiologiske studier. De mennesker med angsttilstande, som modtager behandling i offentligt regi, behandles ambulant enten hos praktiserende læge, speciallæge, psykolog eller i distriktspsykiatrisk sammenhæng. Der er imidlertid flere undersøgelser, der peger på, at mange mennesker med angstlidelser ikke får stillet diagnosen og ikke bliver tilbudt adækvat behandling.

Forløbet af mange angstlidelser er karakteriseret ved at starte tidligt i børne- eller ungdomsårene og ved at variere i sværhedsgrad. Hos visse personer bliver forløbet livslangt. De kan således have behov for en langvarig behandlingsindsats. Udover at påføre det enkelte menneske lidelse og nedsætte dets funktionsevne i familie-, skole- og arbejdsmæssig sammenhæng er der også studier, der finder en klar overdødelighed ved nogle angstlidelser, herunder ved suicidium. Nyere undersøgelser viser at der hos mennesker med svær angstlidelse gennem 10 år er en betydelig, signifikant overdødelighed pga. overhyppighed af cerebrovaskulære sygdomme, hjertekarsygdomme, mave-tarm lidelse, forhøjet blodtryk og lungelidelser. Der er også data der peger på, at mænd med selvrapporteret svær angst/nervøsitet har en fordoblet dødelighed indenfor en 10 års periode og en fordoblet risiko for at blive indlagt på hospital indenfor såvel somatik som psykiatri indenfor 10 år.

For angstlidelser er der betydelig komorbiditet dels angstlidelser imellem, men også i forhold til andre psykiske lidelser, specielt depression og misbrug. Angstsymptomer er hyppigt forekommende ved psykiatriske lidelser samt ved flere somatiske sygdomme, hvilket stiller særlige diagnostiske og differentialdiagnostiske krav.

Med introduktionen af tredje udgave af det amerikanske klassifikationssystem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder i 1980 blev der indført en helt ny terminologi og klassifikation for angsttilstande, som i al væsentlighed genfindes i den af WHO i Danmark anvendte tiende udgave af det internationale klassifikationssystem, ICD-10(3). Der er dog visse diagnostiske forskelle mellem de to systemer.

Fremkomsten af DSM-III førte til en kraftig intensivering af både den kliniske og den grundvidenskabelige forskning af angsttilstande, og der er nu en omfattende litteratur vedrørende diagnostik, udredning og behandling. På det behandlingsmæssige område har specielt antidepressiva fået en langt større rolle end tidligere, hvor benzodiazepiner var hovedmidlet, og blandt de psykoterapeutiske metoder er det især inden for kognitiv adfærdsterapi, at der er sket væsentlige gennembrud i behandlingsmulighederne.

Den store informationsmængde vedrørende diagnostik, udredning, epidemiologi og behandling af både farmakologisk og psykoterapeutisk art har affødt et stort behov for en systematisk gennemgang af den eksisterende evidens, således at der i dansk sammenhæng kan udarbejdes ensartede retningslinjer vedrørende udredning og behandling.

På baggrund af ovenstående nedsatte Sekretariatet for Referenceprogrammer i efteråret 2005 en arbejdsgruppe med et bredt kommissorium.

### 2.1 Afgrænsning

Angsttilstande afgrænses til F40 fobiske angsttilstande, F41 panikangst og generaliseret angst, F42 Obsessiv-kompulsive tilstande, F43.1 Posttraumatisk belastningsreaktion hos voksne<sup>6</sup>.

---

<sup>6</sup> Voksenpsykiatri og Børne- og ungdomspsykiatri er to forskellige specialer. Mange angstlidelser debuterer i barn- eller ungdom, og arbejdsgruppen kan anbefale, at der udarbejdes et referenceprogram for angstlidelser hos børn og unge.

## 2.2 Formål

I henhold til kommissoriet for arbejdsgruppen ønskes følgende områder belyst:

### Diagnostik og udredning

- Opsporing af personer med behov for behandling, herunder screening af særlige risikogrupper
- Hvordan sikres tidlig og korrekt diagnostik
- Hvilke instrumenter (ratingscales og strukturerede interviews) skal bruges ved diagnostik af angstlidelser
- Vigtige differentialdiagnostiske problemstillinger
- Komorbiditet (depression, misbrug, legemlige sygdomme som fx stofskiftesygdomme)
- Anbefalinger for visitation til forskellige behandlingstilbud (fx psykolog, praktiserende speciallæge i psykiatri, psykiatrisk afdeling)

### Farmakologisk behandling

- Anbefalinger for farmakologisk behandling i den initiale fase
- Anbefalinger for farmakologisk fortsættelsesbehandling

### Psykologisk behandling

- Anbefalinger for psykologisk behandling i den initiale fase
- Anbefalinger for psykologisk fortsættelsesbehandling
- Anbefalinger vedr. selvhjælpsterapi

### Kombineret farmakologisk og psykologisk behandling

- Anbefalinger for kombinationsbehandling

### Andre behandlingsformer

- Anbefalinger for andre former for behandling (fysioterapi, motion, kost, psykokirurgi m.v.)

### Anbefalinger, organisatoriske og økonomiske konsekvenser

- I det omfang referenceprogrammet indeholder anbefalinger om større ændringer i klinisk praksis, som er baseret på et højt evidensniveau, skal de organisatoriske og økonomiske konsekvenser heraf så vidt muligt belyses.

## 2.3 Metode

Arbejdsgruppen har valgt at belyse de i kommissoriet anførte problemstillinger ud fra opstilling af en række fokuserede spørgsmål og at tilrettelægge litteraturgennemgang på basis heraf (se bilag bagerst i referenceprogrammet). Det har været nødvendigt at begrænse litteraturgennemgangen under hensyntagen til de mange angstlidelser, som findes i ICD-10.

Der er inden for de sidste få år udarbejdet flere store rapporter i England og i Sverige på baggrund af et meget omfattende udvalgsarbejde: NICE-rapporter (4-6) og den svenske SBU rapport (7) (se kap. 6 og 7). Der er i disse rapporter en grundig gennemgang af effekten af både psykofarmakologisk og psykoterapeutisk behandling ved angsttilstande inkl. OCD og belastningsreaktioner, ligesom der er værdifulde epidemiologiske og andre relevante oplysninger. Derfor baserer vi i dette referenceprogram primært evidensvurdering af behandlingseffekt på disse rapporter (se appendiks E for en kort omtale af NICE- og SBU rapporter). Ved manglende information til at besvare et særligt spørgsmål eller særlige facetter af spørgsmålet (fx størrelsen af effekten) eller ved uoverensstemmelser mellem disse kilder er der inddraget supplerende metaanalyser og systematiske oversigtsværker, primært fra år 2000 og frem, samt i enkelte tilfælde centrale enkeltundersøgelser. Søgekriterierne og de benyttede databaser er anført i appendiks A.



I kapitlet vedr. kombinationsbehandling med psykoterapi og psykofarmakologi er primærlitteraturen gennemgået systematisk. Dette skyldes, at der findes en del uoverensstemmelser mellem oversigtsarbejderne, og at forholdet mellem psykoterapi og medicinsk behandling påkalder sig særlig interesse, fordi der er tale om etablerede, konkurrerende behandlingsmetoder til angstlidelser.

Med hensyn til epidemiologi, diagnostik, udredning og flere andre forhold, der i henhold til kommissoriet ønskes belyst, ligger det i problemstillingens natur, at der ikke er evidens på samme høje niveau som ved evaluering af behandlingsmetoder. Hertil kommer, at mange af undersøgelserne er foretaget i lande, der har en anden organisering af sundhedsvæsenet end Danmark. Vi har ikke anvendt evidensgraduering i forbindelse med epidemiologi og sundhedsøkonomi.

Forbehold er også nødvendige, når det drejer sig om anbefalinger, der vedrører mere komplekse problemstillinger. I den praktiske hverdag opstår der behov for at afgøre, hvor længe en behandling skal fortsætte, eller hvornår man skal supplere en behandling med en anden. Oftest foreligger der kun begrænset evidens for sådanne komplekse spørgsmål, og mange undersøgelser lider under den begrænsning at de er gennemført i en afgrænset, kort tidsperiode.

Den benyttede litteratur har været genstand for systematisk, metodisk vurdering ud fra Sundhedsstyrelsens skemaer. NICE og SBU rapporterne er således blevet vurderet med AGREE (8) af mindst to af arbejdsgruppens medlemmer. Sekundærkilder fra NICE- og SBU-rapporterne, der omtales i rapporten, er ikke underkastet ny vurdering, men alle referencer, der indgår som primært evidensmateriale, er vurderet af mindst en af arbejdsgruppens medlemmer.

#### 2.4 Målgruppe

Målgruppen for referenceprogrammet er fagpersoner inden for sundheds- og socialektoren, der diagnosticerer, udreder eller behandler patienter med angstlidelser, dvs. læger, psykologer, sygeplejersker, socialrådgivere, ergoterapeuter, fysioterapeuter m.v.

### 3 Angsttilstande

Diagnostik af angsttilstande i Danmark følger den del af WHO's International Classification of Diseases i 10. udgave (ICD-10), som vedrører klassifikation af psykiske lidelser og adfærdsmæssige forstyrrelser. Angstlidelser findes under hovedafsnittet F40-49 Nervøse og stress-relaterede tilstande samt tilstande med psykisk betingede legemlige symptomer. De lidelser, der omtales i dette referenceprogram, skal kort beskrives:

#### **Fobiske angsttilstande (F40)**

##### **F40.0 Agorafobi - fobisk angst for at færdes alene uden for hjemmet**

En relativt veldefineret gruppe af fobier omfattende frygt for at forlade hjemmet, komme i forretninger, forsamlinger eller på offentlige steder, eller rejse alene med tog, bus eller fly. Panikangst optræder ofte i forbindelse med agorafobi.

##### **F40.1 Socialfobi - fobisk angst i sociale situationer**

Frygt for at blive kritisk iagttaget af andre mennesker eller frygt for at komme til at gøre noget pinligt, førende til tilbøjelighed til at undgå forskellige sociale situationer. Mere gennemgribende sociale fobier er sædvanligvis ledsaget af lav selvagtelse og frygt for kritik. Der kan være klager over ansigtsrødem, rysten på hænderne, opkastnings- eller vandladningstrang.

##### **F40.2 Enkelfobi - fobisk angst i særlige situationer**

Fobier begrænset til helt specifikke situationer såsom angst for dyr, højder, torden, mørke, flyvning, lukkede rum, synet af blod eller legemsbeskadigelse.

#### **Andre angsttilstande (F41)**

##### **F41.0 Panikangst**

Tilbagevendende anfald af pludseligt indsættende svær panikagtig angst, som ikke er begrænset til særlige situationer eller omstændigheder, og derfor optræder uforudsigeligt. Som ved andre angsttilstande omfatter de dominerende symptomer hjertebanken, trykken i brystet, kvælningsfølelse, svimmelhed og uvirkelighedsfølelse (depersonalisation eller derealisation).

##### **F41.1 Generaliseret angst**

Det essentielle træk er angst, som er generaliseret og vedvarende, men ikke begrænset til særlige situationer eller omstændigheder. De mest fremtrædende symptomer omfatter klager over vedholdende nervøsitet, rysten, muskelspændinger, svedtendens, ørhed i hovedet, hjertebanken, svimmelhed og trykken i maven. Patienten giver ofte udtryk for frygt eller bekymring for, at de selv eller deres nærmeststående skal blive syge eller komme ud for en ulykke.

#### **Obsessiv-kompulsiv tilstand<sup>7</sup> (F42)**

Tilstanden er karakteriseret ved tilbagevendende tvangstanker eller tvangshandlinger. Tvangstanker er ideer, tankebilleder eller indskydelser, som dukker op i patientens bevidsthed igen og igen på stereotyp måde. De er praktisk talt altid pinagtigt generende, og patienten prøver ofte uden held at afvise dem. De erkendes imidlertid af patienten som hans eller hendes egne tanker, selvom de er ufrivillige og ofte i modstrid med patientens følelser. Tvangshandlinger og ritualer er stereotyp adfærd, som gentages atter og atter. De er ikke i sig selv behagelige eller nyttige. Sædvanligvis

<sup>7</sup> Forkortet OCD efter det engelske Obsessive-Compulsive Disorder.

erkender patienten denne adfærd som meningsløs eller ineffektiv og gør forsøg på at modstå den. Angst er næsten altid til stede. Hvis patienten prøver at modstå tvangshandlingerne, forværres angsten.

### **Akut- og posttraumatisk belastningsreaktion (F43)**

#### **F43.0 Akut belastningsreaktion**

En forbigående tilstand som udvikler sig hos et individ som reaktion på exceptionel fysisk eller psykisk belastning. Tilstanden udvikler sig umiddelbart (inden for 1 time) efter traumet og fortager sig hurtigt, i løbet af timer eller få dage. Symptomerne viser et blandet og skiftende billede og omfatter initialt en tilstand af omtågethed, indsnævring af opmærksomhedsfeltet, desorientering og sanseforstyrrelser og kan stige til dissociativ stupor eller uro og overaktivitet<sup>8</sup>.

#### **F43.1 Posttraumatisk belastningsreaktion<sup>9</sup>**

En tilstand der opstår som en forsinket eller protraheret reaktion på en traumatisk begivenhed eller situation (af kortere eller længere varighed) af en exceptionel truende eller katastrofeagtig natur, som vil medføre kraftig påvirkning hos praktisk talt enhver. Tilstanden opstår inden for 6 måneder efter den traumatiske hændelse og symptomerne er vedvarende.

Typisk ses tilbagevendende episoder med genoplevelse af traumet i form af påtrængende erindringer (flashbacks), drømme eller mareridt, som optræder på en baggrund af svækket følsomhed og emotionel afstumpning, tilbagetrækning fra andre, nedsat reaktivitet overfor omgivelserne, anhedoni, forstemning, og forsøg på at undgå aktiviteter og situationer, som kan minde om traumet. Der er sædvanligvis en tilstand af autonom irritabilitet og alarmeredskab, tilbøjelighed til sammenfaren og søvnløshed.

---

<sup>8</sup> Retningslinier for behandling af denne tilstand er ikke inkluderet i referenceprogrammet, da der er meget begrænset forskning for denne lidelse defineret ifølge ICD-10. Se nærmere afsnit 5.2.1.2.

<sup>9</sup> Forkortet PTSD efter det engelske Post Traumatic Stress Disorder.

## 4 Epidemiologi

I dette kapitel gives en oversigt over en række epidemiologiske nøgletal for angsttilstande og deres behandling ud fra en række store epidemiologiske befolkningsstudier fra USA, Europa og Skandinavien fra de senere år. Der er herudover foretaget systematiske søgninger på litteratur, der omhandler epidemiologi, forløb og komorbiditet i relation til angstlidelser med henblik på supplerende information. Sundhedsøkonomiske forhold er omtalt i kapitel 11.

### 4.1 Forekomst

Forekomsten af angstlidelser er grundigt undersøgt og er fundet høj, både vurderet som *livstidsprævalens* og som forekomst inden for de forgående 12 måneder (såkaldt *12-måneders* prævalens). Derimod er der sparsom litteratur om *incidens*, dvs. antal nye tilfælde inden for et specifikt tidsrum (typisk 1 år).

Internationale prævalenstal for angstlidelser varierer imidlertid for de store epidemiologiske undersøgelser fra de senere år, hvilket udover reelle forskelle i forekomst kan skyldes mange andre faktorer som design af undersøgelse, diagnostiske kriterier, diagnoseinstrument, antallet af personer inkluderet i et studie, det enkelte land, responsraten i undersøgelserne samt særlige problemer med at kalibrere interviewere til at anvende samme tærskel for klinisk grænseværdier(9). Diagnosesystemerne kræver, at symptomerne er til betydelig gene for patienten i form af subjektiv lidelse eller funktionsnedsættelse, og dette krav er ikke præcist indholdsbestemt.

#### 4.1.1 Livstidsprævalens

De store og sammenlignelige befolkningsundersøgelser af forekomsten af psykiske lidelser er dels fra USA, dels fra Europæiske lande. Det drejer sig om 'the National Comorbidity Survey' (NCS) fra USA (10) hvor første del er udført i årene 1990-92, og the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) udført i årene 2001-2003 (11), en norsk undersøgelse udført i Oslo i årene 1994-97 (12) samt den store europæiske undersøgelse European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMed) af 21425 borgere fra Belgien, Frankrig, Tyskland, Italien, Holland og Spanien (13). Dertil kommer en metaanalyse foretaget af Wittchen et al.(14) af 27 forskellige epidemiologiske undersøgelser med varierende design og metodik, hvori der tilsammen indgår over 150,000 borgere fra 16 Europæiske lande. Resultater fra de epidemiologiske undersøgelser er anført i tabel 4.1.1.

**Tabel 4.1.1. 12-måneders- og livstidsprævalens i store epidemiologiske undersøgelser, i procent**

	DSM III-R		DSM III-R		DSM-IV		DSM-IV		Metaanalyse,	
	NCS/USA, Kessler 1994 <sup>a</sup>		Oslo, Norge Kringlen 2001 <sup>b</sup>		ESEMed, Europa, Alonso, 2004 <sup>c</sup>		NCS Repl./USA Kessler, 2005 <sup>d</sup>		Europa Wittchen 2005 <sup>e</sup>	
	12 mdr.	Livstid	12 mdr.	Livstid	12 mdr.	Livstid	12 mdr.	Livstid	12 mdr.	Livstid
<b>Panikangst</b>	2,3	3,5	2,6	4,5	0,8	2,1	2,7	4,7	2,3	-
<b>Agorafobi</b>	2,8	5,3	3,1	6,1	0,4	0,9	0,8	1,4	2,0	-
<b>Enkelfobi</b>	8,8	11,3	11,1	14,4	3,5	7,7	8,7	12,5	7,6	-
<b>Socialfobi</b>	7,9	13,3	7,9	13,7	1,2	2,4	6,8	12,1	2,0	-
<b>Generaliseret angst</b>	3,1	5,1	1,9	4,5	1,0	2,8	3,1	5,7	1,5	-
<b>OCD</b>	-	-	0,7	1,6	-	-	1,0	1,6	0,7	-
<b>PTSD</b>	-	7,8	-	-	0,9	1,9	3,5	6,8	-	-
<b>Alle angstlidelser</b>	17,2	24,9	19,8*/-	29,1*/-	6,4	13,6	18,1	28,8	12,0	

a: National Comorbidity Survey (NCS) i USA fra 1990-1992 med 4375 repræsentativt udvalgte personer (15)

b: Den norske epidemiologiske undersøgelse udført i Oslo i 1994-1997 med 2066 repræsentativt udvalgte personer (12)

c: Et europæisk projekt, the European Study of Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD), med 21.425 repræsentativt udvalgte personer fra Belgien, Frankrig, Tyskland, Italien, Holland og Spanien (13).

d: Gentagelse af NCS-undersøgelsen i årene 2001-2003 med 9282 personer (11).

e. Metaanalyse ud fra 27 europæiske epidemiologiske undersøgelser med varierende design og diagnosesystemer, der inkluderer over 150.000 personer(14)

\*: Beregnet ud fra (16).

Det fremgår af tabellen, at der for både livstids- og 12 måneders prævalens er en vis variation mellem de forskellige undersøgelser, og at den norske undersøgelse har tal der svarer mere til de amerikanske end til de europæiske. Men selv de lavest rapporterede skøn peger på, at angstlidelser er hyppigt forekommende. Forholdet mellem 12 måneders- og livstidsprævalens peger på, at angstlidelser er langvarige, ofte kroniske tilstande.

Som det ses finder metaanalysen højere 12 måneders. forekomst end fx ESEMeD studiet, som jo også er foretaget i europæiske lande, og det er nok generelt vanskeligt at sammenligne data på dette område, hvis de ikke baserer sig på nogenlunde ens diagnosesystem og metodik.

#### 4.1.2 Karakteristika

I flere af de epidemiologiske befolkningsstudier har man belyst forekomsten af angstlidelser yderligere mht. en række variable.

##### Køn

Man har gennemgående fundet, at kvinder har højere forekomst af angstlidelser end mænd (2:1), men især af lidelserne: Panikangst, enkeltfobi og PTSD (10,13) (se tabel 4.1.2.a), og ikke af OCD.

**Tabel 4.1.2.a Kønsforskelle**

	ESEMeD		NCS	
	Livstidsprævalens	12. mdr. prævalens	Livstidsprævalens	12. mdr. prævalens
<b>Mænd</b>	9.5%	3.8%	19.2%	11.8%
<b>Kvinder</b>	17.5%	8.7%	30.5%	22.6%

##### Alder

Som det fremgår af tabel (4.2.1.b) er forekomsten af angstlidelser hyppig fra ung alder, mens der blandt den ældre aldersgruppe synes at være en lavere forekomst(17) .

**Tabel 4.1.2.b Livstidsprævalens i %, fordelt på aldersgrupper, NCS Repl., USA**

	Alder 18-29 år	Alder 30-44 år	Alder 45-59 år	Alder > 60 år
<b>Panikangst</b>	4.4	5.7	5.9	2.0
<b>Agorafobi</b>	1.1	1.7	1.6	1.0
<b>Enkel fobi</b>	13.3	13.9	14.1	7.5
<b>Socialfobi</b>	13.6	14.3	12.4	6.6
<b>Generaliseret angst</b>	4.1	6.8	7.7	3.6
<b>PTSD</b>	6.3	8.2	9.2	2.5
<b>OCD</b>	2.0	2.3	1.3	0.7

I NCS Replication studiet har man (tabel 4.1.2.c) angivet *debutalder* ved angstlidelser. Det fremgår, at der er særlig tidlig debutalder for enkeltfobi og socialfobi, hvilket giver en median debutalder på 11 år. Til

sammenligning findes i samme undersøgelse at misbrug og depression debuterer senere med en median debutalder for misbrug ved 20 år og ved depression 30 år (17).

**Tabel 4.1.2.c NCS Replication, USA.**

	<b>Alder hvor 50% har haft debut af angstlidelse</b>	<b>Alder hvor 75% har haft debut af angstlidelse</b>
<b>Panikangst</b>	24 år	40 år
<b>Agorafobi</b>	20 år	33 år
<b>Enkel fobi</b>	7 år	12 år
<b>Socialfobi</b>	13 år	15 år
<b>Generaliseret angst</b>	31 år	47 år
<b>PTSD</b>	23 år	39 år
<b>OCD</b>	19 år	30 år

#### 4.1.3 Sværhedsgrad

I flere studier har man søgt at belyse sværhedsgraden af angsttilstande ud fra psykopatologiske (fx selvmordsadfærd) og sociale kriterier (subjektiv lidelse og psykosocial dysfunktion). I NCS-R studiet (11) fandt man for 12 måneders prævalens, at 23% af angstlidelser kan klassificeres som værende af stor sværhedsgrad, 34% af moderat og 43% af mild grad (se tabel 4.1.3).

**Tabel 4.1.3 12 måneders prævalens og sværhedsgrad DSM-IV lidelser NCS-repl., USA (9282 personer)**

<b>Angstlidelser</b>	<b>Total forekomst</b>	<b>Svær %</b>	<b>Moderat%</b>	<b>Mild%</b>
<b>Panikangst</b>	2.7	44.8	29.5	25.7
<b>Agorafobi</b>	0.8	40.6	30.7	28.7
<b>Enkel fobi</b>	8.7	21.9	30.0	48.1
<b>Social fobi</b>	6.8	29.9	38.8	31.3
<b>Generaliseret angst</b>	3.1	32.3	44.6	23.1
<b>PTSD</b>	3.5	36.6	33.1	30.2
<b>OCD</b>	1.0	50.6	34.8	14.6

I meta-analysen af Wittchen et al.(14) konkluderes tilsvarende, at der var store variationer i sværhedsgrad af angstlidelser i forskellige studier, men at en angstdiagnose er forbundet med betydelig reduktion i livskvalitet eller social funktionsevne.

I NCS undersøgelsen (15) har man for 4375 personer undersøgt sammenhængen mellem sværhedsgrad af sygdom og konsekvenser. Man finder at for milde og moderat svære lidelser er der ingen signifikant forskel i graden af hospitalsindlæggelse, sygefravær, selvmordsforsøg og progression til svær psykisk lidelse. Kessler (RC 2003, Arch. Gen Psychiat. vol. 60, 1117-1122) peger på at milde 'subkliniske' tilstande ikke bør fjernes fra diagnosesystemerne, idet behandling af milde tilstande evt. kan betyde, at man forebygger fremtidige svære tilstande, samt at økonomiske betragtninger bør medinddrages.

#### 4.2 Forløb

Forløbsstudier viser, at angstlidelser har et varierende forløb med tendens til at blive kroniske. Flere undersøgelser har som nævnt vist, at angstlidelser starter tidligt i livet, og at der hyppigt opstår psykiatrisk komorbiditet som forværrer prognosen for samtlige angstlidelser(18). Forløbsstudier af angstlidelser er

naturalistiske uden skelnen mellem spontanforløb og forløb efter behandling. Vi skal kort illustrere forløbet ved forskellige angstlidelser:

### **Panikangst og Agorafobi**

I den tidligste større amerikanske befolkningsundersøgelse ECA (19) fandt man stor variation i forløbet af panikangst. Man estimerede, at blandt 32 personer som debuterede med panikangst ville gennemsnitlig 21 blive panikfri, og blandt disse ville 6 få tilbagefald i løbet af en 14 års periode. De fleste remissioner skete i det første år efter sygdomsdebut, herefter var remissionsraten langsommere. I de tilfælde hvor der også var agorafobi, var remissionsraten mindre end i tilfælde uden agorafobi.

I et amerikansk prospektivt studie (Harvard/Brown-projektet) med 12 års followup, undersøgte man personer henvist til psykiatrisk behandling for en angstlidelse. 82% af personerne med panikangst uden agorafobi opnåede symptomfrihed efter indeksperioden. Af disse havde 56% haft tilbagefald ved 12 års followup. For panikangst med agorafobi var de tilsvarende tal 48% og 58% (18).

I et svensk studie (20) af 55 patienter med panikangst fandt man efter 15 år, at 18% var blevet symptomfri uden at have fået behandling, at 13% var symptomfrie, men i behandling, at 51% fortsat havde tilbagevendende angstanfald og at 18% fortsat opfyldte kriterier for panikangst. Forekomsten af agorafobi var faldet fra 69% til 20%. Det konkluderes, at prognosen er gunstig for mange med panikangst, men at lidelsen er kronisk forløbende og kræver behandling.

### **Generaliseret angst**

Forløbet af generaliseret angst er undersøgt i det amerikanske Harvard/Brown-projekt med opfølgning indtil 12 år(18). Her inkluderedes 179 personer med generaliseret angst. I løbet af followup perioden var 58% blevet raske efter den primære sygdomsperiode, men ca. 45% fik tilbagefald. Sammenlagt havde personerne sygdomsperioder i gennemsnit 74% af tiden.

Flere oversigter har ligeledes konkluderet, at generaliseret angst er en kronisk lidelse med vekslende sværhedsgrad af symptomer (21,22).

### **Socialfobi**

I en oversigt over epidemiologiske studier af socialfobi konkluderede Wittchen og Fehm (23), at det spontane forløb af sygdommen ofte er kronisk. Personer som har haft socialfobi i barndommen, bliver sjældent fuldstændig symptomfri, men opfylder ofte ikke alle kriterier for socialfobi i voksenalderen. Blandt personer som fortsat har socialfobi i 30-40 års alderen, er spontan helbredelse sjælden. Med hensyn til social funktion har man i flere undersøgelser fundet, at personer med socialfobi klarer sig dårligere end andre med hensyn til uddannelse, erhverv og ægteskab, samt at de generelt har en nedsat livskvalitet.

Wittchen og Fehms konklusioner er i overensstemmelse med resultater fra Harvard/Brown-projektet (18). Ved 12 års followup havde 37% af personer med socialfobi opnået fuldstændig remission, og blandt disse var der tilbagefald for 39%'s vedkommende. De inkluderede personer med socialfobi havde i løbet af de 12 år været i en sygdomsperiode i gennemsnitlig 80% af tiden.

### **Obsessiv kompulsiv lidelse**

Forløbet af OCD er hyppigt kronisk eller tilbagevendende. I et svensk followup studie (24) undersøgte man personer, som havde været indlagt på en bestemt psykiatrisk afdeling med obsessiv kompulsiv lidelse i perioden 1947-1953. Followup tiden fra symptomdebut til 2. undersøgelse var mellem 37 og 74 år. Kun et fåtal af deltagerne havde modtaget specifik behandling (psykokirurgi eller clomipramin), og eksklusion af disse medførte ikke ændring af resultaterne.

Undersøgelsens hovedfund var at blandt personer med obsessiv kompulsiv lidelse som følges over en længere årrække, opnår de fleste en bedring. For de fleste personer som opnåede en bedring, var denne indtrådt langsomt og gradvist, med hyppige tilbagefald. Tidlig debut var i denne undersøgelse forbundet med

en dårlig prognose, og de fleste havde resterende symptomer af varierende sværhedsgrad. Da undersøgelsen kun omfattede personer, som havde været indlagt på en psykiatrisk afdeling, er de dog formentlig ikke repræsentative for alle med obsessiv kompulsiv lidelse.

I et dansk studie undersøgte Thomsen (25) 64 personer, som 6-22 år tidligere havde været behandlet på Børnepsykiatrisk Hospital i Århus for obsessiv kompulsiv lidelse. De var på henvisningstidspunktet 8-17 år. Ved followup undersøgelsen havde 27,7% ikke haft OCD-symptomer siden behandlingen. 25,5% havde subkliniske symptomer, 21,3% havde et episodisk forløb med perioder med ingen eller subkliniske symptomer. De sidste 25,5% havde OCD med et kronisk forløb.

#### **Posttraumatisk stress reaktion**

I NCS studiet fra USA fandt Kessler et al (26), at mere end 1/3 af personer med PTSD ikke kom sig selv efter mange års forløb. De traumer, der hyppigst var forbundet med PTSD, var for mænd krigsbegivenheder og for kvinder seksuelle overgreb.

Forløbet af PTSD har været undersøgt i mange studier og hyppigst i grupper af personer, som har været udsat for specifikke traumer, for eksempel voldtægt, tortur, krig eller naturkatastrofer. Varigheden af PTSD afhænger blandt andet af traumets karakter og sværhedsgrad (27).

Blandt 78 armeniere udsat for alvorlig vold, alvorligt jordskælv eller mildere jordskælv havde 89,5%, 86,2% og 13,8% PTSD 1½ år efter traumet. 4½ år efter traumet var tallene 94,7%, 73,3% og 6,9% (28). Blandt ofrene for alvorlig vold eller alvorligt jordskælv var sværhedsgraden af PTSD ikke faldet mellem de to undersøgelsestidspunkter. Marmar et al. (29) fandt ligeledes, at risikoen for kronicitet blandt retningspersonel var størst, for de der havde arbejdet under de mest alvorlige ulykker eller katastrofer. Bremner et al. (30) undersøgte 61 veteraner fra Vietnam krigen med PTSD. Sygdommens typiske forløb var en udtalt stigning i antallet af PTSD symptomer de første cirka 2 år efter krigen. Derefter var der typisk en langsommere forværring i symptomerne indtil undersøgelsen sluttede 24 år efter krigen. Forløbet var tilsyneladende uafhængigt af behandling med antidepressiv medicin eller hospitalsindlæggelse.

I en tysk-amerikansk epidemiologisk undersøgelse fandt man 125 14-24 årige, som opfyldte kriterier eller "subtærskel"-kriterier for DSM-IV PTSD efter forskellige typer traumer. Ved 34-50 måneders followup (responsrate = 84%) opfyldte 56,7% af de med "subtærskel"-PTSD, og 42,9% af de med PTSD ikke kriterierne for PTSD. Den gennemsnitlige remissionsrate for alle var 52%(31).

#### 4.3 Psykiatrisk komorbiditet

Høj komorbiditet mellem angstlidelser og andre psykiske lidelser er et stabilt fund i de tidligere beskrevne befolkningsstudier. Forekomst af komorbiditet angives ofte i form af odds-ratio (OR), dvs. et udtryk for den relative hyppighed af komorbid lidelse ved en given specifik lidelse. En odds-ratio på 1 angiver således, at der ikke er hyppigere forekomst (komorbiditet) mellem de to lidelser end tilfældigt. En værdi >1 angiver, at der foreligger komorbiditet og talværdien udtrykker komorbiditetens styrke.

Resultater fra det Europæiske ESEMed studie (DSM-IV) (32) er anført i Tabel 4.3.a. De generelt høje odds-ratioer viser, at komorbiditet er hyppigt forekommende ved alle angstlidelser.



**Tabel 4.3.a Komorbiditet af angsttilstande, depression og misbrug i ESEMed-undersøgelsen, OR ud fra 12 måneders prævalens (32) side 32.**

	Major Depression	Dystymi	GAD	Social fobi	Enkel fobi	PTSD	Agorafobi	Panik angst
<b>Major D.</b>								
<b>Dystymi</b>	99.9							
<b>GAD</b>	33.7	17.6						
<b>Socialfobi</b>	10.2	5.4	13.5					
<b>Enkelfobi</b>	6.2	3.5	6.7	9.7				
<b>PTSD</b>	20.7	18.4	5.1	9.6	3.5			
<b>Agorafobi</b>	25.8	29.4	25.7	21.6	24.2	12.5		
<b>Panikangst</b>	29.4	10.0	20.3	11.6	7.8	17.6	25.8	
<b>Alkoholmisbrug</b>	2.6	1.7	2.5	2.7	2.0	1.9	2.9	3.3
<b>Alkoholafhængig</b>	6.7	2.2	11.2	2.7	3.3	3.1	10.7	6.8

Fra NCS-R studiet har Kessler et al. (11) beregnet livstidsprævalens antallet af samtidige lidelser i relation til alder (Tabel 4.3.b).

**Tabel 4.3.b Komorbiditet i forhold til alder i NCS-Repl., procentangivelser som livstidsprævalens (11)**

	Total	18-29 år	30-44 år	45-59 år	> 60 år
<b>En lidelse</b>	46.4	52.4	55.0	46.5	26.1
<b>To eller flere</b>	27.7	33.9	34.0	27.0	11.6
<b>Tre eller flere</b>	17.3	22.3	22.5	15.9	5.3

Som det fremgår af tabel 4.3.b grupperer diagnoserne sig således, at der allerede i tidlig alder findes komorbiditet, og at 17% af befolkningen opfylder kriterier for tre eller flere psykiske lidelser.

Prospektive undersøgelser af unge med primær angstlidelse viser, at risiko for misbrugsadfærd øges. Zimmermann et al. (33) finder ved en prospektiv 4 års followup undersøgelse af unge med angstlidelse i alderen 14-24 år, at især socialfobi og panikanfald signifikant øger frekvensen af storforbrug, risikoforbrug og afhængighed af alkohol. Man kan af sådanne data udlede, at tidlig indsats overfor angstlidelser vil kunne medvirke til at forebygge sekundære lidelser i form af misbrug og depression.

#### 4.4 Brug af sundhedsydelser

I det europæiske ESEMed studie (34) har man undersøgt forbruget af sundhedsydelser ved psykiske lidelser. I Tabel 4.4.a er angstlidelser sammenlignet med depressive og alkoholrelaterede tilstande. Der er også anført data for komorbiditet. Tabellen viser at kun 28% af personer med angstlidelser modtager behandling og at denne primært sker i almen praksis. Den procentiske fordeling af behandling for disse personer fremgår af tabellen. Det fremgår også, at et relativt større antal personer med komorbide lidelser modtager behandling.

**Tabel 4.4.a Behandling af psykiske lidelser i ESEMed-undersøgelsen, anført ud fra 12 måneders prævalens(34)**

	Total	Alene Almen praksis	Psykiolog, psykiatrisk tværfagligt personale, socialrådgiver, men ikke psykiater	Alene psykiater	Almen praksis + Psykiolog, psykiatrisk tværfagligt personale, socialrådgiver	Alene anden ydelse
Angstlidelser	28.1%	31.1%	14.4%	21.6%	26.2%	6.7%
Depressive lidelser	36.5%	36.5%	10.5%	21.4%	30.9%	2.6%
Alkohollidelser	8.3%	7.2%	46.0%	13.5%	33.2%	0.0%
Kun én lidelse	19.6%	37.3%	14.7%	15.2%	24.9%	7.0%
Mere end én lidelse	40.0%	28.9%	12.1%	24.6%	31.5%	2.8%

I samme studie findes også data for ordination af psykofarmaka hos personer med angstlidelser (35) (Tabel 4.4.b). Det fremgår, at ¼ - ½ med angstlidelse ordineres psykofarmaka, og især anxiolytika.

**Tabel 4.4.b Procenten af personer med 12 måneders diagnosticeret angstlidelse, som rapporterede at have brugt medicin indenfor de sidste 12 måneder**

	Enhver form for psykofarmaka	Antidepressiva	Anxiolytika	Antipsykotika
Enhver form for angst	32.4%	14.5%	25.3%	3.2%
Egentlig angstlidelse	25.5%	8.6%	20.1%	2.1%

I Wittchen et al. (14), hvor man sammenfatter resultater fra 27 forskellige lande, har man belyst forholdet mellem omfang af medicinsk og psykologisk behandling af angstlidelser og andre tilstande (Tabel 4.4.c). Det fremgår at personer, der har opsøgt sundhedsvæsenet for angstlidelse, fik tilbudt forskellige former for behandling, især medicin eventuelt i kombination med psykoterapi.

**Tabel 4.4.c Arten af behandling til personer, der har opsøgt sundhedsvæsenet (ESEMed data fra (14))**

	% af personer der indgår i 'uspecifik konsultation				
	konsultation uspec.	Medicin alene	Psykiologisk behandling alene	Medicin og psykologisk behandling	Ingenting
Lidelse uspecificeret	25.7%	34.0%	18.3%	26.5%	21.2%
Affektiv lidelse	36.5%	37.9%	13.8%	33.1%	15.1%
Angstlidelse	26.1%	30.8%	19.6%	26.5%	23.2%
Alkoholmisbrug	8.3%	19.5%	34.0%	31.7%	14.9%
Kun én lidelse	19.6%	34.3%	19.4%	17.2%	29.1%
Mere end én lidelse	40.0%	33.5%	17.0%	37.3%	12.1%

#### 4.4.1 Manglende opsporing/ diagnose / behandling

Af de omtalte europæiske befolkningsstudier fremgår, at mange personer med angstlidelser ikke modtager specifik behandling for lidelserne.

I en ny undersøgelse af forekomsten af GAD i primær praksis i Danmark, Finland, Norge og Sverige (36) har 648 praktiserende læger og 8879 patienter deltaget. Man finder at aldersstandardiseret forekomst af GAD blandt mænd er 4.1-6% og 3.7-7.1% blandt kvinder. Praktiserende læger havde en genkendelsesrate på 33% i Danmark og 53% i Norge. Genkendelsen af lidelsen var forbundet med hvorvidt patienterne præsenterede klager over fysiske symptomer. Klager over fysiske symptomer medførte at lægen havde en lavere genkendelsesrate af angstlidelsen.

I The National Comorbidity Survey Replication (37) har man yderligere belyst, hvor lang tid, der går før en behandling institueres (se tabel 4.4.1). Man finder således, at langt de fleste mennesker, som har en kronisk psykisk lidelse på et eller andet tidspunkt vil søge hjælp til behandling. Det er i højere grad depressionsklager der får mennesker til at opsøge hjælp (88.1-94.2%), hvorimod antallet af mennesker med angstsymptomer, der søger hjælp er lavere (27.3-95.3%).

Manglende behandling eller sent indsættende behandling findes at være forbundet til faktorer såsom at: Lidelsen er startet i ung alder, at man er af ældre generation og sociodemografiske faktorer (mandligt køn, gift, ringe uddannelse, etnisk minoritet).

**Tabel 4.4.1 Tidspunkt for opsøgning af behandling i NCS-Repl. –undersøgelsen (37)**

	Andel patienter med behandlingskontakt foretaget i debut år %	Middelvarighed inden behandlings- kontakt hos de øvrige patienter	Antal patienter i undersøgelsen med lidelsen
<b>Angstlidelser</b>			
Panikangst	33.6	10 år	269
Agorafobi	15.1	12 år	137
Enkel fobi	1.6	20 år	720
Socialfobi	3.4	16 år	694
Generaliseret angst	33.3	9 år	444
PTSD	7.1	12 år	389
<b>Stemmingslidelser</b>			
Major depression	37.4	8 år	1092
Dystymi	41.6	7 år	229
Bipolar lidelse	39.1	6 år	224
<b>Impuls Kontrol lidelser</b>			
ADHD	7	13 år	253
<b>Misbrug</b>			
Alkoholmisbrug	12.4	9 år	751
Alkoholafhængighed	20.7	6 år	307
Stofmisbrug	12.5	6 år	450
Stofafhængighed	26.5	5 år	174

#### 4.5 Sammenfatning vedr. epidemiologiske forhold

- Forekomsten af angsttilstande er høj både vurderet ud fra forekomst i det foregående år (12 måneders prævalens) og under livsforløbet (livstidsprævalens).
- Der er en variation i empiriske estimater for prævalens i befolkningsstudier fra USA, Europa og de skandinaviske lande, der formentligt afspejler forskelle både i metodik og diagnostik samt reel forekomst, men for mange angstlidelser er forskelle små.
- Angsttilstande forekommer hyppigere hos kvinder end hos mænd.
- Forløbet af angsttilstande er varierende, oftest fluktuerende i intensitet gennem livet, og hos en andel bliver forløbet svært kronisk invaliderende.
- De enkelte angsttilstande er hyppigt komorbide med andre psykiske lidelser, især andre angsttilstande, depression og misbrug.
- Angsttilstande er forbundet med betydelig grad af subjektiv lidelse, nedsat livskvalitet og nedsat social funktionsevne.
- Kun en mindre del af personer med angstlidelser opsøger hjælp i sundhedsvæsenet. Afhængig af typen af angstlidelse er der en mindre andel der diagnosticeres og tilbydes specifik behandling og da primært hos praktiserende læge.
- Den tilbudte behandling omfatter både psykofarmakologisk og psykologisk behandling.

## 5 Diagnostik og udredning

### 5.1 Fokuserede spørgsmål

- Hvilke standardiserede instrumenter og rating scales er anvendelige ved angstlidelser til diagnosticering og symptomregistrering?
- Hvilke standardiserede instrumenter kan anbefales til diagnosticering og symptomregistrering af angstlidelser i almen praksis?
- Hvorledes udredes patienter med angstlidelser bedst muligt for psykiatrisk og somatisk sygdom?

### 5.2 Standardiserede instrumenter til diagnostik og symptomregistrering

#### 5.2.1 Diagnosesystemer

##### 5.2.1.1 ICD-10

Diagnostik af angstlidelser følger herhjemme ICD-10 kriterierne for klassifikation af psykiske lidelser og adfærdsmæssige forstyrrelser. Internationalt findes ”The ICD-10 Classification for Mental and Behavioural Disorders, Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines” (38), der er beregnet til klinisk brug. Her findes brede beskrivelser af de diagnostiske kriterier, som kan anvendes med en vis fleksibilitet i klinikken.

Til brug ved psykiatrisk forskning udgav WHO ”The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders, Diagnostic Criteria for Research” (39). Her er anført præcise diagnostiske kriterier, således at man i forskningen kan sikre sig homogene patientgrupper og sammenlignelige resultater.

Den danske udgave af ICD-10’s diagnostiske kriterier for psykiske lidelser (3) lægger sig relativt tæt op ad forskningsudgaven af ICD-10 med specifikke inklusions- og eksklusionskriterier.

I almen praksis baseres diagnostikken på en international ICD-10 version for Primær Helsetjeneste (40). Den har dog aldrig vundet stor udbredelse og et alternativ er den af WONCA udarbejdede ”International Klassifikation for Den Primære Sundhedstjeneste - ICPC” (41), som i kapitel P under komponent 1 forholder sig til psykiske symptomer og klager, men langt fra i overensstemmelse med ICD-10 (42).

En række strukturerede interviews foreligger i dag i dansk oversættelse: Prime-MD (Primary Care evaluation of Mental Disorder) omfatter en screeningsskema og en struktureret interviewguide og stiller diagnoser efter DSM-IV. PRIME-MD blev oversat til dansk fra et amerikansk spørgeskema for ”Primary Care Evaluation of Mental Disorders” svarende til det amerikanske diagnosesystem DSM-IV (43). WHO Centret i Århus har foranlediget spørgeskemaet omstillet til ICD-10 brug under betegnelsen PRIME-MD ICD-10 International.

##### 5.2.1.2 DSM-klassifikation

Internationalt anvendes såvel ICD-10 som den amerikanske diagnoseliste, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4. udgave (DSM-IV). Næsten al forskning gør brug af DSM-systemet i form af tredjeudgaven fra 1980 (DSM-III), en væsentligt revideret version fra 1987 (DSM-III-R) eller nu den nyeste version fra 1994 (DSM-IV).

DSM-IV og ICD-10 har lidt forskellige opdelinger af angstlidelser, jf. tabel 5.2.1.2. Selv om der anvendes nogenlunde tilsvarende kriterier for de særlige angstlidelser i de to diagnosesystemer er angstdiagnoserne ikke helt sammenfaldende. Der er således konstateret begrænset konkordans mellem angstdiagnoser ud fra

ICD-10 og DSM-IV (44), men vi skønner ikke, at det har afgørende betydning for evidensvurderingen og anbefalingerne.

**Tabel 5.2.1.2. Opdeling af angsttilstande i DSM-IV og ICD-10 (45).**

<b>DSM-IV</b>		<b>ICD10</b>	
<i>DSM-IV ANXIETY DISORDERS</i>		<i>ICD-10 NERVØSE OG STRESS-RELATEREDE TILSTANDE</i>	
Kode		Kode	
300.01	Panikangst uden agorafobi	F40	<i>Fobiske angsttilstande</i>
300.21	Panikangst med agorafobi	F40.0	Agorafobi
300.22	Agorafobi uden panikangst	F40.00	Uden panikangst
300.29	Specifik fobi	F40.01	Med panikangst
300.23	Social fobi	F40.1	Socialfobi
300.03	Obsessiv-kompulsiv tilstand	F40.2	Enkelfobi
309.81	Posttraumatisk stresstilstand	F41	<i>Andre angsttilstande</i>
308.3	Akut stresstilstand	F41.0	Panikangst
300.02	Generaliseret angst tilstand	F41.1	Generaliseret angst
293.89	Angsttilstand pga medicinsk lidelse	F41.2	Lettere angst-depressionstilstand
300.00	Angsttilstand pga indtagelse af stoffer	F42	<i>Obsessiv-kompulsiv tilstand</i>
		F43	<i>Belastningsreaktioner</i>
		F43.0	Akut belastningsreaktion
		F43.1	Posttraumatisk belastningsreaktion
		F43.2	Tilpasningsreaktion
			<b>ORGANISKE PSYKISKE LIDELSER</b>
		F06.4	Organisk angsttilstand

Som omtalt i indledningen anvendes DSM-IV's opdeling i referenceprogrammet som udgangspunkt for afgrænsning af angsttilstande/angstlidelser, idet vi også inddrager obsessiv-kompulsiv tilstand og belastningsreaktioner. Nedenfor omtales kort de vigtigste forskelle mellem de to diagnosesystemer.

**Agorafobi:** Agorafobi defineres i ICD-10 som en særlig fobi, medens den i DSM-IV defineres ud fra frygt for panikanfald eller (i sjældne tilfælde) paniklignende symptomer (fx svimmelhed, diarré) i særlige situationer, hvorfra flugt kan være vanskelig (eller pinlig), eller hvor hjælp ikke er tilgængelig.

**Socialfobi:** ICD-10 kræver i modsætning til DSM-IV særlige symptomer i form af rødmen, frygt for at kaste op eller vandladnings- eller afføringstrang. I DSM-IV kan det specificeres, hvis socialfobien er generaliseret, dvs. gælder de fleste sociale situationer.

**Enkelfobi:** DSM-IV opdeler i fobier for 1) dyr, 2) naturbegivenheder, 3) blod-injektion-skader, 4) særlige situationer og 5) andre.

**Panikangst:** I ICD-10 kræver diagnosen panikangst mindst fire panikanfald i en fire ugers periode. DSM-IV kræver ikke et særligt antal panikanfald, men definerer panikangst ud 1) fra vedvarende bekymring for yderligere anfald, 2) bekymringer om anfaldets betydning og konsekvenser eller 3) særlige adfærdsændringer efter anfaldene.

**Generaliseret angst:** I ICD-10 udelukker anden angsttilstand diagnosen generaliseret angst, medens dette ikke er tilfældet i DSM-IV.

**Obsessiv-kompulsiv tilstand:** Der er ubetydelige forskelle mellem ICD-10 og DSM-IV.

**Akut belastningsreaktion:** ICD-10 sætter grænsen for varighed af en akut belastningsreaktion på højst 48 timer, medens grænsen i DSM-IV er højst fire ugers varighed. Kriterierne for akut stresstilstand i DSM-IV overlapper i betydelig grad med kriterierne for PTSD, som her først kan stilles efter en måned. Det vil betyde, at mange patienter med diagnosen akut stresstilstand efter DSM-IV ville tilfredsstille kriterierne for posttraumatisk belastningsreaktion efter ICD-10.

**Posttraumatisk belastningsreaktion:** ICD-10 kræver, at traumatet har "katastrofekarakter", medens DSM-IV blot kræver, at oplevelsen umiddelbart i situationen har udløst intens frygt, hjælpeløshed eller rædsel.

### 5.2.2 Diagnostiske interviews

Til hjælp ved kortlægningen af psykopatologiske symptomer har WHO udarbejdet flere redskaber. SCANS hovedkomponent er "Present State Examination (PSE)" som er et semi-struktureret undersøgelseskema til brug i psykiatrisk klinik og forskning. Spørgeskema-delen er oversat til dansk og findes i computerudgave. PSE er ret omfattende og dækker psykopatologien ved voksenpsykiatriske lidelser bortset fra personlighedsforstyrrelser (42). Til brug i den daglige klinik findes en kortere udgave "Present State Examination - Kort Version til Klinisk Brug" (46).

WHO-CIDI: Composite International Diagnostic Interview, er et omfattende fuldt struktureret diagnostisk interview som er velvalideret og baserer diagnostik på DSM-IV og ICD-10 kriterier. Det er oversat til flere sprog – blandt andet norsk, men ikke dansk - og er primært udviklet til epidemiologiske studier men også anvendt generelt i forskning i almen praksis og psykiatrisk setting (47,48). Det har den fordel, at det kan læres af lægpersoner, og det er valideret til brug som telefoninterview.

Det mest grundige strukturerede interview med fokus på angsttilstande, Anxiety Disorder Interview Schedule for DSM-IV (ADIS-IV), er udviklet af Barlow og medarbejdere ved Albany Klinikken i USA (49). Der er tale om et omfattende diagnostisk interview, som ud over angsttilstande også dækker affektive lidelser, hypokondri, somatiseringstilstand, misbrug og screening for psykotiske symptomer. Dertil indhentes mange klinisk relevante supplerende informationer, ligesom der indgår bedømmerskalaer for sværhedsgrad af diagnosticerede tilstande (på skalaer fra 1-8).

### 5.2.3 Andre instrumenter til symptomregistrering

Der er udarbejdet en række forskellige skalaer (eng. 'Rating scales') til registrering af angstsymptomer som er anvendt i kliniske effektstudier af psykofarmakologisk behandling og psykoterapi. Det drejer sig om skalaer, der tilstræber at registrere nøglesymptomer ved de forskellige angsttilstande, fx panikanfald, forventningsangst, fobisk undgåelsesadfærd, tvangstanker og tvangshandlinger m.fl. samt globale mål for samlet sygelighed. Forskellige ekspertgrupper har forsøgt at pege på de vigtigste skalaer for de forskellige angsttilstande, men der hersker ikke international konsensus herom. I en dansk oversigt af Hougaard et al.(50) er der en detaljeret gennemgang af symptomregistreringsskalaer ved de enkelte angstlidelser (se tabel 5.2.3, forkortet version).

CMDQ. På baggrund af Symptom Checklist med 92 spørgsmål (SCL-92) er der udarbejdet et dansk instrument: Common Mental Disorder Questionnaire (CMDQ), der består af 25 items fra SCL-92.<sup>10</sup> Subskalaen SCL-4anx, er et nyudviklet spørgeskema med 4 spørgsmål vedr. angstsymptomer. Disse spørgsmål er valideret overfor agorafobi, panik, OCD, generaliseret angst og socialfobi med en samlet sensitivitet på 0,77 og en specificitet på 0,85 i et studie, hvor lægernes sensitivitet var 0,20 og specificiteten 0,94 uden diagnostiske hjælpemidler (51) CMDQ/SCL-4anx måler således uspecifik angst og er undersøgt primært mhp. udredning af psykopatologi i almen praksis. Diagnoser skal efterfølgende stilles iht. ICD-10 kriterierne (se ovenfor). Et fagligt udvalg under Dansk Selskab for Almen Medicin har indtil videre godkendt skemaet.

<sup>10</sup> SCL-92 er en særlig, dansk udgave af symptomliste 90 item versionen, der omfatter alle spørgsmål fra den klassiske Hopkins Symptom Checklist samt Derogatis' reviderede version (333) med to nye spørgsmål(334).

## 5.2.4 Sammenfatning

WHO's internationale sygdomsklassifikations 10. udgave (ICD-10) er definerende for diagnostik af psykiske lidelser i Danmark.

Internationalt anvendes såvel ICD-10 som den amerikanske diagnoseliste, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4. udgave (DSM-IV). Næsten al forskning gør brug af DSM-systemet i form af tredjeudgaven fra 1980 (DSM-III), en væsentligt revideret version fra 1987 (DSM-III-R) eller nu den nyeste version fra 1994 (DSM-IV). Der er mindre forskelle i inddeling og diagnostik mellem ICD-10 og DSM-systemet, men vi skønner ikke, at det har afgørende betydning for evidensvurderingen og anbefalingerne.

Der er udarbejdet forskellige guidelines og standardiserede redskaber til diagnostik af angstlidelser og symptomregistrering til brug for almen praksis og i psykiatrisk sammenhæng.

Der er udarbejdet særlige standardiserede redskaber til brug for psykiatrisk forskning.

Der savnes studier der belyser applicerbarheden og validiteten af strukturerede diagnostiske interviews, spørgeskema- eller bedømmelsesskalaer i almen praksis.

Et fagligt udvalg under Dansk Selskab for Almen Medicin har indtil videre godkendt CMDQ til brug i almen praksis.

Et klinisk diagnostik udredningsprogram omfatter psykiatrisk og somatisk diagnostik, da angstsymptomer både kan optræde ved psykiske og somatiske sygdomme.

**Table 5.2.3 Instrumenter til registrering af angstsymptomer**

Betegnelse for skalaen/almindelig forkortelse	Henvisning	Skalatype	Centralt fokus
<b>Voksne</b>			
Beck Anxiety Inventory (BAI)	Beck & Steere (1993)	Spørgeskema	Symptomer ved akut angst/frygt, panikangst
Fear Questionnaire (FQ)* §	Marks & Mathews (1979)	Spørgeskema	Svære fobier (agora-, social- og blodfobi)
Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS)*§	Hamilton (1969)	Bedømmerskala	Generaliseret angst
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*	Zigmond & Snaith (1983)	Spørgeskema	Angst og depression hos somatiske patienter
Manifest Anxiety Scale (MAS)*	Taylor (1953)	Spørgeskema	Almen ængstelighed
State-Trait Anxiety Inventory (STAI)	Spielberger et al. (1983)	Spørgeskema	Almen træk- og tilstandsangst
<b>Panic Disorder agoraphobia</b>			
Panic and Agoraphobia Scale (PAS)§	Bandelow (1999)	Bedømmerskala/spørgeskema	Sværhedsgraden af panikangst/agorafobi
Panic Attack	Cox et al. (1992)	Spørgeskema	Informationer om



Betegnelse for skalaen/almindelig forkortelse	Henvisning	Skalatype	Centralt fokus
Questionnaire – Revised (PAQ-R)*			panikanfald
Panic Disorder Severity Scale (PDSS)*§	Shear et al. (1992)	Bedømmerskala	Sværhedsgraden af panikangst
Phobic Avoidance Rating Scale (PARS)*§	Hoffart et al. (1989)	Bedømmerskala	Agorafobisk undgåelse
<b>Socialfobi</b>			
Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS)*§	Liebowitz (1987)	Bedømmerskala	Socialangst og undgåelse
Social Avoidance and Distress Scale (SADS)*§	Watson & Friend (1969)	Spørgeskema	Socialangst og undgåelse
<b>Enkelfobi</b>			
Fear Survey Schedule/FSS	Wolpe & Lang (1969)	Spørgeskema	Fobiske frygtformer
Fear Survey Schedule for Children – revised (FSSC-R)/ II (FSSC-II)	Ollendick (1983)/ Gullone (2000)	Spørgeskema	Fobiske frygtformer
<b>Generaliseret angst</b>			
Generalized Anxiety Disorder Questionnaire (GADQ)*§	Roemer et al. (1995)	Spørgeskema	Symptomer på generaliseret angst
Penn State Worry Questionnaire (PSWQ)*§	Meyer et al. (1990)	Spørgeskema	Tendens til bekymringer
<b>Obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD)</b>			
Compulsive Activity Checklist (CAC)*§	Freund et al. (1987)	Spørgeskema	Forskellige kompulsioner
Maudsley Obsessional Compulsive Inventory (MOC/MOCI)*§	Hodgson & Rachman (1977)	Spørgeskema	OCD-symptomer
Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)*§ - Child version (CY-BOCS)*	Goodman et al. (1989a;b)	Bedømmerskala	Art og sværhedsgrad af OCD-symptomer

\*: Skalaen er ikke behæftet med økonomiske interesser og kan benyttes frit (oplysninger fra Antony et al., 2001)

§: Skalaen er optrykt i (52).

### 5.3 Diagnostik og symptomregistrering i almen praksis

NICE og SBU rapporterne er valgt som basis for evidensvurderingen. For at besvare de fokuserede spørgsmål, har vi desuden lavet supplerende undersøgelse af litteraturen fra de sidste 5 år<sup>11</sup>.

#### 5.3.1 NICE-ANX

I NICE-ANX (4) finder man (s. 32ff) at der er utilstrækkeligt evidensgrundlag til at kunne anbefale ét bestemt klinisk spørgeskema til selvrating til anvendelse i den diagnostiske proces af angstlidelser i almen praksis. Angstdiagnostik må derfor primært baseres på en grundig klinisk udspørgen efter de symptomer, der i de internationale diagnosesystemer definerer de forskellige angsttilstande.

Der er kun udført et begrænset antal studier til belysning af værdien af spørgeskemaer. I et systematisk review af Gilbody et al. fra 2001 (53) indgik 9 studier. Man evaluerede effekten af screening med Beck Depression Inventory, the General Health Questionnaire, Zung Depression Scale og Angstskaalen fra Symptom Check List 90. Kun ét af de ni studier omhandlede angstpatienter og ved brug af spørgeskema øgedes identifikation af angstlidelser fra 19% til 32%.

Man gennemgår i NICE-ANX en række studier af generelle instrumenter mht. deres værdi i diagnostik af panikangst og generaliseret angst, bl.a. Anxiety Disorders Interview Schedule, Hamilton Anxiety Scale og General Health Questionnaire. Der gennemgås en række specifikke instrumenter, især rettet mod panikangst bl.a. Panic & Agoraphobia Scale samt mere end 13 andre skalaer, der belyser symptomatologien ved panikangst. Det fremgår, at det er instrumenter af meget varierende karakter. Nogle er primært diagnostiske, mens andre vurderer sværhedsgrad af specifikke symptomer. Resultaterne er ikke entydige, og man kan derfor ikke anbefale specifikke skalaer til brug i almen praksis. De fleste af de anførte skalaer er brugt til vurdering af effekt af behandling, ikke til diagnostisk brug.

#### 5.3.2 NICE-OCD

Det anbefales generelt i NICE-OCD (6), at man grundigt udspørger om symptomer på OCD hos personer, der har en kendt øget risiko for OCD, nemlig personer med affektive-, angst- eller misbrugssymptomer (s. 229). Uden eksplicit udspørgen om specifikke symptomer, overses OCD ofte, blandt andet fordi mange patienter føler skam ved deres symptomer og tvangstanker, fx seksuelt farvede tvangstanker.

#### 5.3.3 NICE-PTSD

Tilsvarende har man i epidemiologiske studier af PTSD(5) fundet, at diagnosen overses, dersom lægen ikke direkte stiller spørgsmål om eventuelle traumatiske begivenheder. Også her kan det være hos personer, der primært henvender sig med somatiske klager.

Der er udarbejdet og valideret forskellige strukturerede kliniske skalaer til diagnostik og vurdering af symptomer ved PTSD, fx Impact of Event Scale og PTSD checklist (5) s.9. Deres værdi i almen praksis er ikke afklaret.

#### 5.3.4 SBU

I SBU (7) henvises der vedrørende diagnostik af angstlidelser primært til de diagnostiske kriterier i DSM- og ICD-klassifikationerne, samt til en række specifikke skalaer for forskellige angstsymptomer. Der er til brug for diagnostik i primærsektoren udarbejdet særlige versioner af ICD-10. Generelt gælder, at strukturerede interview- og symptomregistreringsredskaber kun i begrænset omfang er undersøgt i almen praksis (s.77).

---

<sup>11</sup> Til appendiks: Søgekriterierne og de benyttede databaser er anført i Appendiks A. Med de anførte søgekriterier blev der fundet i alt 267 referencer. I referenceprogrammet har vi kun medtaget undersøgelser, som har bragt væsentligt nyt frem i forhold til NICE- og SBU-rapporterne. Vi har desuden lavet separat søgning til afklaring af somatisk komorbiditet til angstlidelser

I SBU side 22 illustreres 2 undersøgelser af værdien af brug af klinisk interview redskaber: dels et PRIME-MD 1000 studie, hvor man fandt, at andelen af patienter med angst som blev opdaget hos den praktiserende læge steg fra 5% til 14% med anvendelsen af screeningsredskabet PRIME-MD (der omtales i det følgende), dels et studie af Bodlund fra 1995, hvor man fandt en stigning fra 8% til 12%. PRIME-MD screener kun for symptomer på panikangst og på generaliseret angst.

Det konkluderes dog i SBU (s. 77), at rating scales og strukturerede interviews kun i begrænset omfang er afprøvet og udarbejdet med henblik på patienter i almen praksis.

### 5.3.5 Anden litteratur

I et dansk randomiseret kontrolleret studie fra 2003 (54), undersøgte man effekten af systematisk spørgeskemascreening med 'Common Mental Disorder Questionnaire' (til somatisering, depression, angstsymptomer og alkoholproblemer) i almen praksis, og fandt, som i undersøgelsen af Gilbody et al. (53), at effekten af systematisk screening i almen praksis ikke forbedrede lægernes diagnostik afgørende. Derimod var opdagelsesraten og den diagnostiske præcision forbedret for en undergruppe af patienter med høj screeningsscore. Disse fund forklares formentlig bedst med, at der i almen praksis ikke er ressourcer til en umiddelbar diagnostisk evaluering af et uventet positivt screeningsresultat..

Man kan ved at anvende spørgeskemaer til selvrating i almen praksis i nogen grad øge andelen af patienter, der får stillet korrekt diagnose. Derved skulle man forvente at flere ville blive visiteret til behandling. Imidlertid viser flere store undersøgelser, bl.a. (53), at anvendelse af ratingscales ikke i sig selv medfører at lægen behandler eller viderehenviser flere patienter med psykiske lidelser..

### 5.3.6 Sammenfatning

Diagnostik af angstlidelser er i Danmark baseret på de diagnostiske kriterier i ICD-10 og den vigtigste metode til diagnostik i daglig klinik er grundig udspørgen om de symptomer, der definerer angsttilstande.

Et fagligt udvalg under Dansk Selskab for Almen Medicin har indtil videre godkendt Common Mental Disorder Questionnaire (CMDQ), der måler uspecifikke angstsymptomer, depression og alkoholmisbrug.

Der savnes studier der belyser validiteten og brugbarheden af strukturerede diagnostiske interviews i almen praksis.

## 5.4 Udredning af patienter for anden psykiatrisk og somatisk sygdom

Et udredningsprogram for personer med angstsymptomer skal både omfatte psykiatrisk og somatisk diagnostik. Den psykiatriske diagnostiske proces skal både afklare angsttilstandenes specifikke karakter i henhold til ICD-10 diagnostik samt eventuelle komorbide psykiske lidelser. Det somatiske udredningsprogram skal afdække eventuel somatisk årsag til angstsymptomerne.

### 5.4.1 NICE-ANX

NICE har ingen dokumenterede forslag til et specifikt udredningsprogram. Generelt anbefales (s. 25) at alle sundhedsprofessionelle bør besidde gode og dokumenterbare konsultationsfærdigheder, der gør dem i stand til at tilvejebringe al nødvendig information. (IV) Endvidere anbefales (s. 25) at man er særlig opmærksom på psykiatrisk komorbiditet mellem angst og især depression og alkohol- eller andet misbrug. (IV). Man anbefaler at skitsere en tidslinje for at identificere hvornår de forskellige symptomer opstod. Man kan derved bestemme hvilken relativ prioritet komorbide lidelser har og kan planlægge en effektiv intervention tilpasset patientens behov (IV)

#### 5.4.2 NICE-OCD

Der angives ikke et udredningsprogram. Det anføres, at OCD i høj grad underdiagnosticeres, men at man også skal være opmærksom på, at OCD symptomer kan skyldes andet end OCD. Differentialdiagnostiske vanskeligheder overfor skizofreni nævnes i NICE-OCD s. 18. Et centralt kriterium ved OCD er, at patienten skal anerkende at tvangstanker eller impulserne er produkt af deres eget sind og dermed ikke er forårsaget af et ydre påvirkning eller en anden person. I NICE-OCD angives dog, at hvor man traditionelt har antaget, at indsigt (patientens evne til at indse at tvangstankernes meningsløshed) er en central faktor ved OCD, er der nu en voksende anerkendelse af, at graden af indsigt er stærkt varierende. Nogle patienter med OCD kan have en stabil, men lav grad af indsigt i tvangstankernes urealistiske indhold, andre kan have fuld indsigt, når de ikke er konfronteret med det, der udløser deres angst, men fuldstændig miste indsigten, hvis de har fået provokeret angst. Det angives, at især den form for OCD, hvor patienter har obsessiv samlermani ofte har meget ringe indsigt i deres tilstand.

Tilstande som skizofreni, Tourettes syndrom, autisme og autisme-spektrum lidelser, Prader-Willis syndrom og demens er vigtige differentialdiagnostiske lidelser, og en forkert diagnose vil kunne resultere i forkert eller ineffektiv behandling.

Det fremhæves at  $\frac{2}{3}$  af OCD patienter vil udvikle depression og vil da søge læge for de depressive symptomer. Det nævnes at OCD symptomer også fører patienter til hudlæger (pga. hyppig vask) og reumatologer fx med symptomer der ligner systemisk lupus erythemathosis (s. 36).

#### 5.4.3 NICE-PTSD

Der angives ikke et udredningsprogram. Mennesker med PTSD vil typisk præsentere sig med depressive klager og generaliseret angst, somatiske klager, irritabilitet, manglende arbejdsevne eller søvnproblemer (s. 10). Patienten vil ikke nødvendigvis selv kunne relatere symptomerne til en traumatisk begivenhed, specielt ikke hvis det er mange år siden den indtraf. Det anbefales, at man specifikt spørger om traumer i patientens liv, især hos patienter med uforklarede fysiske symptomer som genhenvender sig til læge. Der bør spørges specifikt ind til forskellige former for traumer (overfald, voldtægt, trafikulykker, seksuelt misbrug i barndommen, traumatiske fødsler).

Differentialdiagnostisk fremhæves depression, specifikke fobier, adfærdsforstyrrelser, varige personlighedsændringer ved fx gentagen eller langvarig udsættelse for traumer (kompleks PTSD, s. 11), dissociative tilstande, neurologiske skader opstået i forbindelse med traumat og psykose (hallucinationer og vrangforestillinger).

#### 5.4.4 SBU

SBU har ikke forslag til specifikke udredningsprogrammer, men anfører (s. 75) at angstsymptomer ofte ikke opleves som et psykisk problem af patienterne, men at de søger den praktiserende læge pga. problemer med hjertebanken, brystsmertes, mavebesvær eller andre kropslige symptomer.

#### 5.4.5 Somatisk komorbiditet

Angstlidelser ses hyppigt hos personer med somatiske lidelser. Der er en omfattende litteratur, der har søgt at belyse dette sammenfald og forsøger at afklare årsagssammenhæng (se (55)).

Flere undersøgelser i somatisk regi har vist, at man kun sjældent stiller diagnose for en specifik angstlidelse, når der ved somatisk undersøgelse ikke er fundet noget abnormt (56).

Nyere undersøgelser peger på, at der er en overhyppighed af mennesker som både har en angsttilstand og somatisk lidelse og at der kan være overlappende symptomatologi. Således udelukker en somatisk diagnose ikke tilstedeværelsen af en angsttilstand og omvendt: Tilstedeværelse af en angstlidelse udelukker ikke en somatisk lidelse.

Bowen et al. (57) fandt blandt patienter med angstlidelser fulgt over 10 år, at der var en signifikant overdødelighed pga. somatisk sygdom, sammenlignet med kontrolgruppen uden angstlidelser. Man fandt at angstpatienter havde 2 x forhøjet risiko for cerebrovaskulære sygdomme, 1.8 x forhøjet risiko for hjertekarsygdomme, 1.4 x forhøjet risiko for mave-tarm lidelse, 1.3 x forhøjet risiko for forhøjet blodtryk og 1.3 x forhøjet risiko lungelidelser. Härter et al. (58) finder tilsvarende overhyppigheder samt finder overhyppighed af migræne og urogenitale problemer. Indenfor otologien finder Staab et al. (59) i en retrospektiv undersøgelse af 132 patienter med klager over svimmelhed at hos 33% af patienterne skyldtes svimmelhed udelukkende angstlidelse, hos 34% fandt man at neuro-otologiske forhold forværede tilstedeværende psykiatrisk lidelse og at 33% af patienterne udviklede angstlidelse eller depression pga. otologisk betinget svimmelhed.

Weitof og Rosén (60) undersøgte epidemiologiske data for i alt 34.511 svenskere fra 1980 og frem, som i en sundhedsenquête havde svaret positivt på spørgsmål om, hvorvidt de led af nervøsitet eller angst. Man fandt at mændene havde en fordoblet dødelighed indenfor 10 år samt en fordoblet risiko for at blive indlagt på hospital indenfor såvel somatik som psykiatri indenfor 10 år. Kvinder som havde angivet at have svær angsttilstand havde en 1.5 x øget dødelighed indenfor 10 år. Både kvinder, men især mænd havde en stærkt forhøjet frekvens af selvmordsforsøg. Undersøgelsen peger på at oplevet nervøsitet og angst er en bedre prediktor for et negativt helbredsudkomme end selvrapporeret langvarig somatisk sygdom.

Hverken NICE-rapporterne eller SBU giver detaljeret vejledning mht. udredning af somatisk komorbiditet. Vi har derfor lavet en litteratursøgning mhp. de vigtigste somatiske differentialdiagnoser og forslag til somatisk udredning.

Ved godt kendskab til symptomerne for de forskellige angstlidelser og ved grundig anamnese og objektiv undersøgelse vil det i mange tilfælde være gennemskueligt, om det primært er en somatisk sygdom, der ligger til grund for angstsymptomer, eller en primær angstlidelse.

På grund af øget forekomst af somatiske sygdomme med stigende alder, vil der let kunne opstå differentialdiagnostiske problemer, fx som det typisk ses, når en midaldrende person henvender sig på skadestuen med trykken for brystet og vejrtrækningsbesvær.

Vi skal her primært fokusere på komorbiditet ud fra et diagnostisk synspunkt med henblik på at belyse omfanget af relevant somatisk udredning som led i den generelle diagnostik af angstlidelser. Et somatisk udredningsprogram bør udelukke mulige somatiske årsager til angstsymptomatologi og ikke være så omfattende, at det kan have uhensigtsmæssige følger, fx at fikse den angste person i opfattelsen af, at det er en somatisk sygdom, der er årsag til angstsymptomerne, frem for en angstlidelse.

#### 5.4.5.1 Hjertesygdomme

Blandt somatiske sygdomme, hvor angstsymptomer hyppigt ses, og som dermed er af differentialdiagnostisk betydning, er især hjertelidelser, både akut opståede lidelser såsom akut myokardieinfarkt og forskellige rytmeforstyrrelser (lige fra harmløse ekstrasystoler til atrieflimren), samt kroniske lidelser såsom hjerteinsufficiens. Ved panikangst har man påvist højere hyppighed af mitrallapsprolaps, men den kliniske og patogenetiske betydning er uklar (61).

#### 5.4.5.2 Endokrine sygdomme

Ved forhøjet stofskifte, thyreotoksikose, kan der blandt de mange symptomer være angstsymptomer, som specielt i begyndelsesfasen, uden tilstedeværelse af de typiske øjensymptomer eller et betydeligt vægttab, kan minde om panikangst eller generaliseret angst (55). Også ved sukkersyge er der fundet øget forekomst af angstlidelser, især generaliseret angst. Ved parathyreoidealidelser kan der være psykiske symptomer fx neurasteniforme klager, der kan minde om generaliseret angst. Phaekromocytom er en anden sjælden, men vigtig differentialdiagnose.

#### 5.4.5.3 CNS-sygdomme

Angstsymptomer kan ses ved mange CNS-lidelser. Området er især belyst i relation til epileptiske anfaldsfænomener, specielt temporallapsepilepsi, hvor der kan være differentialdiagnostiske vanskeligheder over for panikangst på grund af angstanfaldets pludselig indsættende karakter.

Ved forskellige basalganglielidelser, fx Gilles de la Tourettes syndrom, som kan vise sig ved adfærdsforstyrrelser og tics samt ved Huntingtons sygdom, er der hyppigere forekomst af obsessive-kompulsive symptomer, men angstsymptomer kan ses ved en lang række CNS-lidelser, inkl. hjernetumorer. Der er også fundet højere forekomst af socialfobi ved Parkinsons sygdom (55).

#### 5.4.5.4 Muskulære sygdomme

Tilstande præget af smerter kan føre til differentialdiagnostiske overvejelser over for angsttilstande.

#### 5.4.6 Kliniske konsekvenser

I psykiatrisk sammenhæng vil et relativt enkelt somatisk standard udredningsprogram kunne screene for de vigtigste kendte komorbide somatiske sygdomme, men ved behov for yderligere udredning må det ske i henhold til anvisninger fra de pågældende specialister, fx ekkokardiografi for at påvise mitrallapsprolaps, EEG, evt. SPECT ved mistanke om temporallapsepilepsi.

Et sådant program kan omfatte

- Grundig somatisk anamnese
- Almindelig somatisk undersøgelse
- EKG, evt. ved særlig mistanke EKKOcardiografi, arbejdsEKG
- Hb, elektrolytter, kreatinin, urinundersøgelse, TSH, evt. Ca, P, lipider, faste glukose, S-vitaminer
- EEG ved mistanke om epilepsi

#### 5.4.7 Konklusion

Et klinisk udredningsprogram skal både omfatte psykiatrisk og somatisk diagnostik (IV).

Vigtigt er opmærksomhed på psykiatrisk komorbiditet, især depression og misbrug (IV).

Vigtigt er opmærksomhed på somatisk komorbiditet, fx hjerte- og stofskiftelidelser (IV).

## 6 Farmakologisk behandling

Der er udført en lang række studier, hvor effekten af forskellige grupper af psykofarmaka over for angsttilstande er undersøgt i den initiale behandlingsfase og ved fortsættelsesbehandling op til et år.

Anxiolytika er en farmakologisk blandet gruppe af lægemidler (for fuld beskrivelse af gruppen se Lægemiddelkataloget).

### 6.1 Fokuserede spørgsmål

- Hvilke psykofarmaka er hos voksne dokumenteret virksomme over for de enkelte angstlidelsers centrale symptomer (angst- og anspændingssymptomer, undgåelse, obsessioner, kompulsioner eller påtrængende erindringer) eller virksomme i forhold til mål for global ændring?
- Hvad kendetegner virkningen i forhold til a) ingen behandling, b) forskellige placebokontrolbetingelser, c) anden behandling?
- Hvor holdbar er virkningen? Er der behov for opfølgning eller tilbagefaldsforebyggende foranstaltninger?
- Hvad kendetegner virkningen af forskellige former for medicinsk behandling i a) den initiale fase (op til 6 måneders varighed) og b) fortsættelsesbehandling (6-12 måneder varighed)?
- Hvilke patientegenskaber har indflydelse på effekten af den psykofarmakologiske behandling, fx køn, alder, etnicitet, sociale forhold, sværhedsgrad, komorbiditet, lidelsens varighed?

#### 6.1.1 Metode

Som omtalt i kap. 2 foreligger der flere nye og store NICE-rapporter (NICE (4-6) og SBU-rapporten (7)- over effekten af psykofarmakologisk behandling ved angsttilstande inkl. OCD. Derfor baserer vi i dette kapitel primært evidensvurdering herpå. Vi har i tabel 1 foretaget en sammenligning af hovedresultater i de to rapporter, der viser betydelig overensstemmelse, men også visse forskelle. For antidepressiva af typen SSRI er NICE-rapporterne mindre præcise end SBU vedrørende dokumentation af effekt af de enkelte præparater. Ikke alle SSRI præparater er lige grundigt undersøgt ved forskellige angstlidelser. Ved evidensvurderingen og i vores anbefalinger har vi derfor foretaget et vægtet skøn, idet vi i øvrigt henviser til originallitteraturen.

Der er yderligere foretaget undersøgelser af litteraturen fra de sidste 5 år, for at finde nye meta-analyser eller nye analyser af tidligere meta-analyser, der måtte give et andet resultat end i NICE- og SBU-rapporterne, eller som på anden måde er fundet informative til at belyse de fokuserede spørgsmål<sup>12</sup>.

Herudover er der nyligt i Danmark og efter fremkomst af NICE- og SBU-rapporterne registreret et nyt farmakon med indikationen generaliseret angst, *pregabalin*, og vi har derfor selvstændige søgninger af litteratur, der belyser den kliniske effekt og andre forhold for pregabalin.

Sammenlignende studier af psykofarmaka og psykoterapi samt kombinationsstudier omtales i kap. 8, og i dette kapitel fokuseres derfor primært på effekt af psykofarmakologisk behandling ved forskellige angsttilstande.

<sup>12</sup> Den systematiske litteratursøgning er afsluttet 1.6.2006, men der er supplerende fundet en meget relevant Cochrane analyse, som er inkluderet (106)

## 6.2 Panikangst og agorafobi

### 6.2.1 NICE-ANX

I NICE-rapporten fra 2004 (NICE-ANX) (4) om behandling af panikangst med og uden agorafobi og generaliseret angst, har man valgt panikangst som overordnet diagnostisk enhed og definerer den med og uden agorafobi (s. 18). Litteraturindsamlingen blev afsluttet i 2003, men man foretog yderligere søgninger i MedLine og Cochrane Library i november 2004, hvor det konkluderedes, at den nye litteratur ikke gav anledning til ændringer af anbefalingerne (s. 23).

Udover diagnostiske problemer fremhæves i NICE-ANX, at effektmål for behandling ved panikangst (og ved GAD) er problematiske og ofte kontroversielle, men at man bør se på en række forskellige effektmål, så som remission af panikanfald, panikrelateret fobi og anticipatorisk angst (s. 19).

I rapporten sammenlignes specifik farmakologisk behandling med andre behandlinger, både med psykoterapi, med andre farmaka og med placebo. Hovedvægten lægges på metaanalyser og systematiske reviews samt udvalgte RCT. De udvalgte undersøgelser præsenteres systematisk i tabelform i bilag i rapporten. På basis af klassifikation af evidens opstilles anbefalinger.

#### **Antidepressiva**

Blandt de mange studier i NICE-ANX skal enkelte omtales:

I en metaanalyse af (62)(s. 68) indgår der 12 placebokontrollerede studier over effekt af forskellige TCA (clomipramin og imipramin) og SSRI (citalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin og sertralin). Studierne blev publiceret i perioden 1993 - 98. Gennemsnitseffektstørrelsen var 0,55 for SSRI i forhold til placebo, og den var ikke signifikant forskellig for antidepressiva som helhed og for imipramin, et klassisk TCA, i særdeleshed (0.48). Interessant nok fandt man ikke forskel i udfaldsprocent (gennemsnit 20% (SD: 11)) ved behandling med klassiske eller nyere antidepressiva. Der var således ikke forskel mellem de ældre og nye antidepressiva med hensyn til effekt eller tolerabilitet.

I et review af Den Boer (63)(s. 70) af kontrollerede kliniske studier registeret i Medline i perioden 1966-1998 med forskellige effektmål sås en meget stor variation i procenten af patienter, der blev panikfrie under 10-36 ugers behandling, således for paroxetin mellem 36-86% og for placebo 0-16%. For citalopram fandt man, at 58% opnåede panikfrihed mod 32% i placebogruppen.

Lepola et al. (64) (s. 72) undersøgte 3 doser af citalopram (10-15 mg., 20-30 mg. og 40.60 mg. pr. dag), 2 doser af clomipramin (60-90 mg.) og placebo ved panikangst. Blandt 475 patienter randomiseret til de 5 grupper fortsatte 279 i op til 1 år. Der blev anvendt forskellige effektmål. For alle aktive stoffer fandtes signifikant større effekt end for placebo – både ved initial- og fortsættelsesbehandling, men lavere effekt for de laveste doseringer citalopram og clomipramin. Blandt bivirkningerne var hovedpine hyppigere i citalopram- og placebo grupperne, mens tremor og tørhed af mund hyppigere rapporteres blandt personer behandlet med clomipramin.

I tilsvarende studier af Lecrubier et al. (s. 74) indgik paroxetin i sammenligning med clomipramin i henholdsvis en 12 (65) og yderligere 36 ugers behandlingsperiode (66). Efter 12 ugers behandling fandt man over 50% reduktion af panikanfald hos 76% behandlet med paroxetin, hos 65% med clomipramin, men hos hele 60% af de placebobehandlede. Bivirkninger blev tilsvarende rapporteret af 73% (paroxetin), 89% (clomipramin) og 68% (placebo). Ved langtidsbehandling blev effekten vedligeholdt og yderligere øget i de aktive behandlingsgrupper.

De refererede studier illustrerer, at der er fundet betydelig variationen i effekten af antidepressiv behandling i den initiale fase og i fortsættelsesbehandling op til 1 år, men at der i nogle studier et meget stor placeborespons, hvad der vanskeliggør tolkningen af resultaterne. Der er tilmed anvendt forskellige mål for



effekt, men et gennemgående træk i originalarbejderne er, at effekten af antidepressiv behandling findes klinisk betydningsfuld.

Vedrørende evidens konkluderes det i NICE-ANX:

- at to grupper af antidepressiva er vist effektive ved behandling af panikangst: Tricykliske antidepressiva (TCA (clomipramin og imipramin) og SSRI (Ia).
- Højere dosering kan være nødvendig for øget effekt, hvad angår SSRI (Ib).
- Der er ikke forskel på effekten af SSRI og TCA (Ia).
- Det anføres, at der ikke er nogen klar dokumentation for den optimale længde af behandlingsperioden (Ib).

På baggrund heraf betragtes SSRI som førstevalgsbehandling pga. mere gunstig bivirkningsprofil end TCA.

### **Benzodiazepiner**

Der er udført færre og metodisk set dårligere undersøgelser af effekten af benzodiazepiner end af SSRI. Der refereres til metaanalyser af Baldwin & Birtwistle (67) (s. 69) og Den Boer (63) (s. 70) samt et RCT af (68), der viser, at 62% af clonazepambehandlede opnåede panikfrihed i en 6 ugers behandlingsperiode mod 11% i placebogruppen.

Vedrørende benzodiazepiner finder man:

- at der er mindre god effekt i langtidsforløb i forhold til antidepressiva (Ia), og man bør ikke anbefale denne stofgruppe til behandling af panikangst<sup>13</sup>.

### **Andre farmaka**

Effekten af sederende antihistaminer og antipsykotika er ikke tilstrækkeligt godt belyst.

For alle psykofarmaka, dvs. også for antidepressiva, bemærkes, at der ved pludseligt ophør kan opstå diskontinueringssymptomer (SSRI) og abstinenssymptomer (BZD). Endelig bemærkes, at personer over 65 år ikke typisk indgår i kontrollerede studier, og at man derfor ikke har dokumentation vedr. behandling af denne aldersgruppe.

### **6.2.2 SBU**

I SBU har man i alt identificeret 175 randomiserede studier. Det drejer sig dels om placebokontrollerede studier, dels sammenlignende undersøgelser af forskellige psykofarmaka. Undersøgelserne præsenteres i tabelform. Der er anvendt forskellige effektmål, og der lægges i opgørelsen hovedvægt på antal personer, der opnår frihed for panikanfald, men desuden inddrages fobisk undvigelsesadfærd, og i mange studier anvendes et globalt effektmål, Clinical Global Impression Scale/CGI (69).

### **Tricykliske antidepressiva**

Imipramin er blevet undersøgt i et stort antal artikler, og det samme gælder for clomipramin, mens andre tricykliske antidepressiva kun i et begrænset omfang er undersøgt (Tabel 1 s. 164-175), og det konkluderes<sup>14</sup> (s. 109)

<sup>13</sup> Dokumentation herfor er dog ikke klart fremstillet i rapporten

<sup>14</sup> SBU anvender en anden graduering end anført i dette referenceprograms Introduktion (s. 8). Se Appendiks E

- at der er stærkt støtte for effekt af imipramin og clomipramin ved panikangst (evidensstyrke 1),
- Mht. effekten på agorafobi i forbindelse med panikangst konkluderes, at antidepressive lægemidler har en svag effekt på agorafobi (evidensstyrke 2).

### **SSRI og nyere antidepressiva**

Undersøgelser af SSRI omfatter citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, og det konkluderes, at flere SSRI-præparater i studier på 4 – 12 uger har haft større effekt på paniksymptomer end placebo (Vol. 1, s. 148-161). For paroxetin og sertralin hviler effekten på 3 publicerede middelstore randomiserede studier, for citalopram, escitalopram og fluoxetin på færre studier og færre randomiserede patienter. Igen gælder det, at forskellen på hovedeffektmaal mellem aktivt farmakon i forhold til placebo er numerisk beskedent, men at den betragtes som klinisk meningsfuld. I studiet af (70) (s.158-159) opnåedes panikfrihed hos 61% af de sertralinbehandlede mod 45% i placebogruppen. Der var signifikant større global bedring hos de sertralinbehandlede end i placebogruppen. Derimod var der ikke forskel mellem grupperne hvad angik forventningsangst.

I fortsættelsesstudier af varighed op til 1 år ( (71), (72) (73) ) finder man fortsat forskel i effekt mellem aktiv behandling og placebo.

For andre nyere antidepressiva, moclobemid, reboxetin, venlafaxin og mirtazapin, foreligger der kun begrænset evidens.

Hovedkonklusionerne er (s. 109)

- At der er stærkt støtte for effekt af paroxetin og sertralin ved panikangst (evidensstyrke 1). Der er begrænset støtte for effekt af citalopram (evidensstyrke 3).
- Antidepressiva har svagere effekt på agorafobi (evidensstyrke 2).
- Der synes at være en dosisafhængig effekt af moclobemid på panikanfald, men ingen effekt på agorafobi (evidensstyrke 3).

### **Benzodiazepiner**

Der er udført en række placebokontrollerede studier, især for alprazolam og clonazepam ved panikangst. I modsætning til NICE-ANX gennemgår SBU en lang række placebokontrollerede studier med benzodiazepiner over for panikangst (s. 186 – 201), der viser større effekt hos de aktivt behandlede end i placebogruppen. I en række metodemæssigt gode studier fra perioden 1986 – 1995 fra Cross-national Collaborative Panic Study (74,75) fandt man, at panikfrihed opnåedes hos 70% af alprazolam- (og imipramin-) behandlede mod 50% for placebo, og at der både var effekt ved en skala for klinisk global vurdering af effekt (CGI) og på mål for forventningsangst. Alprazolam blev givet i en dosering fra 1 – 10 mg. med et gennemsnit på 5,7 mg., dvs. en relativt høj dosering. I Cross-national collaborative panic studies fra 1991 dokumenteredes det også, at effekten af såvel imipramin som af alprazolam ikke var afhængig af komorbid depression (76).

Der anvendtes relativt høje doser (ca. 5 mg. alprazolam/dag i flere studier), og efter fire og særligt tydeligt efter otte ugers behandling optræder der hyppigere ophørssymptomer end i placebogruppen. Disse symptomer viser sig især som paræstesier, forvirring, sensoriske forstyrrelser og lugtforfølelser. Det er velkendte diskontinuerings symptomer for benzodiazepiner.

Et af hovedproblemerne med anvendelsen af benzodiazepiner er således diskontinuerings symptomer, der nødvendiggør langsom og gradvis aftrapning af behandlingen. I NICE-rapporten er man meget tilbageholdende over for at brug af benzodiazepiner, mens man i amerikansk sammenhæng har været mere

positiv og vurderet indikationen for benzodiazepiner ud fra angstlidelsens sværhedsgrad og resultat af tidligere behandling(77), (78).

Der er i sammenlignende studier mellem benzodiazepiner og imipramin fundet lige stor effekt, også på depressive og ikke-depressive patienter med panikangst.

I et enkelt studium(79) fandt man større effekt ved at kombinere sertralin 100 mg/dag og clonazepam 1,5 mg/dag end ved sertralinbehandling alene.

Sammenfattende finder SBU,

- At der er stærk støtte for effekt af alprazolam og clonazepam ved panikangst (evidensstyrke 1), men at den høje dosis, som kræves, allerede efter få uger fører til betydelige diskontinuerings symptomer.

#### **Buspiron og betablokkere.**

Litteraturen omfatter fire studier, hvor effekten af buspiron er undersøgt (vol. 1, s. 206-209) uden påvisning af klar effekt i forhold til placebo. Det samme gælder betablokkere, der er undersøgt i mindre studier.

For den psykofarmakologiske behandling generelt konkluderes,

- at der ikke er data der anviser hvor længe en farmakologisk behandling af panikangst bør foregå, samt at afhængig af behandlingstidens længde og længden af medicinaftrapningen får en del patienter tilbagefald inden for et år efter afsluttet psykofarmakologisk behandling (evidensstyrke 2).

#### **6.2.3 Sammenfatning**

Vurdering af evidensen for farmakologisk behandling af panikangst med /uden agorafobi er relativt ensartet i NICE- og SBU-rapporterne, hvor NICE primært baserer vurderingen på metaanalyser og systematiske reviews, mens SBU gennemgår en lang række enkeltstudier. I begge rapporter gives en række anbefalinger på baggrund af evidensvurdering af effekt på kort og lang sigt samt af bivirkninger. I begge rapporter udtrykkes på forskellig vis forbehold over for brug af benzodiazepiner. I 1980'erne blev alprazolam markedsført til behandling af panikangst i USA, ud fra resultaterne af RCT. Men med tiltagende opmærksomhed på diskontinuerings symptomernes hyppighed og sværhedsgrad, samt den tiltagende dokumentation for effekten af SSRI, er antidepressiva og især SSRI nu førstevalgspræparater i de fleste internationale anbefalinger, se fx (80).

#### **6.2.4 Meta-analyser**

Der identificeredes 33 artikler som meta-analyser for 'panic disorder' eller 'agoraphobia', heraf 17 i perioden 2004 – juni 2006. Disse artikler er metodemæssigt heterogene og kun én bringer relevante nye fund frem ved reanalyse af psykofarmakologiske kort- og langtidseffektstudier. Således fandt Ballenger et al. (81) at effekten af paroxetin øgedes med længere behandlingsvarighed op til 12 måneder for flere angsttilstande inkl. panikangst, hvilket taler for, at behandlingen bør vare mindst 1 år.

#### **6.2.5 Konklusion**

Klinisk betydningsfuld effekt af SSRI og TCA (clomipramin og imipramin) ved panikangst er dokumenteret i den initiale behandlingsfase og i fortsættelsesstudier op til 1 års varighed, men bedst for SSRI (Ia).

Effekten på agorafobiske symptomer er mindre end effekten på panikanfald (Ia).

Der er ikke påvist sikre forskelle mellem farmaka inden for de nævnte grupper (Ia).

Klinisk betydningsfuld effekt af enkelte benzodiazepiner (især alprazolam og clonazepam) findes i den initiale behandlingsfase (Ia), men betydningsfulde diskontinuerings symptomer udvikles hurtigt, og effekten på længere sigt er dårligere belyst end for antidepressiva (II).

### 6.3 Socialfobi

Der er ikke udarbejdet en NICE-rapport for socialfobi, hvorfor hovedkilden er SBU-rapporten.

#### 6.3.1 SBU

##### **Antidepressiva**

###### *MAOI (klassiske og nyere (RIMA))*

Der er udført en lang række studier af effekten af psykofarmaka over for socialfobi.

I 1950'erne og 1960'erne undersøgte man især i USA MAO-hæmmeren *fenelzin*, som imidlertid tilhører gruppen af de irreversible mono-aminoxidasehæmmere og derfor har væsentlige bivirkninger, og som ikke er tilgængelig på det skandinaviske marked. I fire studier fandt man en markant effekt af fenelzin over for placebo (Vol. 2, s. 102-103).

Med fremkomst af moclobemid, der tilhører gruppen af RIMA, dvs. reversible hæmmere af mono-aminoxidase (MAO), er der derfor blevet udført en række studier, bl.a. store multicenterstudier, som har givet varierende resultater, der bl.a. har været vanskelige at tolke pga. høj placeboeffekt.

- Det konkluderes at der findes begrænset støtte for effekten af moclobemid (evidensstyrke 2).

###### *SSRI og SNRI*

Der er ikke foretaget undersøgelser af effekten af tricykliske antidepressiva ved socialfobi, men en række forskellige SSRI-præparater er undersøgt. Der er fem randomiserede placebokontrollerede studier for fluvoxamin, tre større studier for sertralin, syv for paroxetin, to for fluoxetin og to for citalopram og escitalopram (det ene et åbent studium) (Vol. 2, s. 106-110). Der er anvendt forskellige doseringer, og studierne varighed er typisk 10 – 12 uger. Resultaterne er ensartede.

Som eksempel fandt Liebowitz et al. (82) (s. 106) hhv. 47% og 26% klinisk respons i en gruppe på 200 personer behandlet med sertralin og en tilsvarende gruppe behandlet med placebo igennem 12 uger. Allgulander et al. (83) (s. 108) fandt i et stort studium med i alt 434 personer over 12 uger en behandlingsrespons på 64% i paroxetingruppen mod 37% i placebogruppen. Venlafaxin indgik også i studiet, og responsraten var 69%. Kasper et al. (84) fandt i et stort studium med knapt 180 personer i escitalopram- og placebogruppen respons hos 54% af førstnævnte og 39% af sidstnævnte. Der er i studierne anvendt forskellige effektmål, bl.a. Liebowitz Social Anxiety Scale og Clinical Global Impression Scale.

Det konkluderes i SBU (s. 71),

- At der er stærk støtte for effekt af fluvoxamin, sertralin, paroxetin og escitalopram i studier af op til 12 ugers varighed (evidensstyrke 1).
- At der er stærk støtte for effekt af venlafaxin, et SNRI-præparat, i studier af op til 12 ugers varighed (evidensstyrke 1).

## Anxiolytika

For benzodiazepiner fandt man fem studier af varighed fra 8 – 12 uger (Vol. 2, s. 114-15), hvor effekten af alprazolam og clonazepam er undersøgt, men med varierende resultat. For buspiron er der fundet to placebokontrollerede studier (Vol. 2, s. 112-13), hvor der ikke blev påvist forskel mellem buspiron og placebo.

SBU konkluderer,

- at der findes begrænset støtte for effekten af clonazepam (evidensstyrke 3).

## Andre farmaka

Der er identificeret tre studier af virkningen af betablokkere (4 – 12 ugers varighed) over for placebo, hvor der ikke blev fundet signifikante forskelle (Vol. 2, s. 112-13).

Enkelte andre præparater er undersøgt, fx olanzapin, et antipsykotikum, og pregabalin, et antiepileptisk middel (se nedenfor). Disse studier tillader endnu ikke sikre konklusioner, men effekt af pregabalin er fundet i et kontrolleret studie (85).

### 6.3.2 Metaanalyser

I et studie af Blanco et al. (86) inkluderes artikler publiceret mellem 1980 og 2001, som anvendte Liebowitz Social Anxiety Scale eller et kategorialt mål. Man beregnede følgende effektmål (effect size)<sup>15</sup> og 95% confidence-intervaller (CI) for fenelzin (1,0 CI: 0,5-1,5), en klassisk MAOI, clonazepam (0,97 CI: 0,5-1,5) og for SSRI (0,65 CI: 0,5-0,8). For brofaromin (en reversibel MAOI, der kan sammenlignes med moclobemid, var effect size 0,66 (CI: 0,66 CI 0,4-0,9). Det er således for alle de nævnte farmaka en klinisk meningsfuld effekt.

### 6.3.3 Konklusion

Klinisk betydningsfuld effekt af SSRI (fluvoxamin, sertralin, paroxetin og escitalopram) og af venlafaxin er dokumenteret i studier op til 12 ugers varighed (Ia).

Der er ikke påvist sikre forskelle mellem farmaka inden for de nævnte grupper (Ia).

Der findes begrænset støtte for effekten af moclobemid (Ib).

Der er fundet en mindre effekt af benzodiazepinet clonazepam (Ia), men betydningsfulde diskontinuerings symptomer udvikles hurtigt, hvilket begrænser anvendelsen (II).

Behandlingsvarighed af akutte faser, forebyggende behandling samt flere andre klinisk relevante forhold, såsom behandling ved mangelfuld effekt, er utilstrækkeligt belyst (II).

## 6.4 Enkelfobi

Der er ikke udarbejdet en NICE-rapport for enkelfobi, hvorfor hovedkilden er SBU-rapporten. Der er imidlertid kun identificeret et begrænset antal studier, hvor effekten af farmaka vurderes over for enkelfobi, og de er forskellige metodemæssigt, og tilmed skønnes kun to af middelhøj kvalitet, mens resten skønnes af

---

<sup>15</sup> Effektstørrelser/ES er standardiserede mål for forskellen mellem grupperne, dvs.  $(M_{\text{beh}} - M_{\text{kontrol}})/S_d$ , hvor  $M_{\text{beh}}/M_{\text{kontrol}}$  er middelværdien i hhv. behandlings- og kontrolgruppen og  $S_d$  er standardafvigelsen. Forskellige ES anvender forskellige former for  $S_d$ ; Cohens  $d$  anvender den statistisk samlede ("pooled")  $S_d$  for behandlings- og kontrolgruppen, Glass'  $\delta$  anvender kontrolgruppens  $S_d$ , medens Hedges  $g$  anvender  $S_d$  for den samlede population i metaanalysen. De forskellige mål for ES er rimeligt sammenlignelige og kan tolkes på samme måde, ligesom de alle vil kunne omregnes til forskelle i procentpoint (335). En almindelig anvendt tommelfingerregel lyder, at  $ES = 0,20$ ,  $0,50$  og  $\geq 0,80$  er udtryk for hhv. lille, moderat og stor effekt

lav kvalitet (Vol. 2, s. 44-47). Det er derfor ikke muligt at tale om evidensbaseret farmakologisk behandling på nuværende tidspunkt.

## 6.5 Generaliseret angst (GAD)

### 6.5.1 NICE-ANX

På basis af metaanalyser, systematiske reviews og RCT (i alt 27) anføres en række evidensvurderinger og anbefalinger i NICE-ANX. Ved Behandling af GAD i den initiale fase i op til 12 uger anføres, at der er dokumentation for effekt af følgende farmakologiske præparater: SSRI (især paroxetin), benzodiazepiner, SNRI (venlafaxin) og antihistaminer (hydroxizin). Tilsvarende effekt er vist for buspiron, der er et serotonergt virkende stof, som ikke virker ved at hæmme genoptagelsen af serotonin, men hæmmer den præsynaptiske alfa-1-receptor og derved øger den serotonerge neurotransmission.

Derimod er der ikke fundet effekt på GAD af følgende præparater: MAOI (dvs. monoaminoxidasehæmmere), betablokkere og antipsykotika.

Hvad angår behandlingseffekt i den initiale fase og i fortsættelsesbehandling, er der ikke holdepunkter for, at én type præparater er mere effektive end andre. Endelig bemærkes, at der ikke er evidens for forskel i effekt betinget af køn, ligesom gruppen af personer over 65 år ikke er undersøgt i kontrollerede studier.

På denne baggrund betragtes et SSRI som førstevalgspræparat. Hvis der efter et 12 ugers behandlingsforløb ikke er sket tilstrækkelig bedring, skal man forsøge et andet SSRI. Hvad angår behandling med venlafaxin bemærkes eksplicit, at der ikke skal anvendes højere doser end 75 mg/dag, og at behandlingen skal påbegyndes af personer med særlig psykofarmakologisk interesse eller kendskab. Som ved panikangst bemærkes det også, at der skal ske information om, at der kan optræde diskontinuerings symptomer ved pludselig seponering af SSRI og SNRI præparater.

### 6.5.2 SBU

#### **Antidepressiva**

##### *TCA*

Der er foretaget fire studier, med varighed af fire til otte uger, af behandling med tricykliske antidepressiva af GAD i perioden 1986-2000, heraf to af høj kvalitet (Vol. 2, s. 312-313). I placebokontrollerede studier blev imipramin sammenlignet med henholdsvis trazodon (et antidepressivum, der ikke er registreret i Danmark) og diazepam, og der blev ikke påvist forskelle mellem præparaterne. Alle farmaka havde større effekt end placebo.

##### *Nye antidepressiva (SSRI og SNRI)*

Der er fundet seks studier af effekten af SSRI-præparater, fire for paroxetin, et for sertraline og et for escitalopram, heraf fem placebokontrollerede med et stort antal inkluderede personer (Vol. 2, s. 314-317). Der blev påvist signifikante forskelle mellem aktivt stof og placebo, og mange opnåede bedring, men ikke fuld remission. I et studie af Allgulander (87) med sertraline (50-150 mg.) fandt man remission hos 31% i sertralinegruppen mod 18% i placebogruppen.

Rickels et al. (88) (s. 314) fandt i en stor undersøgelse af 566 patienter, at der efter 8 uger var opnået remission hos 30% behandlet med 20 mg. paroxetin, hos 36% behandlet med 40 mg., samt hos 20% i placebogruppen.

I et af paroxetinstudierne (89) (s. 314) var der en fortsættelse af behandlingsperioden i op til yderligere 24 uger. Man fandt her større tilbagefald i placebogruppen (40%) end i paroxetingroupen (11%).

I et escitalopram-studie (10-20 mg.) af Davidson et al. (90) (s. 316) med deltagelse af 315 personer fandt man remissionsrater på 58% for escitalopram og 38% for placebo.

Der er fundet seks placebokontrollerede studier af effekten af venlafaxin (et SNRI-præparat) (s. 318), med anvendelse af forskellige doseringer og i enkelte studier med sammenligning med andre farmaka. Der findes stærk støtte for effekten af venlafaxin, og i nogle studier påvises en dosisafhængig effekt.

SBU konkluderer,

- at der er stærk støtte for effekt af paroxetin og venlafaxin (evidensstyrke 1).
- at der er begrænset støtte for sertralin og escitalopram (evidensstyrke 2).

Det anføres af SBU, at de fleste studier ikke tillod komorbide lidelser, hvilket begrænser generaliserbarhed af resultaterne.

### **Anxiolytika**

#### *BZD*

I SBU-rapporten er der en omfattende gennemgang af den farmakologiske behandling med benzodiazepiner med fokus på alprazolam, diazepam og lorazepam, som er registreret i Sverige til behandling af generaliseret angst. Det drejer sig dels om studier, hvor et benzodiazepin er sammenlignet med placebo, dels sammenligning af to benzodiazepiner med placebo eller benzodiazepin med et andet præparat over for placebo. De fleste af disse studier er udført i 1980'erne og 1990'erne og er ganske korte, nemlig typisk fire uger. I tre studier er behandlingen vurderet mellem tre og otte måneder (Vol. 2, s. 288-303).

Selvom der var signifikant effekt i forhold til placebo bemærkes, at en stor del af patienterne ikke blev symptomfrie, og at en svaghed ved studierne er, at de ikke systematisk adskiller mellem diskontinuerings symptomer og de oprindelige angstsymptomer. Tre langtidsstudier udført i 1981-84 har lav kvalitet.

Det konkluderes i SBU-rapporten for benzodiazepiner og GAD,

- at der er stærk støtte for korttidseffekt af alprazolam, diazepam og lorazepam (evidensstyrke 1), men at behandling i længere tid er forbundet med risiko for udvikling af afhængighed.

#### *Buspiron*

Der er udført en række placebokontrollerede studier med buspiron, således fire hvor buspiron sammenlignes med placebo og 11, hvor buspiron sammenlignes med benzodiazepiner, primært diazepam (Vol. 2, s. 306-311). Varigheden af studierne er dog kort – fra 3 - 6 uger, et enkelt studie varer 24 uger. Resultaterne viser, at buspiron er mere effektivt end placebo og ligeværdig med de undersøgte benzodiazepiner. Kvaliteten af studierne betegnes som kun lav til middelhøj.

Den sammenfattende vurdering er derfor,

- at der kun findes begrænset støtte for, at buspiron har samme effekt som benzodiazepiner (evidensstyrke 3).

### **Andre farmaka**

#### *Betablokkere og antihistaminer*

Der er en række studier, der undersøger effekten af betablokkere, (Vol. 2, s. 320-323) og fem studier, der undersøger effekten af hydroxizin, der er et antihistaminikum (Vol. 2, s. 324-35). Hvad angår studier af betablokkere drejer det sig om studier af få ugers varighed, og der er ikke påvist nogen sikker angstdæmpende effekt.

- Der findes begrænset støtte for effekt af hydroxizin (evidensstyrke 2), i studier af en varighed af op til tre måneder.

### 6.5.3 Metaanalyser

I en Cochrane-analyse af Kapczynsky et al. (91) fulgte man op på en tidligere RCT analyse fra 2003 om farmakologisk behandling af GAD. Hovedresultatet er, at antidepressiva (imipramin, venlafaxin og paroxetin) havde større effekt end placebo ved GAD. Antallet af patienter der udgik af undersøgelserne var ikke forskellige for de undersøgte antidepressiva. En enkelt undersøgelse peger på, at paroxetin og imipramin har samme effekt og tolerabilitet.

Rickels et al. (92) vurderede effekten af paroxetin i tre studier af 8 ugers varighed og et fortsættelses studie (6 måneder), hvori indgik 1800 ambulante patienter. Det var alle randomiserede, placebokontrollerede studier. Hovedresultatet er, at en betydelig del af patienterne opnår klinisk remission og undgår tilbagefald. Den høje komorbiditet mellem GAD og depression påpeges og er efter forfatterne en vigtig begrundelse for valg af antidepressivum.

Mitte et al. (93) vurderede i deres metaanalyse primært effekten af benzodiazepiner over for azapironer, dvs. buspiron og ipsapiron (der ikke findes på det danske marked), men også studier med venlafaxin indgik. I alt 48 studier blev vurderet i undersøgelsen. Farmakoeffekten var større end for placebo. Effekttørrelser for individuelle farmaka i forhold til placebo var for alprazolam 0,34, for buspiron 0,30, for lorazepam 0,17 og for venlafaxin 0,33. Undersøgelse for forskellige moderatorer som dosering, 'intention-to treat' vs. 'completer' analyser m.fl. viste få signifikante fund. Compliance målt ved frafaldsprocenter var højere for benzodiazepiner. Det konkluderes, at farmakoterapi i form af benzodiazepiner og azapironer er effektive i den initiale behandlingsfase.

Ballinger et al. (81) har foretaget yderligere undersøgelser som tidligere nævnt også seks fortsættelsesstudier, hvor effekten af paroxetin over for forskellige angsttilstande er undersøgt i studier med varighed på 6 – 12 måneder. Der benyttes forskellige kriterier for remission, der både omfatter symptom-scores og global bedring på CGI. Man fandt signifikant effekt af paroxetin over for de undersøgte angstlidelser (panikangst, socialfobi, GAD og OCD). Patienter i remission varierede ved de forskellige angsttilstande og var for panikangst ca. 20%, socialfobi 20%, GAD 40% og OCD 10%. Det konkluderes derfor, at behandlingsvarigheden bør være op til 12 måneder, hvilket vil øge antallet, der opnår fuld remission. Studiet illustrerer således også, at for mange patienter er der en bedring af den medicinske behandling, men ikke fuld remission.

Pollack et al. (94) undersøgte prædiktorer for effekt af venlafaxinbehandling af GAD på basis af studier af 8-24 ugers varighed fra 1839 patienter i fem placebokontrollerede studier. Som effektmål anvendte man dels 50% reduktion på Hamilton Rating Scale for Anxiety, samt fuld remission (score mindre end 7). Klinisk effekt af venlafaxin blev påvist både ved 8 og 24 ugers behandlingsvarighed. En række faktorer som køn, alder, tidligere benzodiazepinbehandling samt symptomer som træthed, irritabilitet havde begrænset prædiktiv effekt. Størst prædiktiv værdi havde tidligere misbrugsanamnese og symptomer som rastløshed, søvnforstyrrelser og koncentrationsbesvær.

### 6.5.4 Pregabalin

#### *Pregabalin*

I 2005 er der i Danmark registreret et nyt præparat, pregabalin, til behandling af generaliseret angst. Pregabalin har en anderledes virkningsmekanisme end andre anxiolytika, idet det binder til calciumkanaler i præsynaptiske neuroner og påvirker de neuroner, der har en forøget aktivitet. Herved hindres den calciumbetingede øgede udstrømning af neurotransmittere (95).

Pregabalin er først blevet registreret som et præparat til behandling af epilepsi, men på basis af flere placebokontrollerede studier er det nu også registreret til behandling af generaliseret angst. Det drejer sig om



studier over fire til seks uger, og effekt af pregabalin på psykiske og somatiske angstsymptomer er blevet vurderet i forskellige doser (150-600 mg.) over for placebo eller benzodiazepinet lorazepam.

I Pande et al. (96) fandt man øget effekt af pregabalin og lorazepam over for placebo med indsættende effekt efter en uge, samt at effekten var dosisafhængig. I et studie af Feltner et al. (97) bekræftedes disse fund. Endelig viste et studie af Pohl et al. (98) at pregabalin over seks ugers forløb var mere effektivt end placebo i doseringer på 200 mg. og 460 mg. dagligt. Studierne fandt, at pregabalin havde relativt få bivirkninger, i Pohl et al.s undersøgelse er frafaldet ikke større end i placebogruppen (ca. 10%). De vigtigste bivirkninger har været sedation og svimmelhed. Seponeringssymptomer er beskrevet, men deres hyppighed og sværhedsgrad er utilstrækkeligt belyst. Studier ud over den initiale fase afventes således.

### 6.5.5 Konklusion

Der findes klinisk betydningsfuld effekt af SSRI, venlafaxin og benzodiazepiner, men størst for SSRI (paroxetin, escitalopram og sertralin) og venlafaxin i den initiale behandlingsfase og i fortsættelsesbehandling (Ia).

Der er ikke påvist sikre forskelle mellem farmaka inden for de nævnte grupper (Ia).

Der findes klinisk betydningsfuld effekt af buspiron (II).

Klinisk betydningsfuld effekt af pregabalin er dokumenteret i den initiale behandlingsfase (II)<sup>16</sup>.

Der er klinisk betydningsfuld effekt af enkelte benzodiazepiner (Ia), men betydningsfulde diskontinuerings symptomer udvikles hurtigt (II), hvilket begrænser anvendelsen. (II).

## 6.6 OCD

### 6.6.1 NICE-OCD

I NICE-rapporten om OCD, (NICE-OCD): "Core interventions in the treatment of Obsessive-Compulsive Disorder and Body Dysmorphic disorder" (6) gennemgås undersøgelser af farmakologisk behandling af OCD hos voksne (s. 127-174).

### Antidepressiva

#### TCA

For klassiske tricykliske antidepressiva er der påvist klinisk meningsfuld effekt af clomipramin på basis af syv placebokontrollerede RCT og ti sammenlignende studier med SSRI. Der er derimod ikke støtte for effekt af andre tricykliske antidepressiva. Det samme gælder for monoaminoxidasehæmmere (MAOIs). Blandt TCA er clomipramin kendetegnet ved en stærkere serotonerg effekt.

#### Nyere antidepressiva (SSRI og SNRI)

Der er udført mange undersøgelser af virkningen af forskellige SSRI præparater ved OCD. På basis af 18 placebokontrollerede RCT, 6 studier over effekt ved forskellige doser, to studier af patienter med lang sygdomsvarighed (gennemsnitligt 13,7 år) konkluderes, at der er effekt af citalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin og sertralin i placebokontrollerede studier.

*Tolerabilitetsdata* indikerer, at stofferne tolereres vel. Der er nogen evidens for, at højere doser har større effekt, hvad angår citalopram, fluoxetin og paroxetin, men der er ikke solid evidens for at foretrække et SSRI frem for et andet.

---

<sup>16</sup> Kliniske erfaringer fra behandling i Danmark er meget begrænset, da indikationen generaliseret angst er ny.

På basis af otte studier med mere end 1000 patienter finder man ikke, at der er nogen klinisk vigtig forskel mellem SSRI og clomipramin, hverken mht. effekt eller bivirkninger, skønt der er større tendens til, at patienter der indgår i undersøgelserne ophører med den medicinske behandling, når de er i clomipraminbehandling og at der er indikation på at SSRI tolereres bedre.

Studier af varighed op til 12 måneder peger på, at patienter, der har effekt af præparatet i starten af behandlingen, fortsætter med at have effekt i et længere behandlingsforløb eller at SSRI-behandling har forebyggende effekt over for tilbagefald af OCD.

Der foreligger to studier der sammenligner effekten af venlafaxin og clomipramin. Disse peger på, at venlafaxin har effekt på OCD symptomer, men yderligere studier er påkrævet.

### **Anxiolytika**

Der er kun udført få studier, således et placebokontrolleret studie af clonazepam over for placebo (s. 152) og to med andre præparater. Der foreligger ikke tilstrækkelig dokumentation til vurdering af effekten af buspiron, men det konkluderes, at skønt der er en vis evidens for en mulig effekt af clonazepam, så vil risikoen for udvikling af afhængighed begrænse værdien af dette præparat ved OCD.

### **Antipsykotika**

Der foreligger ikke studier af monoterapi med antipsykotika, der har påvist at have effekt ved OCD. Der er udført forskellige åbne og enkelte dobbeltblinde placebokontrollerede studier af effekten af kombinationsbehandling mellem et serotonergt antidepressivum og et antipsykotikum (s. 162). På baggrund heraf konkluderes det, at der er et vist holdepunkt for, at risperidon og quetiapin kan have en virkning i augmentationsbehandling af OCD.

### **Andre lægemidler**

En lang række andre præparater er undersøgt i forskellige kliniske studier, men uden at det har ført til sikre konklusioner.

### **Praktiske forhold**

Der er en vis støtte for, at behandling med et SSRI-præparat skal forløbe op til seks måneder, før man kan afgøre effekten. I tilfælde af utilstrækkelig effekt er der i et enkelt placebokontrolleret studie med sertralin fundet effekt af at skifte til et andet SSRI (s. 159).

Resultater for ukontrollerede casestudier peger også på, at øgning af dosis kan være en mulighed, samt i et enkelt studie er det påvist at intravenøs indgift af clomipramin er mere effektivt end placebo i et dobbeltblindt kontrolleret studie ved refraktær OCD.

På basis af litteraturgennemgangen fremsættes en række rekommandationer, hvor de vigtigste er, at den initiale farmakologiske behandling bør omfatte et SSRI-præparat, og at doseringen skal afpasses til det terapeutiske respons, evt. bivirkninger og patientens individuelle præferencer. Ved effekt skal behandlingen fortsætte mindst 12 måneder med henblik på at opnå maksimal effekt samt for at forhindre tilbagefald. Ved længere behandlingsvarighed bør man med regelmæssige intervaller tage indikationen op til fornyet overvejelse.

Blandt klassiske antidepressiva er kun clomipramin en behandlingsmæssig mulighed, og antipsykotika bør ikke bruges som monoterapi.

## 6.6.2 SBU

### Antidepressiva

#### TCA

SBU identificerer fem placebokontrollerede studier med clomipramin fra perioden 1980 til 1996 (Vol. 2, s. 178-179), herunder et metodemæssigt vigtigt studie, Clomipramin Collaborative Study fra (1991), der var en stor multicenter undersøgelse (n= 520) som var et 10 uger varende studie med fleksibel dosering op til 300 mg. clomipramin. I dette studie fandt man, at 60% behandlet med clomipramin havde markant effekt mod 1% i placebogruppen. Tilsvarende gode resultater for clomipraminbehandling er påvist i andre studier.

Der er ikke holdepunkter for, at clomipramins effekt på tvangssymptomer er afhængig af samtidig depressiv komorbiditet. Effekten kommer i løbet af de første behandlingsuger og fortsætter i de efterfølgende måneder. Når behandlingen ophører, er der typisk recidiv af OCD-symptomer i varierende grad. Sikker sammenhæng mellem plasmakoncentration af clomipramin og klinisk effekt har ikke kunnet påvises. Man har i to studier ved intravenøs behandling med clomipramin kunnet påvise effekt hos personer, som ikke er bedredes på tabletbehandlingen.

Der er foretaget studier af næsten et års varighed, der demonstrerer vedvarende effekt, fx Katz et al.(99) s. 178.

Studierne peger samlet på, at clomipramin har effekt i dosisintervallet 75 - 250 mg. dagligt, og der er desuden muligvis en sammenhæng mellem plasmakoncentration og klinisk effekt (fire studier). Omkring 60% får god effekt. Effekten kommer relativt tidligt og øges successivt. Bivirkninger ved høj dosering begrænser imidlertid clomipramins anvendelse.

SBU konkluderer derfor (s. 137),

- Der er stærk støtte for effekt af clomipramin i den initiale fase af behandlingen af OCD (evidensstyrke 1)

#### Nyere antidepressiva (SSRI og SNRI)

Der er, som ved de andre angsttilstande, i de senere år udført en række undersøgelser af virkningen af forskellige SSRI. Det drejer sig dels om studier, hvor et SSRI-præparat sammenlignes med placebo, dels om studier hvor effekten af SSRI og clomipramin sammenlignes (Vol. 2, s. 180-191). Hvad angår de placebokontrollerede studier konkluderes, at der er god effekt af citalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin og sertralin hos 35 – 47% af patienterne. Effekt kan påvises ved fortsat behandling i op til 1 – 1½ år. Højere dosering synes at have bedre effekt end lavere dosering. Der er ikke fundet sikker sammenhæng mellem lægemiddelkoncentration i blodet og behandlingseffekten.

I studier, hvor et SSRI-præparat er sammenlignet med clomipramin, har man i fire ud af fem studier fundet samme effekt af fluoxetin og clomipramin og tilsvarende i hhv. et og to studier for paroxetin og sertralin ved sammenligning med clomipramin (Vol. 2, s. 186-187).

I tre studier er venlafaxin sammenlignet med paroxetin og clomipramin hos personer med lang sygdomsvarighed (Vol. 2, s. 190-191). I studier af den initiale behandlingsfase fandt man lige stor effekt, men i et opfølgingsstudie af en af undersøgelserne fandt man større effekt for paroxetin.

I seks studier har man undersøgt effekten af *kombinationsbehandling* med antidepressiva og antipsykotika ved terapieresistente tvangssymptomer (Vol. 2, s. 192-193). I tre studier har man fundet øget effekt af kombinationsbehandlingen. I det metodisk bedste studie af McDougale (100) (s. 114) indgik 36 patienter med

sygdomsvarighed på 2-38 år i en 8 ugers undersøgelse af kombinationseffekt af SSRI + risperidon, og hos 50% opnåedes større effekt af kombinationsbehandlingen.

SBU konkluderes derfor,

- at visse antipsykotika kan give tillægseffekt til SSRI-præparater, men at langtidsstudier helt savnes.

### **Benzodiazepiner**

For benzodiazepiner har man ikke kunnet påvise signifikant effekt, og litteraturen er sparsom.

### **Andre lægemidler**

En lang række andre psykofarmakologiske behandlinger er undersøgt i enkelte kortere studier, men det konkluderes, at der savnes systematiske studier.

Sammenfattende konkluderer SBU-rapporten således (Vol. 2, s. 137),

- at der findes stærk støtte for, at clomipramin, sertralin, paroxetin, fluoxetin og fluvoxamin har effekt i den initiale fase af behandlingen på såvel tvangshandlinger som tvangstanker (evidensstyrke 1). Der er begrænset støtte for effekt af citalopram (evidensstyrke 2).
- Der findes begrænset støtte for, at effekten vedvarer ligeså længe som behandlingen pågår, men de fleste får tilbagefald af symptomer når behandling ophører (evidensstyrke 2).
- Der findes begrænset støtte for, at symptomlindring medfører forbedret funktion i arbejde og fritid (evidensstyrke 2).

#### **6.6.3 Metaanalyser**

Ackerman et al. (101) har foretaget en multivariat metaanalyse af farmakologiske studier, der har belyst effekt af clomipramin og SSRI og søgt at belyse betydningen for psykopatologi (sværhedsgrad, debutalder og varighed af OCD), publikationsår, prærandomiseringsperiode og inklusion af personer med komorbiditet (depression). Studierne var heterogene mht. disse faktorer, men den farmakologiske effekt – især af clomipramin - kunne påvises efter kontrol af de nævnte faktorer. Effekten af clomipramin var således større end for SSRI.

Fineberg et al. (102) anfører, at selvom nogle metaanalyser har vist større effekt for clomipramin i forhold til SSRI, genfindes det ikke i direkte sammenlignende studier, og at SSRI pga. deres mere gunstige bivirkningsprofil er førstevalgspræparater. Behandlingseffekten indtræder dog først gradvist og er kun partiel, og mange patienter har ikke effekt af førstevalgspræparat. Man kan øge dosis af præparatet og hvis effekt fortsat udebliver, skifte til et andet SSRI-præparat. Ved fortsat ringe effekt kan man søge at kombinere SSRI med et antipsykotisk lægemiddel.

#### **6.6.4 Konklusion**

Der findes klinisk betydningsfuld effekt både i den initiale behandling og i fortsættelsesbehandling af forskellige serotonerge antidepressiva, clomipramin, SSRI og venlafaxin, bedst for clomipramin og SSRI (Ia).

Der er ikke er påvist sikre forskelle mellem farmaka inden for de nævnte grupper (Ia).

Antipsykotika (risperidon og quetiapin) kan have en virkning i augmentationsbehandling af OCD (II)

For benzodiazepiner har man ikke kunnet påvise signifikant effekt.

Der er i nogle studier påvist dosisafhængig effekt (II).

Behandlingsvarighed bør ved effekt fortsætte i mindst 1 år (II).

## 6.7 PTSD

### 6.7.1 NICE-PTSD

#### **Antidepressiva**

Ved PTSD er der foretaget en række undersøgelser med forskellige psykofarmaka, især antidepressiva og især af typen SSRI. Det drejer sig om effektstudier over 4-12 uger, og der er kun udført få studier over længere tid (ca. 6 måneder).

I NICE-PTSD (5) vurderes i alt 26 studier, heraf 23 placebokontrollerede. Tre SSRI præparater er undersøgt: paroxetin- (4 studier), sertralin- (6 studier) og fluoxetin- (5) studier. Der er enkelte undersøgelser af tricykliske antidepressiva (3), monoaminooxidasehæmmere (3), mirtazapin (1). Der er benyttet effektmål med fokus på nøglesymptomer samt komorbiditet (depression) og angivelse af klinikers og patients vurdering af effekt.

Der findes statistisk signifikante forskelle mellem aktivt stof og placebo for paroxetin, amitriptylin, phenelzin og mirtazapin, men de estimerede effektstørrelse er alle for lave i forhold til en 'a priori' grænse for klinisk meningsfuld effekt. (effektstyrke/ES  $\geq$  0,50 eller relativ risiko/RR  $\leq$  0,80 i forhold til placebo).<sup>17</sup>

Det konkluderes derfor, at effekten af lægemidler er statistisk signifikant, men effekten skønnes at være af begrænset klinisk betydning.

#### **Andre farmaka**

For følgende grupper af lægemidler er der ifølge NICE-PTSD ikke dokumenteret effekt: Benzodiazepiner, antikonvulsiva, antipsykotika, beta-receptor blokerende præparater, opioid antagonist og inositol.

### 6.7.2 SBU

I SBU-rapporten er 29 studier kommenteret, i al væsentlighed de samme som i NICE-PTSD. Resultaterne er angivet som hovedfund (fx sertralin > placebo) (Vol. 2, s. 250-257).

For SSRI-præparater er der identificeret fem studier af effekten af fluoxetin ved PTSD, syv studier af sertralin, to for paroxetin, et af citalopram (s. 250 – 254). I to studier af Davidson (103) og (104) finder man i hhv. et 12-ugers- og 28-ugersforløb effekt af sertralin 50 – 200 mg. dagligt i forhold til placebo. I studier af Tucker et al. (105) over 12 uger finder man remission hos 29% i paroxetinbehandling mod 16% i placebo, men der var et stort bortfald i begge grupper på 40%.

Det konkluderes s. 217,

- at der findes stærk støtte for effekt af fluoxetin, sertralin og paroxetin (evidensstyrke 1).

Der er således tilsyneladende forskelle i vurderingen af evidens for effekt af behandlingen i NICE- og SBU-rapporterne, men dette skyldes primært NICE-PTSDs krav om en relativ risiko på  $<0.8$  som værende klinisk meningsfuld<sup>18</sup>.

<sup>17</sup> RR er et mål for den relative sandsynlighed for manglende bedring i behandlingsgruppen i forhold til kontrolgruppen. En RR på 1,00 angiver, at behandlingen ingen forskel gør, medens en RR på 0,80 svarer til en forskel mellem grupperne på 20 procentpoint i behandlingsgruppens favør.

<sup>18</sup> Det er kun i NICE-PTSD, at man eksplicit anlægger denne betragtning, ikke i SBU.

### 6.7.3 Meta-analyser

Selv om man i NICE-rapporten som nævnt finder statistiske signifikant forskel mellem effekt af medicin og placebo, finder man den kliniske betydning tvivlsom. Forholdet mellem statistisk vs. klinisk betydningsfuld effekt af medicinsk behandling tages op i en Cochrane meta-analyse af Stein i 2006 (106). Her vurderes i alt 35 studier af op til 14 ugers varighed, og forskellige effektmål anvendes inkl. behandlingsrespons defineret ud fra global klinisk bedring. Hovedfundet er, at der er behandlingsrespons i 59% (N=644) af medicinsk behandlede patienter mod 39% i placebogruppen (N= 628). Behandlingseffekten var mest udtalt for gruppen af SSRI-præparater. Der var effekt på sværhedsgraden af PTSD-symptomer samt på komorbid depression og funktionssvækkelse. Det konkluderes, at psykofarmakologisk behandling er effektiv over for såvel nøglesymptomer ved lidelsen, depressiv komorbiditet og social dysfunktion. SSRI foreslås som førstevalgspræparater.

### 6.7.4 Konklusion

Der er foretaget en række kontrollerede studier med sammenligning af forskellige psykofarmaka, især antidepressiva og især inden for gruppen af SSRI. Der er i litteraturen rimelig konsensus om, at SSRI er bedst undersøgt, hvad angår antal studier og kvaliteten heraf, samt at der er påvist signifikant forskel mellem specifikke SSRIs og placebo. Der er derimod ikke fuld enighed om den kliniske betydning af denne forskel.

Der er behov for yderligere studier af SSRI og en række andre præparater, som kun er undersøgt i enkelte studier, således at det er uklart, om de har effekt.

Der er ved PTSD påvist effekt af SSRI (fluoxetin, sertralin og paroxetin) dokumenteret i studier op til 12 ugers varighed (Ia).

Der er ved PTSD påvist effekt af TCA (amitriptylin og mirtazapin) i enkelte studier<sup>19</sup> (Ib).

Behandlingsvarighed i den initiale fase, fortsættelsesbehandling samt flere andre klinisk relevante forhold såsom behandling ved utilstrækkelig effekt, er ikke tilstrækkeligt belyst (II).

---

<sup>19</sup> Samt af fenelzin og brofaromin, der ikke findes indregistreret i Danmark.

## 7 Psykoterapeutisk behandling

### 7.1 Indledning

Det er mere kompliceret at undersøge effekt af psykoterapi end effekt af medicinsk behandling og vanskeligere at opnå finansiering, særligt for metoder uden solid forskningstradition. Der er derfor vigtigt at huske på, at manglende dokumentation for virkning ikke er det samme som ingen virkning. Efterhånden findes der imidlertid en relativt omfattende forskningsproduktion af tilfredsstillende metodisk kvalitet for nogle psykoterapeutiske metoder inden for angstområdet, særligt adfærdsmæssig og kognitiv terapi. Også her kan der imidlertid være problemer forbundet med at gruppere terapiformerne – der er mange forskellige varianter af kognitiv adfærdsterapi. Dertil kommer, at metoderne udvikler sig, således at ældre undersøgelser ofte ikke afspejler de aktuelle, teoretisk og klinisk bedst funderede metoder. Tidsefterslæbet vil øges af, at vi har baseret evidensen på oversigtsværker, der ikke medtaget de allernyeste enkeltundersøgelser

### 7.2 Fokuserede spørgsmål

- Hvilke psykoterapiformer er dokumenteret virksomme hos voksne patienter med den særlige angsttilstand, primært over for lidelsens centrale symptomer (angst- og anspændthedssymptomer, undgåelse, obsessioner, kompulsioner eller påtrængende erindringer) eller i forhold til mål for global ændring?
- Hvad kendetegner virkningen i forhold til a) ingen behandling, b) forskellige placebokontrolbetingelser, c) anden behandling?
- Hvor holdbar er virkningen på kort ( $\leq 1$  år), længere (1-2 år) og langt sigt ( $>2$  år)? Er der behov for opfølgning eller tilbagefaldsforebyggende foranstaltninger?
- Hvilke patientegenskaber har indflydelse på effekten af den psykoterapeutiske metode, fx køn, alder, demografiske forhold, sværhedsgrad, komorbiditet, lidelsens varighed?
- Hvilke krav kan der stilles til den psykoterapeutiske metodes udførelse, fx vedrørende terapeutens uddannelse, hvem kan behandle (herunder almenpraktiserende læger), omfanget af terapeutkontakt (herunder selvhjælpsterapi), længden af terapien, individual- vs. gruppeformat, inddragelse af familiemedlemmer, tidlig intervention efter sygdomsdebut, hurtig behandlingsstart efter henvendelse?

### 7.3 Panikangst og agorafobi

#### 7.3.1 Terapiformer

Kognitiv adfærdsterapi/KAT er den mest anvendte terapiform over for panikangst og agorafobi. Frem til midten af 1980'erne anvendte man først og fremmest eksponeringsterapi over for patienter med agorafobi (diagnosen panikangst blev først indført i DSM-III fra 1980). Senere udvikledes specifikke KAT-behandlingsprogrammer rettet mod panikangst med eller uden agorafobi, typisk med en kombination af følgende elementer: 1) kognitiv omstrukturering (dvs. undersøgelse og ændring af negative tankemønstre), 2) interoceptiv eksponering (dvs. eksponering for indre, kropslige fornemmelser), 3) eksponering for ydre, agorafobiske situationer, samt undertiden 4) afspændingstræning og 5) vejtrækningsøvelser (de to sidste elementer anvendes nu mindre hyppigt). De mest indflydelsesrige behandlingsprogrammer er udviklet af Barlow (107) og Clark (108). Behandlingen strækker sig typisk over 12-15 sessioner, men også kortere forløb er forsøgt.

Der er nogle få undersøgelser, som omhandler andre terapiformer, herunder klientcentreret psykoterapi (109), Eye-Movement Desensitisation and Reprocessing/EMDR (110) og psykoanalytisk terapi (111) (se afsnit om Psykoterapi og medicin). Der er imidlertid utilstrækkeligt materiale til at bedømme andre terapiformer end KAT (4).

### 7.3.2 Virkningen af kognitiv adfærdsterapi

Alle foreliggende oversigter, herunder NICE -ANX(4) og SBU (7), er enige om, at der er dokumentation for virkning af forskellige former for KAT over for panikangst og agorafobi. NICE-ANX bygger på 4 metaanalyser og fem enkeltstudier, medens SBU har tabeloversigter over i alt 70 studier.

Medens NICE-ANX (4) opgør resultaterne samlet for panikangst og agorafobi, skelner SBU (7) mellem panikangst 1) med ingen eller beskeden og 2) med omfattende agorafobi. SBU konkluderer, at kun eksponeringsterapi er dokumenteret virksom over for panikangst med omfattende agorafobi. (112)

Nogle systematiske oversigtsværker følger SBU's opdeling med tilsvarende konklusioner (113,114), medens metaanalyser helt overvejende behandler panikangst og agorafobi samlet ligesom NICE-ANX (4,112,115). Vi finder det rimeligt med SBU at konkludere, at kun KAT med betydelig eksponering er dokumenteret virksom over for sværere former for agorafobi (se kap. 8).

I den nyeste og mest omfattende metaanalyse af KAT over for panikangst og agorafobi (115) med 71 undersøgelser fandtes overordnet effektstørrelse/ES (se note 15) på mål for angst i forhold til ingen behandling på 0,87 (svarende til en forskel på 40 procentpoint, fx således at 70% bedres i behandlingsgruppen mod 30% i kontrolgruppen) og 0,51 i forhold til placebokontrol (svarende til en forskel på 25 procentpoint). Ren adfærdsterapi opnåede tilsvarende ES som KAT. Den australske og newzealandske guideline (112) opgør det gennemsnitlige antal patienter uden panikanfald efter behandlingen til 74%.

To naturalistiske undersøgelser med hhv. 110 (116) og 416 patienter ((117) fandt tilsvarende ES af KAT over for panikangst og agorafobi som i de kontrollerede undersøgelser, hvilket tyder på, at metoden er robust under almindelige kliniske forhold.

### 7.3.3 Virkningens holdbarhed

NICE-ANX og SBU er enige om, at der er dokumentation for langtidsvirkning af KAT over for panikangst og agorafobi. Metaanalyser, som sammenligner virkningen efter behandlingen og ved followup ind til to år efter behandlingens afslutning, finder generelt tilsvarende ES ((112). En naturalistisk opfølgning over to år efter KAT fandt dog, at det for næsten halvdelen vedkommende var forskellige patienter, som var bedrede efter behandlingen og ved opfølgningstidspunktet, hvilket svarer til, at mange patienter har et vekslende forløb med midlertidig forværring af deres lidelse (118).

En grundig langtidsopfølgning af patienter i fire randomiserede skotske undersøgelser af KAT over for panikangst/agorafobi over perioder fra to til elleve år (119) fandt beskeden bedring med 48% med klinisk diagnose på opfølgningstidspunktet, heraf 26% med panikangst og 29% med agorafobi.

Blandt alle angstpatienter i undersøgelsen (der også inkluderede generaliseret angst (N=3) og posttraumatisk belastningsreaktion (N=1)) med svarprocent på 46 var selvrapporteret helbredsstatus (ud fra short-form health survey (SF-36): (120)svarende til den nederste fjerdedel af befolkningen. Fireogtres procent havde modtaget behandling (medicin eller psykoterapi) i opfølgningsperioden, heraf 19% næsten konstant. Firs procent angav imidlertid, at de havde det bedre nu end før behandlingen og 61% af disse tilskrev bedringen den oprindelige behandling med KAT.

For angstpatienter generelt resulterede KAT i mindre symptomatisk sværhedsgrad (men ikke færre diagnoser) ved opfølgningstidspunktet end kontrolbetingelser, som inkluderede behandling med medicin, psykodynamisk terapi, EMDR, placebo og i et tilfælde venteliste (119).

Rapporten konkluderer (119), at angsttilstande tenderer mod et kronisk forløb, en konklusion som understøttes af en anden naturalistisk opfølgningsundersøgelse over 12 år af panikangst, generaliseret angst og dystymi behandlet med KAT (6 sessioner), medicin eller selvhjælpsterapi (121). En tredje langtidsopfølgning efter eksponeringsterapi med patienter med panikangst og agorafobi med årlige interviews over op til 14 år (122) fandt imidlertid beskeden tilbagefald (23%) defineret som fornyet DSM-



IV panikangstdiagnose. Denne undersøgelse anvendte et snævrere kriterium for bedringsstatus/tilbagefald end de to øvrige.

#### 7.3.4 Konklusion

Forskellige former for KAT er dokumenteret virksomme over for panikangst og agorafobi med klinisk betydningsfuld bedring (Ia).

Ved sværere agorafobi kræver behandlingen omfattende eksponering (II).

Virkingen af KAT ved panikangst og agorafobi er rimeligt holdbar på kort og længere sigt (II), men med vekslende forløb efter behandlingen (III). Langtidsvirkningen (> 2 år) er imidlertid muligvis beskednen med mange kroniske tilfælde med fortsat angst eller depression (III).

### 7.4 Socialfobi

#### 7.4.1 Terapiformer

En række forskellige former for adfædsorienteret terapi har været genstand for kontrollerede undersøgelser, nemlig social færdighedstræning, adfærdsterapi/eksponering og kognitiv adfærdsterapi. Social færdighedstræning, hvor man træner personen i forskellige former for samvær (fx at indlede eller vedligeholde en samtale, holde tale eller at hævde sig selv på en rimelig måde, såkaldt assertion), var tidligere en udbredt behandlingsform ved socialfobi, men den anvendes nu sjældent alene. Der har været rejst tvivl om, hvorvidt personer med socialfobi faktisk mangler sociale færdigheder og ikke kun er ude af stand til at anvende dem pga. angsten (123).

Der er forskellige varianter af KAT over for socialfobi. KAT anvender som nævnt såvel eksponering som kognitiv omstrukturering. Dertil kan der i forskelligt omfang indgå andre metoder, fx social færdighedstræning, opmærksomhedsøvelser, afspændingstræning mv. De mest anvendte behandlingsmetoder i dag er Heimbergs kognitive adfærdsmæssige gruppeterapi (124) og Clarks (108) individuelle kognitive terapi. Der er tale om korttidsterapi, typisk med 12-15 sessioner.

Der er yderst få undersøgelser af andre psykoterapiformer.

#### 7.4.2 Virkningen af kognitiv adfærdsterapi

Der foreligger ikke NICE-rapport om socialfobi, men SBU indeholder tabel med i alt 30 studier. SBU konkluderer i lighed med andre nyere, systematiske oversigtsværker (114,125,126), at adfærdsterapi/eksponering og kognitiv adfærdsterapi er dokumenteret virksomme behandlingsmetoder over for socialfobi.

Der er ikke dokumentation for, at kognitiv adfærdsterapi med både eksponering og kognitiv omstrukturering har bedre virkning end eksponeringsterapi alene (ibid.). Metoderne kan dog være vanskelige at adskille, fordi eksponeringsterapi naturligvis også indebærer psykoedukativ samtale med terapeuten. Forskellen kan bestå mere i forskelligt fokus i terapien end i anvendelsen af klart adskilte teknikker (126).

Den eneste metaanalyse, som omhandler kontrollerede undersøgelser, er fra 1997 (127). Her anføres følgende ES baseret på selvrapporterede socialfobiske symptomer: Eksponering: 0,89 (N=8); kognitiv adfærdsterapi: 0,80 (N=9); social færdighedstræning: 0,60 (N=3). Virkningen af eksponering og kognitiv adfærdsterapi svarer til forskelle på hh. 41 og 37 procentpoint sammenlignet med kontrolbetingelser, som i de fleste tilfælde bestod i ventelistegruppe.

I to store multicenterundersøgelser, der sammenligner kognitiv adfærdsterapi og medicin (128,129); se afsnit om Psykoterapi og medicin), fandt man globale bedringsrater ud fra Clinical Global Impression Scale/CGI (69) på hhv. 50% og 58% opgjort i forhold til alle patienter i undersøgelsen (såkaldt intention-to-treat-

analyse) og bedre virkning end af medicinsk placebo eller uspecifik psykoterapi svarende til forskelle på 21-31 procentpoint.

En stor naturalistisk undersøgelse (n=217) af behandling i fire angstklinikker (130) fandt tilsvarende effektstørrelser af KAT under almindelige kliniske forhold som i de kontrollerede undersøgelser, hvilket understøtter, at metoden er robust under almindelige kliniske forhold.

Selv om virkningen af adfærdsterapi og kognitiv adfærdsterapi er klinisk meningsfuld, er der mange patienter med socialfobi, som ikke responderer, og de fleste, som gør, har restsymptomer efter behandlingen (7,114,126).

#### 7.4.3 Virkningens holdbarhed

SBU konkluderer, at langtidsvirkningen af psykoterapi ved socialfobi er utilstrækkeligt undersøgt. Den eneste nyere metaanalyse (125) fandt numerisk større effekt efter ved opfølgning efter 3-6 måneder end ved terapiens afslutning, hvilket indikerer holdbare virkninger på kort sigt. I en stor undersøgelse af instruktion i selveksponering forestået af praktiserende læge fandt man ligeledes øget fremgang i opfølgningsperioden over 28 uger (131) jvf. afsnit om Kognitiv adfærdsterapi og medicin). Undersøgelserne med followup er imidlertid naturalistiske med behandling i followupperioden.

En enkelt naturalistisk opfølgningsundersøgelse med årligt opfølgningsinterview over perioder fra 2-12 år (132) fandt rimeligt stabile resultater med kun 13% tilbagefald defineret som ny socialfobidiagnose ud fra DSM-IV.

#### 7.4.4 Konklusion

Forskellige former for kognitiv adfærdsterapi, som omfatter eksponering, er dokumenteret virksomme over for socialfobi med klinisk betydningsfuld effekt, om end der er restsymptomer hos de fleste patienter (evidensklassifikation Ia).

Der er ikke store forskelle mellem virkningen af forskellige former for kognitiv adfærdsterapi eller mellem disse og adfærdsterapeutisk eksponering (evidensklassifikation II).

Virkningen af kognitiv adfærdsterapi er stabil på kortere sigt med tendenser til øget bedring i followupperioder over 3-6 måneder (evidensklassifikation II) og muligvis stabile langtidresultater (III).

### 7.5 Enkelfobi

#### 7.5.1 Terapiformer

Behandling af enkelfobi har helt overvejende bestået i adfærdsterapi i form af eksponering, evt. kombineret med modelindlæring (terapeuten viser, hvordan tilnærmelsen til den frygtede genstand kan foregå), kognitiv omstrukturering, forskellige stresshåndteringsstrategier (fx indstudering af positive, indre monologer) eller kropslig afspænding. Fra slutningen af 1960'erne har det været anset for en veletableret kendsgerning, at fobier for særlige genstande eller situationer effektivt kan behandles med eksponering; en opfattelse der understøttes af kontrollerede kliniske forsøg samt af talrige analoge undersøgelser med personer med ikke-kliniske fobier såvel som af eksperimentelle undersøgelser af frygtbetning og frygtudslukning hos mennesker og dyr (133).

Der findes ingen undersøgelser af andre psykoterapeutiske metoder end adfærdsterapi i behandlingen af enkelfobi.

### 7.5.2 Virkningen af adfærdsterapi

Der er ingen NICE-rapport om enkelfobi. SBU indeholder tabel med 59 studier, som generelt er små med sammenligninger af forskellige behandlingsbetingelser frem for at anvende placebokontrol. SBU konkluderer i lighed med alle andre oversigtsarbejder fx (114,134), at eksponering er veldokumenteret som virksom behandlingsmetode over for enkelfobi.

Virkningen er betydelig, og der er meget begrænset spontan bedring ved enkelfobi hos voksne. I den grundigste af oversigterne fra 1996 (134) konkluderes, at behandlingen resulterede i 77-90% klinisk bedre patienter efter meget kortvarig behandling (2-6 sessioner). Opgørelsen er i forhold til patienter, som fuldførte behandlingen, men der er meget lille frafald i undersøgelse. Nogle undersøgelser tyder på tilsvarende virkning af en enkelt session af 2-3 timers varighed som af flere sessioner (114,134), SBU.

Eksponering in vivo opnår generelt en bedre virkning end eksponering på forestillingsplanet, og der er ikke dokumentation for, at virkningen øges ved brug af supplerende metoder (bortset fra ved blodfobi, se nedenfor), (114), SBU. Nogle undersøgelser tyder på, at virtuel eksponering (til videoptagne eller computeranimerede scener) kan opnå tilsvarende virkning som in vivo eksponering, men området er utilstrækkeligt undersøgt (ibid.).

### 7.5.3 Forskellige former for enkelfobi

Undersøgelserne tyder på rimeligt ensartet behandlingsrespons for de forskellige fobityper(114),SBU. Iflg. Öst's (134) oversigt er der flest undersøgelser ved tandlægefobi, højdefobi, dyrefobi (slanger, edderkopper, hunde eller katte), flyvefobi og blodfobi. Ved blodfobi er der indici for, at opspænding af de store muskelgrupper samtidig med eksponering (for at modvirke blodtryksfald og besvimelse) øger behandlingsudbyttet (114,134), SBU.

### 7.5.4 Virkningens holdbarhed

SBU konkluderer, at der er stærk støtte for, at eksponeringsterapi har en holdbar virkning ved behandling af enkelfobi. Et oversigtsarbejde med 17 undersøgelser med opfølgning efter en periode på mindst et år (134) konkluderer, at meget få patienter fik tilbagefald og/eller behøvede fornyet behandling, og at det var dobbelt så sandsynligt, at patienterne opnåede øget bedring i followup perioden, som at de fik tilbagefald.

### 7.5.5 Konklusion

Eksponeringsterapi er en virksom behandlingsmetode over for enkelfobi med betydelig og holdbar virkning på kort og længere sigt af en eller nogle få sessioner (Ia).

Ved blodfobi opnås bedre virkning, hvis eksponering suppleres med muskelopspænding (II).

## 7.6 Generaliseret angst

### 7.6.1 Terapiformer

Antageligt fordi frygt for særlige genstande eller situationer ikke indgår i diagnosen, har kognitive metoder fra den klassiske adfærdsterapi, fx stresshåndtering eller systematisk problemløsning, altid haft en fremtrædende placering i den adfærdsmæssige behandling af generaliseret angst/GAD.

På grund af de markante kropslige anspændingssymptomer ved GAD er afspændingsterapi, der ellers ofte anvendes som placebokontrol inden for angstområdet, her også anvendt som primær behandling. Nyere KAT-programmer anvender typisk en kombination af en række forskellige metoder, fx kognitiv omstrukturering, eksponering ved undgåelsesadfærd, systematisk problemløsning, tidsplanlægning og afspændingstræning (jf. (135)). I nyere behandling indgår der ofte strategier for emotionsbearbejdning, fx bekymringseksponering (fastholdelse af bekymringernes forestillingsindhold et stykke tid inden kognitiv omstrukturering for at øge følelsesintensiteten) (135) eller mindfulness- og acceptstrategier, hvor patienten lærer at rumme ubehagelige følelses tilstande (136). KAT kan altså omfatte en række forskellige metoder. KAT ved generaliseret angst er typisk på 10-20 sessioner, men kortere forløb har også været forsøgt.

Der foreligger enkelte undersøgelser med andre terapiformer ved GAD, herunder psykoanalytisk terapi og oplevelsesorienteret psykoterapi, men for få til at udtale sig om deres virkning (NICE-ANX; SBU).

### 7.6.2 Virkningen af KAT

NICE-ANX (4) bygger ved GAD på én metaanalyse og 7 randomiserede undersøgelser, medens SBU (Vol. 2, s. 328) har tabel med 28 primærstudier. De to rapporter er enige om, at KAT har den bedste dokumentation for virkning ved GAD, men de er uenige om evidensens omfang. Medens NICE-ANX tildeler konklusionen evidensniveau Ia nøjes SBU med evidensniveau II, med tilføjelsen at alle behandlingsmetoder over for GAD (inklusive medicin) opnår utilfredsstillende symptom- eller funktionsbedring (evidensniveau Ia). Ingen af de to teknologiundersøgelser angiver helt klart deres vurderingsgrundlag for konklusionen eller anvender metaanalytisk opgørelse.

Der er foretaget flere metaanalyser fra år 2000 og frem (137-139). I den mest omfattende, metodisk tilfredsstillende metaanalyse af Mitte fra 2005 (137) nås til følgende effekt opgjort på mål for angst: I forhold til ingen behandling: ES=0,82 (N=19) (svarende til 38 procentpoints forskel); i forhold til placebokontrol: ES=0,57 (N=9) (svarende til en forskel på 27 procentpoint). Effekten ved KAT over for GAD er således i samme størrelsesorden som ved KAT over for panikangst og agorafobi eller socialfobi. En kvalitativ oversigt af Roth & Fonagy (114) konkluderer, at 50-65% blandt patienter, som fuldfører behandlingen, opnår klinisk betydningsfuld bedring (efter forskellige kriterier), men at kun et fåtal opnår fuld remission. Roth & Fonagy (114) er således enige med SBU i, at de fleste patienter har betydelige restsymptomer efter behandlingen.

NICE-ANX konkluderer, at KAT er mere effektiv end uspecifik rådgivning (en placebokontrolbetingelse) og psykodynamisk terapi, medens Roth & Fonagy (114) finder et vist belæg for større effekt end ren adfærdsterapi, uspecifik rådgivning og psykoanalytisk terapi (én undersøgelse: (140)), men ikke større end anvendt afspænding (progressiv afspænding, som patienten lærer at anvende i stressituationer).

En metaanalyse (139) fandt, at næsten 50% af patienterne modtog samtidig medicin. Selv om medicineringen er konstant under undersøgelsen, begrænser det naturligvis muligheden for at udtale sig om den selvstændige virkning af psykoterapi.

### 7.6.3 Virkningens holdbarhed

NICE-ANX konkluderer, at KAT generelt har holdbare virkninger over for GAD, også med hensyn til bedre virkning end uspecifik rådgivning eller psykoanalytisk terapi, samt at virkningen er stabil efter 8-14 år (evidensgraduering 1b). Denne, sidste konklusion er sandsynligvis baseret på en enkelt rapport med opfølgning fra to studier (141), som også indgår i den skotske opfølgningsundersøgelse (119). SBU henviser til den naturalistiske opfølgningsundersøgelse af Tyrer og medarbejdere (121) vedrørende panikangst, dystymi og GAD over 12 år efter forskellige behandlingsbetingelser, herunder kortvarig KAT (6 sessioner), som fandt meget beskedne langtidsresultater. En metaanalyse ((139) og en systematisk oversigt ((114)) konkluderer, at virkningen af KAT ved GAD er rimeligt stabil på kortere sigt (3-12 måneder).

Den tidligere omtalte opfølgningsundersøgelse af patienter med angsttilstande i skotske randomiserede forsøg med KAT (se afsnit 7.3 om Panikangst og agorafobi), der omfattede tre undersøgelser med GAD, fandt som nævnt beskedne langtidsresultater ((119)). Resultaterne her stemmer nogenlunde overens med resultaterne af den tidligere opfølgningsundersøgelse ((141)), som dog fandt væsentligt dårligere langtidseffekt for patienter med mere komplekse lidelser rekrutteret fra den sekundære behandlingssektor end for patienter fra almen lægepraksis.

### 7.6.4 Konklusion

KAT er den bedst dokumenterede psykologiske behandlingsmetode over for GAD med klinisk betydningsfuld effekt, selv om de fleste patienter har tydelige restsymptomer efter behandlingen (Ia).

Der er indicier for, at anvendt afspænding er virksom over for GAD (III).

Virkningen af KAT ved GAD er rimeligt holdbar på kort sigt ( $\leq 1$  år) (II). Langtidsvirkningen ( $> 2$  år) er imidlertid muligvis beskednen med mange kroniske tilfælde med fortsatte angstsymptomer eller depression (III).

## 7.7 Obsessiv-kompulsiv tilstand

### 7.7.1 Terapiformer

Eksposering og responshindring/ERP, hvor patienten udsætter sig for genstande eller situationer, som udløser tvangssymptomer, og han/hun i tilslutning til dette undlader eller reducerer udførelsen af tvangshandlinger, er den klassiske adfærdsmæssige behandling ved obsessiv-kompulsiv tilstand/OCD. Kognitiv terapi med omstrukturering af uhensigtsmæssige, angstvoldende tankemønstre har været forsøgt som eneste behandling ved OCD, men hyppigere som et supplement til ERP. I praksis anvendes begreberne adfærdsterapi, kognitiv terapi og kognitiv adfærdsterapi ofte synonymt, og det kan være vanskeligt at skelne mellem metoderne (jf. kommentar under afsnit om Socialfobi). Behandlingen er normalt på 10-20 terapisesioner.

Psykoanalytisk terapi blev især tidligere anvendt i behandlingen af OCD, men der hersker udbredt tvivl om metodens anvendelighed. Der foreligger kun kasuistiske beskrivelser af psykoanalytisk terapi ved OCD, ligesom der heller ikke er dokumentation for virkning af andre psykologiske behandlingsformer (6,7).

### 7.7.2 Virkningen af KAT

NICE-OCD (6) bygger (for voksenområdet) på metaanalyse af 17 undersøgelser af KAT samt 7 undersøgelser af KAT og medicin ved OCD, medens SBU har tabeller med i alt 25 studier. Undersøgelserne varierer en del mht. terapiens varighed, intensitet og graden af terapeut-involvering, og de har især inkluderet patienter med synlige tvangshandlinger og ikke i så høj grad patienter med kun tvangstanker eller mentale tvangshandlinger. ERP er den bedst undersøgte behandlingsmetode, men kognitive metoder er også inddraget i mange studier.

NICE-OCD (6) og SBU samstemmer i konklusionen, at terapeutassisteret ERP er en virksom behandling ved OCD sammenlignet med ventelistekontrol eller psykologisk placebo-behandling (afspænding eller angsthåndtering). Alle eksisterende studier finder, at ERP har bedre effekt end kontrolgrupper målt ved symptomreduktion og/eller bedret social funktion.

KAT, som inkluderer ERP, er ligeledes dokumenteret som en virksom behandling ved OCD, men det er usikkert, om den er en mere effektiv behandling end ERP alene (6), SBU. Der er utilstrækkelig dokumentation for at ren kognitiv terapi uden ERP er virksom over for OCD (ibid.). En metaanalyse (142) fandt numerisk større virkning af ERP end af ren kognitiv terapi (opgjort på tværs af studier).

En metaanalyse af 15 studier (142) fandt gennemsnitlig ES på et sammensat mål for OCD-symptomatologi for KAT på 1,12 i forhold til kontrolgrupper (svarende til en forskel på 50 procentpoint).

NICE-OCD (6) konkluderer, at gennemsnitligt omkring 50% af alle patienter, som tilbydes KAT eller ERP, har bedring eller respons. Andelen af bedrede patienter i den ovennævnte metaanalyse (142) var 58% af alle patienter og 69% af patienter, som fuldførte behandlingen, i fire undersøgelser, som angav responsrater (bedring defineres her som 30-50%’s symptomnedgang, altså noget varierende). De tilsvarende tal for andelen af patienter med fuld remission (Y-BOCS-score  $< 8$  eller 12) var her 25% i to studier og 38% i et.

Så selv om KAT fører til betydelig symptomreduktion, er der mange patienter med OCD, som ikke responderer, og blandt de, som gør, er der restsymptomer hos de fleste.

En undersøgelse (143) sammenlignede resultaterne for 110 patienter i ERP-behandling i daglig praksis med resultaterne fra fire kontrollerede forsøg og fandt tilsvarende ES under de to betingelser, hvilket indikerer, at metoden er robust under almindelige kliniske forhold.

### 7.7.3 Virkningens holdbarhed

SBU konkluderer, at der er nogen evidens for, at behandlingseffekten af KAT ved OCD vedvarer i op til 2 år, dog i mange tilfælde med behov for ekstra behandling i opfølgingsperioden på grund af forværring eller tilbagefald. NICE-OCD (6) forholder sig ikke til virkningens holdbarhed.

Foa & Kozak (144) opgjorde langtidsresultater af ERP efter 6-72 måneder (vægtet gennemsnit 29 måneder) ud fra 16 naturalistiske studier og fandt gennemsnitlig responsrate på 76% på opfølgningstidspunkter, mod 83% umiddelbart efter terapien, for de patienter, som fuldførte terapien og var tilgængelige for followup. I afsnittet om Psykoterapi og medicin omtales undersøgelser med stabile resultater efter KAT ved opfølgningstidspunkter efter 5 og 6 år (145,146), men med betydelig ekstra behandling i opfølgingsperioden.

### 7.7.4 Konklusion

Eksponering og responshindring/ERP samt KAT, der indeholder ERP, er dokumenteret virksomme behandlingsmetoder ved OCD med klinisk betydningsfuld effekt, selv om de fleste patienter har betydelige restsymptomer efter behandlingen (evidensklassifikation Ia).

Det er usikkert, om supplerende med kognitive metoder ved KAT giver bedre behandlingsresultater end ERP alene (evidensklassifikation III).

Der er utilstrækkelig dokumentation for virkning af kognitiv terapi uden ERP (evidensklassifikation III).

Der er indicier for, at ERP og KAT med ERP har stabile langtidsvirkninger, dog ofte med behov for yderligere behandling i opfølgingsperioden (evidensklassifikation II).

## 7.8 Posttraumatisk belastningsreaktion

### 7.8.1 Terapiformer

Der skelnes i litteraturen imellem profylaktisk behandling, som finder sted kort tid efter udsættelse for en traumatisk hændelse med henblik på forebyggelse af senere posttraumatiske belastningsreaktioner (PTSD), og behandling som iværksættes efter, at symptomer på posttraumatisk belastningsreaktion er udviklet.

Psykologisk debriefing er en behandling, som har fundet udbredt anvendelse efter udsættelse for en traumatisk begivenhed. Psykologisk debriefing blev oprindeligt introduceret som en specifik metode til brug overfor indsatspersonel i relation til traumatiske hændelser. Der var tale om en gruppeintervention og blot en enkelt behandlingssamtale. Siden har metoden vundet indpas i andre sammenhænge og også overfor enkeltindivider. Metoden er rettet mod emotionel bearbejdelse af hændelsen umiddelbart efter traumat. Formålet med psykologisk debriefing er at imødegå senere traumereaktioner, herunder udvikling af PTSD. Således anvendes begrebet på nuværende tidspunkt ofte synonymt med akut krisehjælp (147).

PTSD er forsøgt behandlet med mange forskellige psykoterapiformer, bl.a. KAT, psykologisk stresskontrolbehandling ("stress inoculation training"), "Eye Movement Desensitisation and Reprocessing" (EMDR), psykodynamisk terapi og hypnose. Kun de tre førstnævnte metoder har været genstand for kontrolleret forskning.

KAT anvender kognitiv omstrukturering sammen med eksponering for traumatiske erindringer samt eksponering over for fobisk undgåelse af ydre situationer som følger af traumat. I nogle former for

KAT suppleres med psykologisk stresskontrolbehandling. KAT med særligt fokus på eksponering for traumatiske erindringer omtales også som "traumefokuseret KAT" eller eksponeringsterapi. Den bedst undersøgte form for traumefokuseret KAT er Foas "prolonged exposure"-terapi (148), hvor patienten giver en detaljeret beretning om hændelsen i en af de første sessioner, som optages på bånd, der gentagne gange gennemspilles som hjemmearbejde.

Psykologisk stresskontrolbehandling (148) refererer til forskellige måder, hvormed man arbejder med mestring af angst og symptomer på øget arousal (fx søvnproblemer, irritabilitet og tendens til sammenfaren). Dette kan eksempelvis være i form af positive indre monologer, tankestop metoder (instruktion i at standse ubehagelige tankerækker), afspændingsøvelser og åndedræts teknikker.

EMDR er en metode, hvor der arbejdes med eksponering for traumatiske erindringer, samtidig med at patienten instrueres i at følge behandlerens finger, der bevæges fra side til side foran patientens øjne (eller lignende bilateral sansfokusering), heraf navnet.

Behandlingsformerne er typisk korttidsterapi med 8-12 sessioner.

### 7.8.2 Virkning af tidlige interventioner

NICE-PTSD (5) og SBU konkluderer samstemmende, at der ikke er dokumentation for, at systematisk tildeling af psykologisk debriefing til personer udsat for et akut traume kan forebygge senere udvikling af PTSD; en konklusion som er i overensstemmelse med en Cochrane-rapport (149) og en nyere metaanalyse (150).

Derimod er der nogen dokumentation for, at behandling med KAT til personer med klinisk signifikante symptomer på belastning, opstået indenfor den første måned efter den traumatiske hændelse, forebygger udvikling af senere PTSD(5); SBU, (7,151)<sup>20</sup>.

### 7.8.3 Virkning af behandling af posttraumatisk belastningsreaktion

NICE-PTSD (5) bygger på metaanalyse af i alt 52 undersøgelser, medens SBU indeholder en tabel med 53 studier. De to teknologivurderinger konkluderer samstemmende, at KAT med fokus på systematisk emotionel bearbejdning af den traumatiske hændelse, traumefokuseret KAT eller eksponeringsterapi, er bedst underbygget som virksom behandling over for PTSD med bedre virkning end ventelistekontrol og støttende samtaler samt tendentielt bedre virkning end stresshåndtering eller KAT uden traumefokusering. Psykologisk stressbehandling og KAT er også dokumenteret virksomme (ibid.). Tilsvarende konklusioner nås i to andre nye metodisk velgennemførte metaanalyser (152,153).

I den ene af metaanalyserne, en Cochrane-rapport (151), konkluderes, at traumefokuseret KAT opnår bedre effekt end ventelistekontrol/sædvanlig behandling med ES=1,36 (N=13) på traumerelaterede symptomer (svarende til 56 procentpoints forskel) og bedre end "andre terapiformer" med ES=0,81 (N=3) (svarende til 38 procentpoints forskel). Traumefokuseret KAT opnåede numerisk, men ikke statistisk, bedre virkning end psykologisk stressbehandling (ES=0,27, N= 6) (svarende til en forskel på 13 procentpoint).

Nyere systematiske gennemgange af effektundersøgelser (NICE-PTSD, (5); SBU, (153) (metoden indgår ikke i (151)) vurderer samstemmende, at EMDR også har effekt over for posttraumatiske belastningsreaktioner, men desuden, at der ikke er evidens for betydningen af øjenbevægelser eller anden

---

<sup>20</sup> I litteratur med udgangspunkt i DSM-diagnosesystemet omtales dette resultat på den måde, at KAT ved akut belastningsreaktion vil kunne forebygge PTSD. Ifølge DSM-IV kan "acute stress disorder" diagnosticeres i de første 4 uger efter den traumatiske hændelse. Til forskel herfra anvendes diagnosen "akut belastningsreaktion" i ICD-10 udelukkende indenfor 48 timer efter den udløsende hændelse, hvorefter diagnosen "posttraumatisk belastningsreaktion" anvendes. For ICD-10s afgrænsning af akut belastningsreaktion er der tilstrækkelig dokumentation for effekt af KAT.

sansestimulering samtidig med konfrontation med det oplevede. Nogle betragter EMDR som en form for eksponering og forklarer effekten af behandlingen som en følge deraf.

En metaanalyse (153) opgør resultaterne i form af antal patienter efter terapien, som ikke længere tilfredsstillende de diagnostiske kriterier for PTSD. Samlet for KAT, EMDR og psykologisk stressbehandling var tallet 56% i forhold til alle patienter, der indgik i de 29 anvendte undersøgelser, mod 14% i ventelistegrupperne og 36% i grupperne, der fik støtteterapi. I forhold til patienter, der fuldførte behandlingen, var de tilsvarende tal hhv. 67%, 16% og 39%.

#### **7.8.4 Virkningens holdbarhed**

NICE-PTSD forholder sig ikke til langtidsvirkningen af psykoterapi ved PTSD. SBU konkluderer, at der generelt savnes langtidsstudier. Bradley og medarbejdere (153) fandt ti undersøgelser af KAT med followup efter 6 måneder eller mere, heraf to med followup efter et år. Undersøgelserne viste stabil effekt af KAT over den relativt kortvarige periode.

En skotsk undersøgelse (119) vurderede 34 af 89 PTSD-patienter (38%) efter 3-4 år. Her fandtes beskedne resultater af KAT, idet 74% fortsat havde en klinisk diagnose og 55% PTSD. Undersøgelsen er imidlertid enkeltstående og med beskedne svarprocent.

#### **7.8.5 Konklusion**

Psykologisk debriefing (akut krisehjælp) har ingen forebyggende virkning over for udvikling af senere PTSD (1a).

Forskellige former for KAT er dokumenteret virksomme, i fald der er klinisk signifikante symptomer, i den første måned efter den traumatiske hændelse, med henblik på at forebygge senere PTSD (Ib).

Forskellige former for KAT er dokumenteret virksomme over for PTSD (Ia).

Traumefokuseret KAT opnår klinisk betydelig virkning (Ia) med tendentielt bedre effekt end andre former for KAT eller psykologisk stressbehandling over for PTSD (II).

KAT uden særlig traumefokusering er virksom over for PTSD (Ib).

Psykologisk stressbehandling er virksom over for PTSD (Ib).

EMDR er virksom over for PTSD, men der er ikke dokumentation for virkning af brugen af øjenbevægelser eller anden form for sansestimulation sammen med eksponeringen (Ib).

Virkingen af KAT over for PTSD er stabil på kortere sigt, dvs. 6-12 måneder (II).



## 7.9 Andre virkninger af psykoterapi

### 7.9.1 Depression og livskvalitet

Det er et almindeligt fund, at KAT har virkning på andre områder end lidelsens primære symptomatologi. Mitte (115,137) opgør i sine metaanalyser af KAT over for panikangst/agorafobi og generaliseret angst, effekten i forhold til angstsymptomer, depression og livskvalitet og finder effekt i omtrent samme størrelsesorden på de tre variabler. Der er høj indbyrdes korrelation mellem mål for angst og depression, så det kan ikke overraske, at angstbehandling også påvirker depressive følelser.

### 7.9.2 Komorbide lidelser

Flere åbne undersøgelser (154-157) og en kontrolleret undersøgelse (158) har fundet færre komorbide diagnoser efter kognitiv adfærdsterapi ved panikangst/agorafobi.

### 7.9.3 Frafald

Metaanalyser har konstateret lavere frafald fra behandling med KAT end fra medicinsk behandling ved panikangst og generaliseret angst (115,137) nemlig 9% mod 24%. Oversigten over sammenlignende studier (se kap. 7), viser imidlertid omtrent samme frafald fra KAT og medicinsk behandling, der størrelsesmæssigt svarer til Mittes rapporterede frafald ved medicin, fx 22% mod 23% ved panikangst. Frafaldet i KAT er således væsentligt større i de sammenlignende undersøgelser med medicinsk behandling end i undersøgelser af KAT alene. Forskellen kan bero på forskelle i patientegenskaber i de to typer af undersøgelser eller på særlige problemer i forbindelse med randomisering af patienter med forskellige behandlingspræferencer vedrørende psykoterapi og medicin.

### 7.9.4 Negative virkninger

Der er ikke rapporteret negative resultater som sandsynlige følgevirkninger af KAT over for angsttilstande.

### 7.9.5 Konklusion

Ved behandling af angsttilstande med KAT opnås samtidig reduktion af depressive symptomer og bedret social funktion (Ia) samt reduktion af andre, komorbide lidelser (II).

Der er ikke rapporteret negative virkninger af KAT (III).

## 7.10 Prognostiske patientvariabler

Der er generelt beskednen viden om betydningen af prognostiske patientvariabler i psykologisk behandling af angsttilstande pga. få undersøgelser, der desuden i de fleste tilfælde er for små til at have tilstrækkelig teststyrke for variabler med lille forekomst, og begrænset variation i variablerne på grund af snævre inklusionskriterier. Resultaterne afhænger desuden af, om man forudsiger symptombedring (differensscore) eller slutstatus. Generelt set er det dertil nærliggende at forvente, at variablerne indgår i komplekse samspilmønstre, som er vanskelige at undersøge med kvantitative metoder.

### 7.10.1 Naturalistiske opfølgingsstudier

I en stor, prospektiv forløbsundersøgelse over 12 år (Harvard/Brown-projektet) af 711 patienter med angsttilstande (generaliseret angst, panikangst med/uden agorafobi og socialfobi) under naturalistiske betingelser fandt man mindre sandsynlighed for bedring ved samtidig depression, misbrug samt generaliseret angst eller agorafobi sammen med en anden angstdiagnose(18). Samtidig personlighedsforstyrrelse forudsagde lavere bedringsfrekvens ved socialfobi og generaliseret angst, men ikke ved panikangst/agorafobi (159). Undersøgelsen opgør resultatet i form af tilfredsstillende slutstatus, og den omhandler ikke særskilt patienter i psykoterapi (skønt de fleste patienter i undersøgelsen havde prøvet en eller anden form for psykoterapi).

En 12-års engelsk opfølgingsundersøgelse af 210 patienter med generaliseret angst, panikangst eller dystymi i almen lægepraksis behandlet med medicin, kortvarig kognitiv terapi (6 sessioner) eller selvhjælpsmateriale (121) fandt, at samtidig dystymi og angst, personlighedsforstyrrelser, flere episoder og højere grad af selvrapporteret angst og depression på henvendelsestidspunktet forudsagde mindre sandsynlighed for at opnå tilfredsstillende slutstatus.

#### **7.10.2 Panikangst og agorafobi**

Den mest omfattende, men ikke systematiske, oversigt over prognostiske variabler i KAT ved panikangst/agorafobi findes hos Taylor (160). Han konkluderer, at der er nogen støtte til, at følgende faktorer hænger sammen med mindre tilfredsstillende udbytte: Stressfyldte livsbegivenheder, komorbid personlighedsforstyrrelse eller medicinsk lidelse, medens han ikke finder dokumentation for betydningen af antal/sværhedsgrad af panikanfald, graden af agorafobi, lidelsens varighed eller komorbid depression eller anden angstlidelse. Global sværhedsgrad af lidelsen er fundet at hænge sammen med dårligere sluttilstand, men ikke med omfanget af symptomændring over terapiforløbet. At samtidig personlighedsforstyrrelse forudsiger dårligere resultat af KAT ved panikangst støttes af en systematisk oversigt (161).

#### **7.10.3 Socialfobi**

Rodebaugh et al. (126) giver en oversigt over betydningen af patientvariabler i forbindelse med psykoterapi ved socialfobi og finder, at sværere former, med diagnosen generaliseret socialfobi eller samtidig ængstelig-evasiv personlighedsforstyrrelse, scorer højere på symptomskalaer såvel før som efter behandlingen, men med tilsvarende symptomnedgang over terapiforløbet, et resultat der svarer til Taylors (160) konklusion ved panikangst. De tolker resultaterne på den måde, at sværere tilfælde opnår udbytte af tilsvarende størrelse som lettere tilfælde, men med mindre chance for klinisk tilfredsstillende slutstatus. Samtidig depression spiller en rolle for symptombedring og/eller slutstatus i nogle, men ikke i alle undersøgelser.

#### **7.10.4 Obsessiv-kompulsiv tilstand**

Vi har ikke fundet systematiske oversigtsværker vedrørende patientvariablers betydning ved OCD senere end 1995 (162). Nyere, ikke-systematiske oversigter konkluderer, at der er fundet få konsistente prædiktorer, men at manglende indsigt, svær depression, svær personlighedsforstyrrelse (borderline, skizotypi) og samlemani-symptomer er forbundet med dårligere resultater af KAT ved OCD (114,133,163).

#### **7.10.5 Posttraumatisk belastningsreaktion**

NICE-PTSD(5) konkluderer ud fra meget få undersøgelser, at patienter med fysisk skade under, eller kronisk smerte efter traumet, klarede sig dårligere efter KAT, men at der ikke er fundet sammenhæng mellem tiden, som er forløbet efter traumet, og udbyttet af behandlingen. Som ved panikangst og socialfobi hang tilstandens sværhedsgrad sammen med dårligere slutresultat, men graden af symptombedring var uanset sværhedsgrad lige stor.

#### **7.10.6 Konklusion**

Der er relativt få klare og konsistente fund vedrørende prognostiske patientvariabler i psykoterapi ved angsttilstande.

Lidelsens sværhedsgrad og omfanget af komorbiditet (med symptomtilstande eller personlighedsforstyrrelser) forudsiger almindeligvis dårligere sluttilstand for patienten (II).

Gennemgående er der ikke dokumentation for at køn, alder eller lidelsens varighed har betydning for effekten af behandlingen (III).

## 7.11 Psykoterapiens udførelse

### 7.11.1 Hvem kan udføre psykoterapi?

Det anses ofte for en selvfølgelighed, at psykoterapi må udføres af højtuddannede eksperter med træning i den særlige behandlingsmetode, og undersøgelsesresultaterne bygger da også helt overvejende på ekspertudført kognitiv adfærdsterapi. Der er imidlertid også undersøgelsesresultater, som underbygger, at mange psykoterapeutiske opgaver kan varetages af terapeuter med mindre omfattende uddannelse, samt at selvhjælpsterapi kan være virksom.

#### 7.11.1.1 Lægtereapeuter

En Cochrane-metaanalyse omhandler lægtereapeuter eller paraprofessionelle terapeuter som behandlere af angst og depression (164). Paraprofessionelle terapeuter blev defineret som behandlere uden psykiatrisk eller psykoterapeutisk uddannelse. Analysen omhandler fem studier, herunder tre som sammenligner paraprofessionelle og professionelle behandlere. Paraprofessionelle terapeuter klarede sig lige så godt som professionelle, men ingen af undersøgelse omhandlede egentlige angsttilstande.

#### 7.11.1.2 Rådgivning/counselling

Counselling i form af kortvarig, relationsfokuseret psykoterapi forstået af terapeuter med mellemuddannelser findes i flere lande, bl.a. USA, England og Tyskland, men ikke i Danmark. En Cochrane-oversigt ((165) over 6 randomiserede undersøgelser af kortvarig counselling, typisk 6-8 sessioner, i almen lægepraksis konkluderer, at denne behandlingsform opnåede bedre virkning over for patienter med angst og/eller depression end af sædvanlig behandling hos lægen efter 3-4 måneder (svarende til en forskel på 14 procentpoint), men ikke efter et år. Ingen af undersøgelse omhandlede egentlige angsttilstande.

#### 7.11.1.3 Praktiserende læger

Enkelte undersøgelser har fundet, at den almenpraktiserende læge kan varetage nogle former for psykologisk angstbehandling. En stor nordisk undersøgelse (131) ; (jf. afsnit om Psykoterapi og medicin) fandt, at instruktion af socialfobiske patienter i selveksponering varetaget af almenpraktiserende læger opnåede lige så god virkning efter et år som behandling med medicin eller selveksponering sammen med medicin (der var bedre akutvirkning af medicin).

En hollandsk undersøgelse(166) med 154 patienter med panikangst eller generaliseret angst i almen lægepraksis fandt tilsvarende virkning af 1) 12 sessioners KAT ved en angstklinik, 2) udleveret selvhjælpsmateriale med korte forklaringer fra lægen og 3) et relativt enkelt, lægeadministreret kognitivt behandlingsprogram efter retningslinier udarbejdet af den hollandske lægeforening. Mange læger fandt imidlertid det særlige behandlingsprogram for besværligt eller tidskrævende og erstattede i ca. halvdelen af tilfældene den kognitive terapi med medicinsk behandling eller viderehenvielse. I modsætning til forhåndshypotesen var der i denne undersøgelse ikke bedre virkning af specialistbehandling med KAT. Forfatterne overvejer, om det kan skyldes, at der var tale om lettere tilfælde. Selvhjælpsterapi klarede sig godt i undersøgelsen og er også i andre undersøgelser fundet virksom over for lettere angsttilstande.

#### 7.11.1.4

SelvhjælpsterapiSelvhjælpsterapi kan omfatte selvhjælpsgrupper eller patientens egen brug af selvhjælpsmateriale, mest i form af skriftligt materiale (biblioterapi), computer- eller internetprogrammer. I mange selvhjælpsprogrammer indgår der kontakt med en terapeut i varierende grad (evt. via telefon eller e-mail). Grænsen mellem korttidsterapi med supplerende selvhjælpsmateriale og selvhjælpsterapi med beskeden terapeutisk kontakt er uskarpt.

En litteratursøgning fandt ni systematiske oversigtsværker publiceret år 2000 eller senere, som omhandler brugen af selvhjælpsmateriale i behandlingen af angsttilstande (se appendiks A) databaser, søgekriterier og -resultater). Generelt er forskningen yderst begrænset og af varierende metodisk kvalitet med få store, velkontrollerede studier. Den omhandler meget forskelligartet selvhjælpsmateriale med forskellig grad af terapeutinvolvering.

Hverken SBU (7) eller NICE-rapporterne om angsttilstande (4-6) forholder sig systematisk til selvhjælpsterapi, skønt der i rapporterne omtales eksempler på undersøgelser af selvhjælpsterapi. Der findes to helt nye, overlappende, systematiske engelske teknologivurderinger af computeriseret behandling af angsttilstande og depressive lidelser (167), NICE-CKAT (168)<sup>21</sup>.

Den grundigste teknologivurdering af computeriseret kognitiv adfærdsterapi/CKAT over for angst og depression fra 2006 (167) er baseret på i alt 24 undersøgelser, heraf 10 vedrørende panikangst eller fobier (otte randomiserede) og fire vedrørende OCD (to randomiserede). Det konkluderes, at der er nogen evidens for, at CKAT er virksom over for panikangst/fobier og vil kunne spare terapeuttid.

Der er også dokumentation for virkning af CKAT ved OCD (167) som især baserer sig på en stor randomiseret undersøgelse (169). Undersøgelsen omfattede 218 patienter, der fik enten ti ugers behandling med et selvhjælpsprogram (BTSteps) med mulighed for telefon- eller e-mailkontakt til kliniker, traditionel KAT eller afspændingsbånd med manual. Terapeutadministreret KAT virkede bedst, efterfulgt af BTSteps, som igen virkede bedre end afspændingsbånd (hhv. 60%, 38% og 14% bedre ud fra CGI). NICE-CKAT (168), når til tilsvarende konklusioner som Kaltenthaler (2006), men der er små forskelle i vurderingerne vedrørende behandlingsprogrammernes omkostningseffektivitet i de to teknologivurderinger (se kapitel om Sundhedsøkonomi).

En oversigt, der specifikt omhandler brugen af selvhjælpsmanualer for angsttilstande i primærsektoren (170), fandt seks kontrollerede undersøgelser af varierende metodisk kvalitet. Oversigten konkluderer, at anvendelsen af selvhjælpsmanualer kan være effektivt ved behandling af angsttilstande hos den praktiserende læge, samt at virkningen tiltog med omfanget af lægens vejledning af patienten i brugen af manualen.

Der er ikke danske undersøgelser af selvhjælpsprogrammer, men i Sverige er der afprøvet programmer for panikangst (171) og for socialfobi (172). I en randomiseret undersøgelse med 53 patienter med panikangst fandt man tilsvarende virkning af ti lektioners selvhjælpsterapi via internettet med e-mail-kontakt til behandler, som af 10 sessioners individuel KAT (171). Firs procent af patienterne i internetgruppen var panikfrie efter behandlingen og 92% ved et års followup sammenlignet med hhv. 67% og 88% i gruppen, som fik individuel KAT.

### 7.11.2 Terapiformat

Bortset fra socialfobi, hvor gruppeterapi er meget udbredt, er der bedst dokumentation for individuel KAT over for angsttilstande. Der er rimelig dokumentation for virkningen af gruppeterapi ved de andre angsttilstande (6,114,126,173). Individuel terapi og gruppeterapi opnår ofte tilsvarende effektstørrelser (174), men der er få undersøgelser, som direkte sammenligner metoderne. Gruppeterapi har fordele ved at spare ressourcer, men uden for specialklinikker kan det være vanskeligt at sammensætte diagnostisk homogene grupper. Der er på det seneste gjort forsøg med KAT over for diagnostisk blandede grupper af patienter med angst og depression (175).

Enkelte undersøgelser tyder på, at der kan være fordele ved at inddrage familiemedlemmer i behandlingen af OCD (6).

### 7.11.3 Længden af terapien

Der findes ingen empirisk klart begrundede svar på spørgsmålet om tilfredsstillende eller optimal længde af KAT over for angsttilstande. Dokumentation for virkning af KAT omfatter imidlertid korttidsterapi, sjældent med flere end 20 sessioner.

NICE-rapporterne har anbefalinger om terapilængde, mest baseret på kliniske skøn og variationer i omfanget af de undersøgte terapiformer. Ved panikangst anbefales, at terapiforløbet almindeligvis bør være på 7-14 sessioner, samt at der ved kortere forløb bør udleveres selvhjælpsmateriale (4). For GAD anbefales et forløb

---

<sup>21</sup> NICE-CKAT (168) s. 34 bygger en tidligere version af Kaltenthaler (167) fra 2004.

på 16-20 sessioner, evt. lidt kortere (8-10 sessioner) med supplerende selvhjælpsmateriale (ibid.). Over for PTSD anbefales 8-12 sessioner efter enkeltstående traume med mulighed for at udvide behandlingen, særligt i forbindelse med flere traumer, sociale problemer eller komorbide lidelser(5). Ved akut belastningsreaktion kan færre sessioner (omkring 5) være tilstrækkelige (ibid.). Ved OCD anbefales mindst 10 terapeutiske kontakttimer pr. patient (6). Denne sidste konklusion bygger på en sammenligning af behandlingsforløb med flere og færre end 10 kontakttimer pr. patient (inklusive undersøgelser med selvhjælpsterapi og gruppeterapi, hvor patienterne må deles om terapeutens tid), som fandt bedre virkning ved mere end 10 kontakttimer. Der kan stilles spørgsmålstegn ved, om en sådan opgørelsesmåde er meningsfuld.

Ud fra variationer i længden af psykoterapi i undersøgelser med socialfobi vil det normale timetal her kunne sættes til 12-15 sessioner (se afsnittet om socialfobi), medens 1-5 sessioner som regel vil være tilstrækkelig ved enkelfobi (se afsnittet om enkelfobi).

Undersøgelser af prognostiske patientvariabler tyder generelt på, at sværere lidelse og komorbiditet forudsiger dårligere sluttilstand efter behandling med KAT, hvilket evt. kan begrunde længerevarende terapeutiske forløb for svære tilstande. Særligt patienter med samtidig personlighedsforstyrrelse kan formodes ofte at have behov for længerevarende psykoterapi rettet mod personlighedsændring.

Undersøgelser af svære lidelser såsom agorafobi og OCD har fundet, at hovedparten får yderligere behandling i opfølgingsperioder over 1-6 år (se afsnit om Psykoterapi og medicin). Mange patienter vil således have behov for intermitterende behandlerkontakt.

#### **7.11.4 Hvornår skal terapien sætte ind?**

Gennemgående er der ikke fundet sammenhæng mellem lidelsens varighed og udbyttet af behandlingen. Ikke desto mindre vil en hurtig indsats kunne spare såvel subjektiv lidelse som (sandsynligvis) økonomiske omkostninger.

#### **7.11.5 Konklusion**

Dokumentation for virkningen af KAT omfatter primært KAT udøvet af uddannede terapeuter med træning i metoden (Ia).

Forskellige former for selvhjælpsterapi er virksomme, herunder computerprogrammer med kognitiv adfærdsterapi udviklet til behandling af specifikke angstlidelser (II), men der er ingen danske undersøgelser.

Praktiserende læger kan bistå patienten i brugen af selvhjælpsmateriale (II).

Praktiserende læger med interesse for psykoterapi vil kunne udføre nogle psykoterapeutiske opgaver, herunder instruktion i selveksponering (III).

Gruppeterapi opnår ofte tilsvarende resultater som individuel behandling over for angsttilstande (II).

KAT vil over for de fleste angsttilstande kunne have karakter af korttidsterapi (5-20 sessioner) (Ia) med relativt længere forløb ved sværere tilfælde (III).

Et betydeligt antal patienter med sværere angsttilstande eller komorbide lidelser opnår mindre tilfredsstillende slutresultat efter korttidsbehandling med KAT (Ia).

Mange patienter med sværere angsttilstande har fortsatte behandlingskontakter efter den initiale behandlingsperiode (Ia).

## 8 Forholdet mellem psykoterapeutisk og farmakologisk behandling

Psykoterapi og farmakologisk behandling er etablerede behandlingsmetoder ved angsttilstande, og der knytter sig derfor en særlig interesse til undersøgelser, som sammenligner de to behandlinger, særskilt eller i kombination. Bortset fra en enkelt undersøgelse af psykoanalytisk terapi (111) drejer det sig i alle tilfælde om adfærdsmæssige og kognitive metoder. Generelt er der tale om relativt få undersøgelser.

### 8.1 Metode

Vi tager her primært udgangspunkt i primærstudier med følgende inklusionskriterier:

- 1) voksne patienter (alder  $\geq$  18 år)
- 2) formel diagnose
- 3) sammenligning af medicin, kognitiv adfærdsterapi eller kombination
- 4) mindst 6 terapisesioner
- 5) randomiseret (ikke et krav ved sekventiel kombination)
- 6) gruppestørrelser  $\geq$  10
- 7) offentliggjort 1980 eller senere
- 8) engelsksproget rapport

Ved panikangst/agorafobi, socialfobi og obsessiv-kompulsiv tilstand/OCD er undersøgelserne anført i tabeller (se appendiks B tabel 8.2-8.4).<sup>22</sup> Tabellerne inddrager ikke studier med sekventiel kombination (jf. senere), som behandles særskilt i teksten.

Tabel 8.1 i appendiks B anfører hovedresultater fra metaanalyser og oversigtsværker fra år 2000 og frem af tilfredsstillende kvalitet, som forholder sig til den relative virkning af psykoterapi og medicin over for angsttilstande.

### 8.2 Panikangst og agorafobi

Der er i alt 24 undersøgelser ved panikangst og agorafobi, som tilfredsstillende inkluderer inklusionskriterierne. Undersøgelserne kan opdeles i nogle, der omhandler adfærdsterapeutisk eksponering (tabel 8.2 appendiks B), og nogle, der omhandler kognitiv adfærdsterapi/KAT (tabel 8.3; appendiks B). Undersøgelser af adfærdsterapi er typisk ældre og rettet mod patienter med mindst moderat agorafobi, medens nyere undersøgelser med KAT mest er rettet mod patienter med panikangst sammen med begrænset omfang af agorafobisk undgåelse.

#### 8.2.1 Eksponering og medicin ved agorafobi

Tabel 8.2 (appendiks B) viser resultaterne fra 10 undersøgelser med eksponeringsterapi og medicin over for agorafobi af mindst moderat sværhedsgrad. Otte undersøgelser omhandler antidepressiva (én fluvoxamin, én clomipramin og 6 imipramin) og to benzodiazepiner (alprazolam og diazepam).

Undersøgelserne giver ikke mulighed for direkte sammenligning af medicin og adfærdsterapi, eller medicin og kombinationsbehandling, fordi den medicinske behandling i praktisk talt alle undersøgelser også omfattede instruktion i selveksponering.<sup>23</sup>

---

<sup>22</sup> Tabellerne er udarbejdet med udgangspunkt i tabeller fra et tidligere arbejde om forholdet mellem psykoterapi og medicin ved angsttilstande (213).

### **Antidepressiva**

Fem af otte undersøgelser (176-180) fandt bedre akutvirkning af kombinationsbehandling med antidepressiv medicin og eksponering i forhold til eksponeringsterapi alene, medens tre undersøgelser (181-183) ikke fandt forskelle. En lille undersøgelse (178) fandt bedre virkning efter otte uger af kombinationsbehandling sammenlignet med medicin (imipramin) med instruktion om ikke at eksponere.

Ved ingen af de fire undersøgelser med followup (176,180,184,185) var der øget virkning af kombinationsbehandling i forhold til eksponeringsterapi alene 1-2 år efter behandlingen. Alle undersøgelser med antidepressiv medicin har imidlertid naturalistisk opfølgning med betydelig ekstra behandling i followup-perioden.

### **Benzodiazepiner**

I de to undersøgelser med benzodiazepiner fandt man effekt i den initiale fase af behandlingen, som var af samme størrelsesorden for kombinationsbehandling med eksponeringsterapi og hhv. lavdosis diazepam ( $\leq$  15 mg.) (186) og højdosis alprazolam (6-10 mg.) (187) som den var ved eksponeringsterapi og placebo.

Ved followup efter 35 uger fandt undersøgelsen med højdosis alprazolam dårligere virkning af kombinationsbehandling end af eksponeringsterapi og placebo (187). Blandt respondenter var der et tilbagefald på 50% i alprazolamgruppen mod 12% i placebogruppen. Kombinationsbehandling med lavdosis diazepam (186) gav ikke alment dårligere resultater ved followup efter et år end eksponering og placebo, men færre meget bedrede patienter (22% vs. 40%) og flere patienter med forværring (18% vs. 0%).

#### **8.2.2 Kognitiv adfærdsterapi og medicin ved panikangst**

Tabel 8.3 (appendiks B) viser resultaterne fra 14 undersøgelser med kognitiv adfærdsterapi og medicin ved panikangst. Antidepressiva indgår i elleve undersøgelser, heraf tricykliske (imipramin og clomipramin) eller præparatet trazodon (Desyrel) i fire undersøgelser, SSRI (paroxetin eller fluvoxamin) i syv og en reversibel MAO-I (moclobomid) i én undersøgelse, og anxiolytica i tre undersøgelser (alprazolam i to og buspiron i én).

Af de 11 undersøgelser, som direkte sammenligner medicinsk behandling og KAT, opnåede KAT den bedste effekt i den initiale fase i fire tilfælde (188-191), medicin i to (192,193), medens de to metoder opnåede lige stor effekt i fem undersøgelser (194,195); (196-198). Resultaterne er således heterogene.

Ved tre af fire undersøgelser med followup klarede KAT sig bedre end antidepressiv medicin ved opfølgningstidspunktet efter 6-12 måneder (189,195,199), medens den sidste undersøgelse ikke fandt forskelle (191) antagelig pga. betydelig ekstra behandling i followup-perioden (se appendiks B).

Kombinationsbehandling med KAT og medicin af panikangst opnåede effekt af samme størrelsesorden i den initiale fase af behandlingen som behandling med KAT alene i 5 af 7 studier (188,191,198-200). Én undersøgelse (201) fandt bedre virkning af kombinationsbehandling (men her er den kognitive adfærdsterapi helt utilstrækkeligt beskrevet), medens én undersøgelse fandt bedre virkning af KAT og medicin (imipramin) i forhold til KAT alene, men ikke i forhold til KAT sammen med placebo (195).

To af seks undersøgelser (191,195) fandt bedre effekt i den initiale fase af behandlingen af kombinationsbehandling end af medicin alene ((191) omhandler moclobomid, som ikke havde virkning, medens fire undersøgelser fandt sammenlignelig effekt af de to metoder (188,198,199,202).

---

<sup>23</sup> Johnston et al. (181) foretog en sammenligning, men i en metodisk mindre tilfredsstillende undersøgelse, medens Telch et al.'s (178) undersøgelse omfattede en gruppe patienter, som fik medicin med instruktion om ikke at eksponere i de første otte uger af undersøgelsen, der strakte sig over 26 uger.

Ved followup klarede kombinationsbehandlingen sig bedre end medicinsk behandling i den ene af tre undersøgelser (199). I de to andre undersøgelser (191,195) var der ikke forskelle; her var der tale om tilbagefald i kombinationsgruppen;(195) eller omfattende behandling i opfølgingsperioden (191) (jf. ovenfor).

Ingen af de fire undersøgelser med followup fandt bedre virkning af kombinationsbehandling for panikangst end af KAT alene ved opfølgning efter 6-12 måneder (191,195,199,200). I den klart bedste undersøgelse af Barlow et al.(195) med kontrolleret followup fandt man endog dårligere virkning af kombinationsbehandling med KAT og imipramin end af KAT alene eller sammen med placebo, efter at medicinen havde været aftrappet i 6 måneder.

### 8.2.3 Psykodynamisk terapi

Der findes en enkelt, lille sammenlignende undersøgelse af 40 patienter med panikangst, som blev behandlet med psykodynamisk terapi og medicin (111). Undersøgelsen viste, at 15 sessioner med psykodynamisk terapi samtidig med medicinsk behandling (clomipramin administreret af den praktiserende læge efter manual) over ni måneder havde forebyggende virkning på fremkomsten af panikanfald i forhold til behandling med medicin alene. Ved opfølgingsundersøgelsen efter atten måneder, hvor medicin havde været aftrappet i 9 måneder, havde således kun 20% oplevet tilbagefald af panik i gruppen, der fik psykodynamisk korttidsterapi sammen med medicin, mod 75% i gruppen, som kun fik medicinsk behandling. Der var imidlertid forskelle mellem grupperne inden behandlingen, og resultatet er ikke gentaget i andre undersøgelser

### 8.2.4 Samlet opgørelse

Som omtalt i kapitlet om Psykoterapi ved angsttilstande (kap. 7) er der forskellige konventioner vedrørende opdeling i panikangst og agorafobi inden for behandlingsområdet. Opdelingen kan begrundes med forskelligartede prognoser for panikangst uden og med agorafobi (18), men det er vanskeligt at foretage en klar og pålidelig adskillelse ud fra sværhedsgraden af agorafobi.

De to nyeste og mest omfattende metaanalyser(115,203) opgør resultaterne samlet for KAT/psykoterapi ved panikangst og agorafobi. De konkluderer samstemmende, at kombinationsbehandling har bedre effekt i den initiale fase af behandling end KAT eller medicinsk behandling alene. Vores aktuelle analyse finder, at det kun er i undersøgelser med adfærdsterapi over for patienter med betydelig agorafobi, at kombinationsbehandling opnår bedre virkning end KAT alene.

Begge metaanalyser (115,203) konkluderer, at kombinationsbehandling ikke har bedre langtidsvirkning end KAT alene; langtidsvirkningen af kombinationsbehandling er endog numerisk mindre, men ikke statistisk mindre, end virkningen af monoterapi med KAT. Furukawa et al.(203) konkluderer, at kombinationsbehandling med psykoterapi og medicin har bedre langtidsvirkning end behandling med antidepressiv medicin alene.

De to eneste opfølgingsundersøgelser af panikangst og agorafobi med kontrol af behandlingen i perioden (187,195) fandt begge dårligere langtidsvirkning af kombinationsbehandling med hhv. imipramin og alprazolam end af KAT uden medicin. Undersøgelserne tyder på, at der er større risiko for tilbagefald for patienter med panikangst og agorafobi i kombinationsbehandling efter medicinophør end for patienter, som har fået KAT alene. En mulig årsag er, at patienter med samtidig medicin og KAT ikke lærer at håndtere angstsymptomer af tilstrækkelig intensitet og derfor bliver overvældet af symptomerne, når de vender tilbage (204).

### 8.2.5 Sekventiel kombinationsbehandling

Sekventiel eller forskudt kombinationsbehandling, hvor metoderne anvendes på skift eller den ene behandlingsform efter et stykke tid supplerer den anden, er almindeligt i daglig klinisk praksis. Således kan der tilføjes KAT efter utilfredsstillende virkning af medicin og *vice versa*. Der findes tre åbne undersøgelser, som viser effekt af KAT efter utilfredsstillende medicinsk behandling af panikangst (205-208) og en enkelt



kontrolleret undersøgelse (209), som viser effekt af at tilføje medicinsk behandling efter utilfredsstillende virkning af KAT.

En særlig form for sekventiel kombination ses, hvor KAT anvendes i forbindelse med aftrapning af medicin. To kontrollerede undersøgelser har fundet at det lykkes for flere patienter at aftrappe benzodiazepiner (alprazolam) hvis de samtidig behandles med KAT (210,211). Der findes også en lille, åben undersøgelse af KAT ved aftrapning af SSRI-præparater (212).

### 8.2.6 Moderatorvariabler

De heterogene resultater for behandling af panikangst med medicin eller KAT er søgt forklaret med behandlingens kvalitet, forskerpræferencer (såkaldt "allegiance") eller med lidelsernes sværhedsgrad (herunder omfanget af agorafobi) (213). Der er ikke i det foreliggende datamateriale nogen klar empirisk dokumentation for, at særlige patientvariabler kan begrunde valget mellem KAT, antidepressiv medicin og en kombination af de to metoder (115), (4).

Kommentar [MCJ1]: RR bør angives med kode

### 8.2.7 Konklusion

Forskellige former for KAT og antidepressiv medicin har effekt i samme størrelsesorden ved behandling af panikangst og agorafobi (Ia).

KAT har mere holdbar virkning end tidsbegrænset medicinsk behandling (Ia).

Ved panikangst med ingen eller begrænset agorafobi opnår KAT alene lige så stor effekt i den initiale fase som kombinationsbehandling med KAT og medicin (Ib).

Ved sværere agorafobi har kombinationsbehandling med eksponeringsterapi og antidepressiv medicin bedre virkning i den initiale fase end eksponeringsterapi alene (Ia).

Ved panikangst og agorafobi er der ikke bedre langtidsvirkning af kombinationsbehandling end der er af behandling med KAT alene (Ib).

Fokuseret psykodynamisk terapi som supplement til medicinsk behandling er i et enkelt studium vist at kunne forebygge tilbagefald af panikangst og agorafobi efter ophør med farmakologisk behandling (III).

Der er større risiko for tilbagefald for patienter med panikangst og agorafobi i kombinationsbehandling efter medicinophør end for patienter, som har fået KAT alene, såvel ved benzodiazepiner (Ib) som ved antidepressiv medicin (imipramin) (II).

Der er virkning af supplerende KAT efter utilfredsstillende resultat med medicinsk behandling (II).

Der er virkning af supplerende medicinsk behandling efter utilfredsstillende resultat med KAT (II).

KAT vil øge sandsynligheden for, at aftrapning af behandling med benzodiazepiner kan gennemføres (Ib).

## 8.3 Socialfobi

Der er syv undersøgelser vedrørende socialfobi, der tilfredsstillende inkluderer kriterierne (se tabel 8.4, appendiks B).

De undersøgte psykofarmaka omfatter SSRI i tre studier, klassiske og nye MAO-I i henholdsvis to og et studie samt benzodiazepiner (clonazepam og alprazolam) i to studier.

To af de syv undersøgelser fandt bedre initialvirkning af KAT end af medicin, i det ene tilfælde med usædvanlig stor effekt for KATs vedkommende (214), i det andet med medicinsk behandling i form af

moclobemid, der ikke havde effekt (215). En stor nordisk undersøgelse, som omhandlede kortvarig instruktion i selveksponering administreret af praktiserende læge, fandt bedre virkning af medicin i den initiale behandlingsfase end af eksponering (216). De resterende 4 undersøgelser (129,217-219), herunder to store multicenterundersøgelser af gruppebaseret KAT (129,217), fandt tilsvarende effekt af KAT og medicin.

Kun to undersøgelser omhandler kombinationsbehandling. I den ene undersøgelse med KAT i gruppe og fluoxetin (217) var der ikke forskelle i virkning af kombinationsbehandling i forhold til monoterapi med en af de to metoder. I den anden undersøgelse med selveksponering og sertralin (216) var der ikke signifikant forskel mellem kombinationsgruppen og gruppen, der fik medicin alene. I denne undersøgelse var der bedre virkning i den initiale fase af såvel kombinationsbehandling som af monoterapi med medicin end der var af instruktion i selveksponering.

Kun to undersøgelser havde followup. I den ene undersøgelse (220) var der større tilbagefald i medicingruppen end i gruppen, som fik KAT, efter medicinaftrapning i 6 måneder. I den anden med kortvarig instruktion i selveksponering (131) havde eksponeringsgruppen fortsat bedring over 28 ugers followup, medens der sås tendenser til forværring i grupperne, der havde fået sertralin alene eller sammen med eksponering. Medicin gjorde ingen forskel et år efter behandlingens start. Der var tale om naturalistisk followup, hvor 20,5% fik medicinsk behandling og 7,6% fik eksponeringsterapi hos lægen i opfølgingsperioden, medens 7% blev henvist til psykolog eller psykiater. Der var ikke forskelle i omfanget af behandling mellem grupperne.

### 8.3.1 Konklusion

KAT og forskellige former for medicin (SSRI og MAO-hæmmeren fenelzin, der ikke markedsføres i Danmark) er, i den akutte fase af behandlingen, fundet at have virkning af samme størrelsesorden ved socialfobi (Ia).

KAT har mere holdbar virkning end medicinsk behandling (Ib).

Der er måske større risiko for tilbagefald efter medicinophør ved kombinationsbehandling med antidepressiv medicin og eksponering end ved eksponeringsterapi alene (III).

Kombinationsbehandling har ikke bedre virkning i den initiale fase af behandling end monoterapi med KAT eller medicin alene (Ib).

## 8.4 Enkelfobi

Kortvarig eksponering er dokumenteret effektiv behandling af enkelfobi (se afsnit 7.5). Der er ikke dokumentation for virkning af medicin alene eller sammen med eksponering ved enkelfobi (se afsnit 6.4).

### 8.4.1 Konklusion

Der er dokumentation for virkningen af eksponering over for enkelfobi (Ia), medens der ikke er dokumentation for virkning af medicin.

## 8.5 Generaliseret angst

Der er kun udført tre sammenlignende undersøgelser ved generaliseret angst/GAD, som tilfredsstillende inklusionskriterierne; i alle tre er benzodiazepiner anvendt som farmakologisk behandling. Linday et al. (221) fandt i en undersøgelse med 40 patienter, at lorazepam og to forskellige udgaver af KAT havde tilsvarende virkning og bedre virkning end ventelistekontrol med den mest holdbare virkning af KAT.

Power et al. (222,223) har lavet to undersøgelser i almen lægepraksis. I den største undersøgelse (223) indgik 101 patienter med GAD, der blev fordelt til fem grupper, som fik følgende behandling: 1. diazepam, 2. placebopille, 3. kognitiv terapi alene, 4. kognitiv terapi samtidig med behandling med placebopille, eller 5. kognitiv terapi samtidig med diazepambehandling. Kombinationsbehandlingen klarede sig bedst, efterfulgt

af kognitiv terapi (alene eller med placebopille), medens diazepambehandling ikke viste bedre effekt end placebopille. Ved opfølgningsundersøgelsen efter 6 måneder kunne der ikke længere konstateres forskelle, men grupperne, som modtog kognitiv terapi (nr. 3-5), havde haft mindst kontakt med behandlingssystemet i opfølgningsperioden.

Oversigter i NICE-ANX og SBU konkluderer samstemmende, at KAT og forskellige typer af psykofarmaka er dokumenteret virksomme ved GAD. NICE-ANX finder bedre dokumentation for langtidsvirkning af KAT. Det konkluderes i SBU, at der er bedst dokumentation for medicinsk behandling, samt at virkningen af begge metoder er utilstrækkelig på kort såvel som på længere sigt. Konklusionerne bygger på undersøgelser af de respektive metoder hver for sig (se kap. 7). En ny, stor metaanalyse (137) finder effekt af samme størrelsesorden for medicinsk behandling og KAT, opgjort på tværs af undersøgelser.

#### 8.5.1 Konklusioner ved GAD

Der er yderst få sammenlignende undersøgelser ved GAD, men metaanalyser tyder på effekt af samme størrelsesorden af medicinsk behandling og KAT (II).

KAT har mere holdbar virkning end medicinsk behandling (II).

### 8.6 Obsessiv-kompulsiv tilstand

Der er i alt syv undersøgelser ved obsessiv-kompulsiv tilstand/OCD, der tilfredsstillende inkluderer kriterierne (se tabel 8.5, appendiks B). Tolkningen af resultaterne vanskeliggøres af få undersøgelser, uensartet metodologi og forskellige behandlingsbetingelser. Undersøgelserne har betydeligt frafald og i næsten alle tilfælde opgøres resultaterne i forhold til patienter, som fuldfører behandlingen (completeranalyse).

På nær én undersøgelse, er de anvendte psykofarmaka serotonerge antidepressiva (SRI) – enten i form af clomipramin (tre studier) eller SSRI i form af fluvoxamin (tre studier). En undersøgelse anvendte imipramin, der ikke er fundet virksom over for OCD.

I de tre undersøgelser, der direkte sammenligner medicinsk behandling og eksponeringsterapi (alene eller sammen med behandling med placebopille), klarede eksponeringsterapi sig bedst i to tilfælde (128,224), medens der i den sidste ikke var forskelle (225) (det anføres, at patienterne i medicingruppen her i udstrakt grad eksponerede sig på egen hånd).

Kombinationsbehandling opnåede bedre virkning i den initiale fase end KAT alene i tre undersøgelser (224-226), medens der i de resterende fire undersøgelser (128,227-229) ikke var signifikante forskelle (et af studierne, Foa et al., (227) anvendte imipramin). Resultatet er foreneligt med NICE-OCD's konklusion ud fra en metaanalyse af fem af undersøgelserne (128,225,226,228) og (229), at der er lidt bedre virkning i den initiale fase (svarende til ca. 10 procentpoint) af kombinationsbehandling med SRI og adfærdsterapi i forhold til adfærdsterapi alene.

I alle tre undersøgelser, der sammenlignede medicin alene med kombinationsbehandling med samtidig eksponering (128,224,225), opnåede kombinationsbehandlingen bedre initialvirkning.

I ingen af undersøgelserne med followup, der sammenlignede eksponering alene og kombinationsbehandling (145,146,224,227,228,230-233), var der forskel i effekt ved opfølgning efter 6 måneder til 6 år, ofte fordi gruppen, der alene fik eksponering, havde øget fremgang i opfølgningsperioden. På nær én undersøgelse (128) er der imidlertid tale om naturalistisk followup med yderligere behandling i opfølgningsperioden.

Fire undersøgelser (145,228,230,231) understøtter, at eksponering i modsætning til medicin har stabil virkning, selv om dette i to tilfælde ikke kan udledes direkte af en sammenligning af slutresultatet ved followuptidspunktet pga. yderligere behandling i followup-perioden (se kommentarer til undersøgelser af Cottraux (1990) (225) og Marks (1980)- (228), i tabel 8.3, appendiks C).

### 8.6.1 Sekventiel kombination

To undersøgelser, en kontrolleret og en åben, fandt effekt af supplerende KAT efter indledende medicinsk behandling. Tenneij et al. (234) randomiserede 96 patienter med respons efter medicinsk behandling (300 mg. venlafaxin eller 60 mg. paroxetin) i tre måneder til enten fortsat medicin eller supplerende adfærdsterapi (18 sessioner) over 6 måneder med bedre virkning af kombinationsbehandling (53% versus 40% remission). Tolin et al. (235) foretog en åben undersøgelse med en måneds ventelistekontrol som 'baseline' af 20 patienter, der ikke havde responderet på medicinsk behandling; disse fik 15 sessioners KAT med bedring til følge.

### 8.6.2 Konklusion

Eksponeringsterapi har muligvis lidt bedre virkning i den initiale fase af behandlingen end medicinsk behandling (II).

Eksponering alene eller sammen med medicinsk behandling bidrager til stabil effekt (II).

Kombinationsbehandling med SRI og eksponering har lidt bedre virkning i den initiale fase af behandling end eksponeringsterapi alene (Ib), men der er ikke bedre langtidsvirkning (II).

Kombinationsbehandling med eksponering og SRI har bedre virkning i den initiale fase af behandling (Ib) og bedre langtidsvirkning (II) end SRI alene.

## 8.7 PTSD

Der er kun offentliggjort én sammenlignende undersøgelse af samtidig behandling med psykoterapi og/eller medicin ved PTSD. Der er tale om en lille undersøgelse med 22 patienter med PTSD, som fandt bedre virkning af traumefokuseret KAT end af behandling med paroxetin på selvrapporteringsmål, men ikke på bedømmermål (236).

NICE-PTSD (5) og SBU konkluderer ud fra undersøgelser af de respektive behandlingsformer, at KAT og medicin af SSRI-typen begge er dokumenteret virksomme ved posttraumatisk belastningsreaktion/PTSD. NICE-PTSD konkluderer, at traumefokuseret KAT i modsætning til medicinsk behandling har klinisk betydelig virkning. Denne konklusion bygger på sammenligninger på tværs af undersøgelser, der mest anvender hhv. venteliste- og placebokontrol, ud fra forhåndsfastsatte konventioner for, hvad der kræves for "klinisk betydelig" virkning, hhv.  $ES \geq 0,80$  ved ventelistekontrol og  $ES \geq 0,50$  i forhold til placebo eller anden behandling (jf. afsnit om Psykofarmakologisk behandling).

Det er værd at bemærke, at den form for kognitiv adfærdsterapi, som er bedst underbygget som virksom behandling ved PTSD, fokuserer på emotionel bearbejdning af traumat, som kan tænkes at blive modarbejdet af medicinsk behandling (jf. tilsvarende overvejelser ved panikangst). Emotionel bearbejdning antages også at indgå i spontane helbredelsesprocesser efter belastende begivenheder. Der er imidlertid praktisk talt ingen sammenlignende undersøgelser af psykoterapi og medicin ved PTSD og dermed ingen empirisk belyning af spørgsmålet om en evt. antagonistisk virkning af behandlingsprincipperne.

### 8.7.1 Sekventiel kombination

En enkelt undersøgelse omhandler sekventiel kombination (237). Fyrrø cambodjanske flygtninge med PTSD og utilfredsstillende behandlingsresultat med støttende rådgivning og SSRI i mindst et år blev randomiseret til enten kulturtilpasset KAT (12 sessioner) eller 20 ugers ventelistekontrol. Der var stor effekt af KAT (kontrollerede ES mellem 3,78 og 2,17).

### 8.7.2 Konklusion

Der er praktisk talt ingen sammenlignende undersøgelser af virkningen af medicin og psykoterapi ved PTSD, men metaanalyser tyder på højere effektstørrelser af traumefokuseret KAT end af SSRI (II).

Behandling med KAT ved PTSD har effekt ved manglende effekt af forudgående SSRI-behandling (II).

## 8.8 Frafald

Tabel 8.8 opgør frafald i forskellige behandlingsbetingelser for agorafobi, panikangst, OCD og socialfobi i sammenlignende undersøgelser af KAT og medicin.

**Tabel 8.8. Frafald under forskellige behandlingsbetingelser**

<b>Angsttilstand</b>	<b>Medicin</b>	<b>Kognitiv adfærdsterapi</b>	<b>Kombination</b>
<b>Agorafobi</b>	12 af 28 (42%) (N=2)	52 af 253 (25%) (N=7)	73 af 262 (28%) (N=7)
<b>Panikangst</b>	91 af 393 (23%) (N=9)	108 af 497 (22%) (N=11)	44 af 209 (21%) (N=6)
<b>OCD</b>	27 af 67 (40%) (N=2)	31 af 134 (23%) (N=4)	39 af 135 (29%) (N=4)
<b>Socialfobi</b>	42 af 190 (22%) (N=6)	45 af 243 (19%) (N=6)	17 af 59 (29%) (N=1)

Generelt er frafaldet betydeligt og af samme størrelsesorden i de forskellige behandlingsbetingelser, nemlig 20%-30%, et højt tal sammenlignet med undersøgelser af monoterapi med kognitiv adfærdsterapi (se afsnit 7.9 om "Andre virkninger" af psykoterapi). Patientens præferencer kan spille ind derved, at han eller hun enten ikke vil undvære, eller ikke vil have en af de respektive behandlingsformer, hvilket man har fundet er hovedbegrundelser for at nægte randomisering i komparative undersøgelser af psykoterapi og medicin (238,239).

## 9 Andre behandlingsformer

### 9.1 Meditation

Meditationsbehandling over for angsttilstande har været genstand for en ny Cochrane-oversigt (240). Oversigten fandt kun to kontrollerede randomiserede forsøg af moderat metodisk kvalitet. Man sammenlignede forskellige behandlingsbetingelser og fandt sammenlignelig effekt af meditation og afspændingstræning. Der var tale om et betydeligt frafald i undersøgelse (33% - 44%).

### 9.2 Massage

En metaanalyse (241) undersøgte effekten af massage over for en række forskelligartede psykiske og fysiske lidelser. Ingen af undersøgelse omhandlede patienter med specifikke angsttilstande.

### 9.3 Åndedrætsøvelser

Det var tidligere almindeligt at anvende kontrolleret vejtrækning i behandlingen af panikangst, eftersom hyperventilering vil kunne øge angsten i forbindelse med panikanfald. Man har imidlertid også anvendt voluntær hyperventilering i behandlingen af panikangst i forbindelse med interoceptiv eksponering (jf. kap. 7). Kontrolleret vejtrækning opfattes nu ofte i kognitiv adfærdsterapi som en form for sikkerhedsadfærd (uhensigtsmæssige strategier til at bekæmpe angsten), der hindrer en effektiv afkræftelse af patientens katastrofetanker (108).

NICE-ANX konkluderer, at der er dokumentation for effekt af åndedrætsterapi ved panikangst, men uden at anføre dokumentationsgrundlaget. En nyere, systematisk oversigt (242) fandt ni kontrollerede undersøgelser, hvor kontrolleret vejtrækning var eneste behandling eller en central del af behandlingen af panikangst. Der var stor variation i patientudvælgelse, undersøgelsesdesign og typen af åndedræts teknikker. Undersøgelse gav varierende resultater, der generelt hverken støtter antagelser om en positiv eller negativ virkning af kontrolleret vejtrækning.

### 9.4 Fysisk træning

NICE-ANX vurderer, at der ikke er tilstrækkelig dokumentation for effekten af fysisk træning over for panikangst eller generaliseret angst. De henviser til et enkelt randomiseret, men ikke blindet placebokontrolleret studie med 46 patienter (243), der fandt tilsvarende angstdæmpende effekt af regelmæssig løbetræning som af clomipramin over for panikangst efter 10 uger og bedre virkning end af behandling med placebopiller. En helt ny metaanalyse (244) omfatter kun denne ene kontrollerede undersøgelse inden for angsttilstandsområdet.

### 9.5 Psykokirurgisk intervention ved OCD

Spørgsmålet om anvendelse af psykokirurgisk intervention ved behandlingsrefraktær OCD berøres ikke i SBU - skønt Sverige har internationalt anerkendte ekspertise på området samt en betydelig praktisk erfaring.

Psykokirurgiske indgreb ved OCD er grundigt beskrevet i NICE-OCD (6)s. 197-207.

Det fastslås, at psykokirurgisk indgriben er at betragte som et ultimum refugium, når alle andre terapeutiske muligheder er udtømte. Således anbefaler 'The Expert Consensus Guideline' kun psykokirurgi ved behandlingsrefraktær OCD, hvis tre eller flere SRIs (inkl. clomipramin) samt kognitiv adfærdsterapi har været forsøgt uden effekt. Psykokirurgi betragtes da som "en sjældent behovet, men ofte livreddende" intervention (245).

Ved psykokirurgisk behandling ved OCD forstås i NICE-OCD såvel indgreb, der *irreversibelt* medfører læsioner på specifikke hjernestrukturer som *reversible* indgreb som fx implantation af elektroder. I det følgende vil deep brain stimulation (DBS) blive omtalt separat. Nedenstående omhandler de irreversible ("ablative") psykokirurgiske indgreb.

### 9.5.1 Psykokirurgi

Der er i flere undersøgelser fundet evidens for effekten af psykokirurgi ved behandlingsrefraktær OCD, fx Kiloh et al (246), der rapporterer, at blandt 478 patienter fra 24 undersøgelser i årene 1961-1980 har 58% vist markant bedring. Over halvdelen af operationerne i denne periode blev udført uden vore dages stereotaktiske teknik. Waziri (247) beskriver i en oversigt vedr. 12 studier fra 1961-1988 at 67% af de 300 patienter faldt i kategorierne "symptomfri" eller "mindre symptomer". Freemann et al. (248) finder i en oversigt over fem studier med i alt 198 patienter, en bedring på 67% fordelt på de to ovenstående kategorier.

I alt 49 undersøgelser vedr. psykokirurgi ved OCD er fundet (inkl. ikke-"ablative" procedurer som fx deep brain stimulation). Der findes ingen RCT, som sammenligner kirurgi med placebo eller troværdig klinisk kontrolbehandling.

Baggrunden for psykokirurgisk indgriben er teorier om dysfunktionelt feedback loop mellem hjernens frontale områder, thalamus og basalkerner (fronto-thalamic-striatal loop) som væsentlig ætiologisk faktor ved OCD. Ved moderne stereotaktiske operationsteknikker kan præcise målområder i hjernen angribes uden at der sker skade på det omliggende væv. NICE-OCD nævner, at mange forskellige kirurgiske procedurer har været anvendt gennem tiden, med det formål at "afkoble" forbindelser mellem hjernens ventrale og mediale prefrontale corticale områder. De fire væsentligste beskrives og kommenteres. Disse er:

#### a) Subcaudat tractotomi

Anatomisk er det område som kaldes substantia innominata beliggende under caput nucleus caudatus, en region der indgår i fornævnte fronto-thalamo-striatale neuronale kredsløb som man formoder kan være dysfunktionelle. Den anvendte teknik, indsættelse af radioaktive Yttrium 90-nåle, har primært været anvendt i behandling af depression, og der er begrænset dokumentation for metodens anvendelse ved OCD, hvorfor den ikke anvendes længere.

#### b) Anterior capsulotomi

Anatomisk lokalisation for kirurgisk indgreb er her den anteriore capsula interna. To forskellige neurokirurgiske teknikker anvendes: radiofrekvens termocapsulotomi og radiokirurgisk gamma-kniv capsulotomi.

#### c) Anterior cingulotomi

Anatomisk lokalisation for kirurgisk indgreb er gyrus cinguli. Der anvendes samme teknikker som beskrevet under b).

#### d) Limbisk leukotomi

Proceduren ved limbisk leukotomi er, at flere neuroanatomiske målområder behandles. Der påføres læsioner i såvel cingulum som i det subcaudate område.

For hver af de fire typer operationer gennemgås i NICE-OCD et større antal undersøgelser over effekten af disse behandlingsmetoder. Det bemærkes, at en del af materialet af ældre dato lider under flere metodologiske mangler, fx at der ofte som effektmål bruges mere globale ratingscales frem for OCD-specifikke skaler. Det samme gælder for vurdering af bivirkninger og risici.

### 9.5.2 Konklusion

Irreversible psykokirurgiske indgreb er den definitivt sidste udvej ved behandlingsrefraktær OCD, når alle andre behandlingsmodaliteter er forsøgt og udtømt over en passende tidsramme. NICE-OCD giver ikke

specifikke anvisninger. NICE-OCD nævner en oversigt fra 1999 (249) hvor 2-5 år angives som en rimelig forsøgsperiode med anden behandling inden psykokirurgi (fx intensiv behandling under indlæggelse)(250).

Der er evidens for bedring af OCD ved 3 af de beskrevne procedurer: capsulotomi, cingulotomi og limbisk leukotomi (NICE-OCD, s. 203), ligesom der også findes forbigående og blivende bivirkninger ved denne type behandling, fx peri- og postoperative komplikationer, epileptiske fænomener, somnolens, urininkontinens og adfærdsændringer. På baggrund af psykokirurgiske indgrebs sjældne forekomst er det eksisterende videnskabelige materiale udført med relativt små patientpopulationer og over lange årrækker. Kontrolmateriale mangler, og fx mulige sham-betingelser ved et prospektivt studie ville frembyde etiske problemer, hvilket også ville være tilfældet hvis man skulle lave randomiserede studier. Der synes ikke at være signifikant forskel på udkommet for de forskellige operationsteknikker.

I NICE-OCD er anbefalingen, at irreversible psykokirurgiske indgreb fortsat bør kunne tilbydes det meget lille antal patienter, som lider af den sværeste, mest kroniske og invaliderende behandlingsrefraktære OCD, hvis livskvalitet er særlig dårlig. Dette vil muligvis i fremtiden inkludere de reversible indgreb som dyb hjerne simulationsbehandling (DBS).

Vurderingen af egnethed til psykokirurgi skal foretages af et multidisciplinært ekspertteam.

#### 9.6 Deep brain stimulation i behandlingen af OCD

Deep brain stimulation (DBS) er en relativt ny neurokirurgisk behandlingsteknik, der oprindeligt blev udviklet som behandling for bevægeforstyrrelser såsom Parkinsons syge. Ved hjælp af stereotaktisk teknik og MR/CT-scanning implanteres elektroder i velafgrænsede hjerneområder, og elektroderne forbindes via ledninger til en ydre pulsgenerator, der typisk placeres på patientens bryst. Via denne kan de relevante hjerneområder stimuleres direkte. Teorien bag DBS er, at stimulationen forårsager en blokerende effekt på det stimulerede område ved at "efterligne" en regulær læsion, men hvor der altså ikke sker irreversible skader på vævet (251). Teknikken og dens anvendelse er velbeskrevet i NICE-OCD, s. 204-205. SBU nævner ikke DBS.

Der er kun gennemført få undersøgelser og på små patientmaterialer, idet teknikken stadig må siges at være på det eksperimentelle plan, men resultater synes lovende. Det er endnu uvist, om der kan opstå irreversible læsioner i de berørte hjerneområder.

#### 9.7 Transcranial magnetisk stimulation (TMS) i behandlingen af OCD

NICE-OCD beskriver kort TMS s.196-197. Metoden TMS nævnes ikke i SBU.

TMS er en ikke-invasiv teknik til stimulation af hjernen, såvel til corticale som til subcorticale områder. Teknikken har især været anvendt i depressionsbehandling.

Ved TMS sendes en magnetisk puls til cortex ved hjælp af en håndholdt stimulationsspole, der anbringes direkte på patientens hoved. Der vil passere mindre strøm gennem hjernen end ved ECT, hvorved en mere fokalt stimulation af cortex skulle kunne opnås, og hvorved der også skulle være færre bivirkninger (252).

TMS anvendes pt. ikke i UK ved OCD, men har været brugt i to kontrollerede undersøgelser på Maudsley Hospital (jvf. NICE-OCD). Der er lavet få effektundersøgelser om TMS ved OCD, og materialet her er fortsat begrænset. I en oversigt (252) opsummeres fire undersøgelser og sammenfattende findes grund for optimisme, men flere og større undersøgelser efterlyses.

#### 9.8 Elektrokonvulsiv terapi (ECT) i behandlingen af OCD

I NICE-OCD beskrives ECT-behandling (s. 194-196). SBU har ingen omtale af emnet.



ECT blev tidligere anvendt ved behandlingsrefraktær OCD, som ved samtidig depression, kunne give en vis symptomlættelse. Lættelse af de egentlige tvangssymptomer er ikke påvist. Der er lavet få målrettede undersøgelser vedrørende effekten af ECT ved OCD, og på baggrund af alvorlige metodologiske svagheder og manglende evidens for behandlingens effekt, anbefales ECT ikke i UK til behandling af OCD.

#### **9.8.1 Konklusion**

Der er ikke dokumentation for effekt af massage, meditation eller åndedrætsøvelser i behandlingen af angsttilstande (III).

Der er beskedent dokumentation for virkningen af løbetræning over for panikangst (III).

Psykokirurgiske indgreb kan være den sidste udvej ved behandlingsrefraktær OCD, når alle andre behandlingsmodaliteter er forsøgt og udtømt over en passende tidsramme (IV).

## 10 Organisation

Der findes enkelte kontrollerede undersøgelser af, hvordan behandling af angst og depression bedst organiseres (253-258), men ingen danske. De viser fordele ved "collaborative care" og "stepped care"-modeller. Det er vanskeligt at overføre resultater fra andre lande til Danmark, på grund af forskelle i organisationen af sundhedsvæsenet.

En del nyere forskning og rapporter viser at der er behov for nye forskningsmodeller og at forskning i primærsektoren kan give et væsentligt bidrag til at forstå de komplekse forhold, der har betydning for om patienter for den bedst mulige behandling (259-261).

I dette afsnit refereres nogle danske rapporter, der blandt andet beskæftiger sig med organisering af behandling af ikke-psykotiske lidelser, herunder angst (Dansk Psykiatrisk Selskab, 2001, Dansk Psykiatrisk Selskab & Dansk Selskab for Almen medicin 2004 og Dansk Sygehus Institut i 2006: Undersøgelse af angstsygdomme (DSI) (262). Endvidere foreslås en "stepped care" model, der refereres i NICE-OCD rapporten (6). Denne måde at organisere behandling på er beskrevet og undersøgt flere steder (263,264).

På baggrund af dette og rapportens øvrige afsnit fremsættes anbefalinger til organisation af angstbehandling. En detaljeret redegørelse for organisatoriske forhold falder dog uden for arbejdsgruppens kommissorium, og vil kræve et selvstændigt udredningsarbejde, hvilket kunne ses som naturlig opfølgning på dette referenceprogram.

WHO peger på, at det for mange med psykiske lidelser er mest hensigtsmæssigt, at behandling varetages af primærsektoren, dels for at undgå stigmatisering, dels for at opnå et tilbud om undersøgelse og behandling gives til den bredest mulige gruppe. ([www.who.int/whr2001/2001/main/en/chapter4/004b3.htm](http://www.who.int/whr2001/2001/main/en/chapter4/004b3.htm)).

I Australien har man kunnet se en klar forbedring af behandlingstilbud for patienter med angstlidelser og depression ved et intensivt efteruddannelsesprogram for praktiserende læger (GPMHSC: General Practice Mental Health Standards Collaboration (260,265).

### 10.1 Danske rapporter

Dansk Psykiatrisk Selskab fremhæver i en rapport fra 2001(266), at den alment praktiserende læge bør være første led i behandlingen af ikke-psykotiske psykiske lidelser, men at efteruddannelse og supervision af denne faggruppe bør optimeres. Rapporten præsenterer data for antal angstpatienter, der behandles i psykiatrisk speciallægepraksis, i distriktpsykiatri og specialafdelinger. I speciallægepraksis behandles i alt ca. 45.000 patienter med psykiske lidelser årligt, heraf ca. 15.000 for angstlidelser. I denne rapport findes ikke tilsvarende data for patienter, der behandles hos praktiserende psykologer<sup>24</sup>. Blandt de mange forslag i rapporten til fremtidig organisering af behandlingen er oprettelse af flere specialafsnit i offentligt regi, der kan sikre veldokumenteret behandling af mere komplicerede ikke-psykotiske tilstande.

I rapport fra Dansk Selskab for Almen Medicin og DPS 2004 (267) anbefales forbedret og øget samarbejde, 'shared care', mellem praktiserende læger og specialister/andre instanser i forbindelse med angstlidelser som et middel til at højne kvaliteten af behandling i almen praksis. Konkrete muligheder er at systematisere samarbejdet mellem praktiserende læger og speciallæger i psykiatri med ekspertise i angstbehandling og psykiatriske afdelinger, samt at inddrage andre faggrupper som behandlere og som konsulenter og til supervision og efteruddannelse. Dette vil kræve såvel organisatoriske justeringer som overenskomstmæssige ændringer. For at udvikle samarbejdsmodeller vedrørende behandling af patienter med psykiske lidelser af ikke-psykotisk karakter anbefales det, at man lokalt danner et tværfagligt koordinationsudvalg med

---

<sup>24</sup> I rapporten fra Dansk Selskab for Almen Medicin og DPS 2004 (267) har Dansk Psykolog Forening i 2003 anført, at 826 autoriserede psykologer havde gennemsnitligt 100 klienter pr. år

deltagelse af praktiserende læger, praktiserende psykiatere, psykologer, andre relevante faggrupper og psykiatriske afdelinger.

DSIs rapport fra 2006 om organisering af behandling af angstsygdomme (262) peger især på manglende sammenhæng i det danske tilbud til angstpatienter.

Behandling af angstlidelser foregår overvejende ambulant og kun i mindre grad under indlæggelse. Landstal er indhentet for 2004 (se tabel 10.3). Ambulant behandling foregår flere steder i sundhedsvæsenet, således som det er illustreret i nedenstående tabel 10.1.a

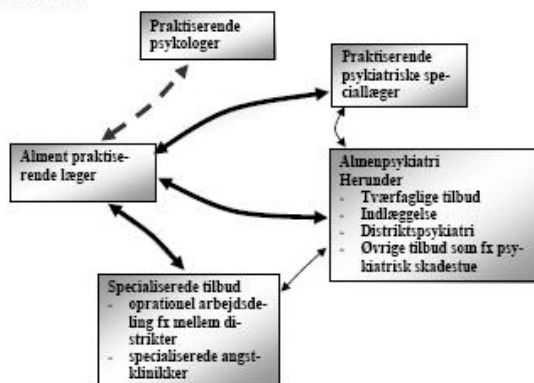
**Tabel 10.1. Landstal for indlæggelser og ambulant behandling for de hyppigste angstlidelser 2004**

Diagnose	Indlæggelser	Sengedage	Gennemsnit	Ambulant	Antal besøg	Gennemsnit
Alle diagnoser F40-F42	927	18437	20	5047	34027	7
Agorafobi med panikangst	17	704	41	157	1475	9
Socialfobi	49	2963	60	397	4505	11
Panikangst	139	1964	14	865	4910	6
Generaliseret angst	114	2423	21	495	3688	7
Lettere angst-depressionstilstand	109	2527	23	571	4992	9
Angst uden specifikation	335	2917	9	1453	5813	4
Obsessiv-kompulsiv tilstand (blandet)	22	856	39	151	1933	13

En af DSI rapportens anbefalinger angår visitationsveje. Rapporten mener, at den danske model er relativt for enstregt med den praktiserende læge som nøgleperson, således som det vises i Figur 10.3.

**Figur 10.1 Sammenhæng i behandlernetværket (262)**

Figur 2: Sammenhængen i behandlernetværket, som det er fremgået af de gennemførte interviews



I rapporten stilles spørgsmål ved, om denne model er tilstrækkelig, og den foreslås udvidet til et netværk af henvisningsmuligheder både indenfor behandlingssystemet og mellem dette og de kommunale tilbud. Ulempen er imidlertid, at patienten kan blive tabt i systemet og at der kan opstå uklarhed om, hvem der har ansvar for at patienten får relevant behandling. Lige som det foreslås i de tidligere nævnte rapporter (DPS 2001 og DPS & DSAM 2004), anser vi det for mest hensigtsmæssigt, at den alment praktiserende læge som hidtil fungerer som såvel gatekeeper som tovholder.

Selvom angstbehandling overordnet er underlagt samme organisering overalt i landet, er der lokale forskelle på aktuelle tilbud og instansernes samarbejde. De fleste steder er der meget lang ventetid på specialiserede ydelser til såvel vurdering som behandling af angstlidelser. Ligeledes er der kun få tilbud om støtte eller opfølgning efter den specialiserede behandling. Opgaverne med at tage sig af patienten før og efter andre tilbud påhviler den praktiserende læge. Denne opgave vil kunne lettes af mulighed for lettere adgang til psykiatrisk eller psykologisk rådgivning, relevant supervision og mulighed for viderehenvisning jvf. stepped care-modellen.

#### 10.1.1 Specialiserede udrednings- og behandlingstilbud

På trin 4 i stepped care-modellen er specialklinikker anført som behandlingsinstans. Der findes i Danmark i dag to specialklinikker for angstbehandling i det offentlige sundhedsvæsen. Den ene er Klinik for Angst- og Tvangslidelser, Psykiatrisk Hospital i Århus. Klinikken er ledet af en chefpsykolog og tværfagligt bemandet. Der tilbydes behandling til patienter med agorafobi og panikangst, socialfobi, generaliseret angst og OCD, primært med KAT i gruppe, evt. kombineret med psykofarmakologisk behandling. Herudover varetager klinikken, undervisning, supervision, konsulentopgaver og forskning.

Angstklinikken Rigshospitalet er ledet af en professor i psykiatri, overlæge og er tværfagligt bemandet. Der tilbydes behandling af de samme lidelser som ved klinikken i Århus, og alle klienter sættes i medicinsk behandling. Også denne klinik varetager undervisning, supervision, konsulentopgaver og forskning.

Ud over disse to specialklinikker tilbydes der angstbehandling ved andre psykiatriske hospitaler, i nogle tilfælde i form af kognitiv adfærdsterapi.

#### 10.2 Uddannelse i kognitiv adfærdsterapi

Der findes i Danmark i dag flere omfattende kognitive videreuddannelsesforløb udbudt af Selskab for Adfærds- og Kognitiv Terapi (SAKT), Psykiatrisk Hospital i Århus - Uddannelsesafdelingen, samt andre uddannelsesafdelinger og private centre. Der er ikke præcise tal for antal uddannede pr. år. Skønmæssigt er der de sidste 5 år blevet uddannet ca. 60 læger, psykiatere og psykologer via disse uddannelser. Hertil kommer ca. samme antal tværfagligt personale (sygeplejersker, socialrådgivere, m.v.) uddannet i kognitiv miljøterapi. Det er udvalgets opfattelse, at der er for få professionelle med videre- og efteruddannelse i kognitiv terapi i forhold til behovet.

Blandt psykiatere, der har opnået Dansk Psykiatrisk Selskabs godkendelse som vejledere og supervisorer i psykoterapi, dvs. med ret til at videreuddanne læger og psykologer, har kun ca. 10% en kognitiv videreuddannelse. Tallet for psykologer med specialistuddannelse i KAT er formentlig lidt højere, men ukendt da specialist- og supervisor-godkendelse stadig er en uspecifik godkendelse og ikke knyttet til særlige terapiformer. Mht. uddannelsesforløb, der giver mulighed for at vejlede og supervisere i kognitiv terapi, er uddannelsesstilbuddene få og spredte.

Der ydes ikke i dag sygesikringstilskud til behandling hos praktiserende psykolog.

### 10.3 Organisering af behandling af angstlidelser

Blandt dette referenceprograms vigtige konklusioner er, at angstlidelser er hyppigt forekommende, at de har store personlige og samfundsmæssige konsekvenser, og at der findes dokumenteret effektiv behandling, især kognitiv adfærdsterapi (KAT) og psykofarmakologisk behandling. Udenlandske studier peger imidlertid på, at størstedelen af personer med angstlidelser ikke får stillet en korrekt diagnose, at de ikke får tilbudt adækvat behandling, at omkostninger ved ubehandlede angstlidelser er omfattende (se afsnit om Sundhedsøkonomi), og at der er fordele ved samarbejde på tværs af sektorerne (collaborative care) og en trinvis optrapning af behandlingsindsatsen (stepped care).

Den fremtidige organisering af behandling bør udformes på baggrund heraf.

### 10.4 NICE

#### 10.4.1 'Stepped Care' modellen

NICE-OCD anbefaler den amerikanske stepped care"-model (263) som organisationsprincip for behandling. Behandling tænkes i denne model intensiveret trinvist, med den mindst indgribende, mindst omkostningstunge og lettest tilgængelige indsats som trin 1. Hvis effekten på dette trin er utilstrækkelig visiteres patienten videre til trin 2 og så fremdeles. Stepped care-modellen sammentænker ydelseernes indbyrdes organisering med ydelseernes art:

Hvert trin omfatter en udøvende instans, diagnosticering og vurdering af patientens lidelse, vanskeligheder og problemer samt relevante interventionsmetoder. På hvert trin introduceres nye behandlingsinstanser og/eller metoder. Et højere behandlingstrin forudsætter som hovedregel at de forrige niveauer har været tilbudt og/eller forsøgt, men i nogle tilfælde kan en person henvises direkte til mere intensive behandlingsniveauer, se fig. 10.4.

Fig. 10.4 'Stepped care' modellen for OCD og PTSD (modificeret fra OCD-NICE)

TRIN / ANSVARLIG	FORMÅL	INDSATS
<b>TRIN 6</b> <b>Døgnbehandling på psykiatrisk afd.</b>  <b>Intensive døgnbehandlingsprogrammer</b>	Hindre selvmord  Behandle ved stærkt nedsat funktion og/eller lidelse	Kombinationsbehandling,  Revurdere og vurdere muligheder for tilbagevenden til lavere trin. Øgning af støtte/ behandlingstilbud ved udskrivelse
<b>TRIN 5</b>  <b>Multi-disciplinær og multisektoriel behandling</b>  <b>Specialiserede klinikker</b>	Sikre behandling, psykosocial støtte og kompensation ved utilstrækkelig effekt af behandling	Kombinationsbehandling, - Involvering af socialforvaltning, - Nedsat arbejdstid/ sygemelding - Revurdering af muligheder, - Revalidering
<b>TRIN 4</b> <b>Specialklinik, psykiater/psykolog med speciale i angstbehandling</b>	Ved tilstedeværelse af betydningsfuld komorbiditet eller svær lidelse: Sikre behandling, psykosocial støtte og kompensation ved utilstrækkelig effekt af behandling	Kombineret og intensiveret behandling i form af KAT og medicin
<b>TRIN 3</b> <b>Praktiserende læge</b> <b>Psykiater</b> <b>Psykolog</b> <b>Tværfagligt psykiatrisk uddannet personale</b>	Præcis diagnose og behandling  At lære patient og evt. pårørende at håndtere angstlidelsen på en hensigtsmæssig måde.	Diagnostik, psykoedukation af patient og evt. familie.  - Evt. selvhjælpsprogram (Computer KAT). - Kort individuel eller gruppe-KAT med vejledning i eksponering - Evt. SSRI behandling, evt. i kombination med KAT. - Vejledning vedrørende beskæftigelse - Monitorering af lidelsen
<b>TRIN 2</b> <b>Praktiserende læger, børne-ungelæger, sundhedsplejersker, skolepsykologer, praksissygeplejersker, PPR, socialrådgivere, skadestuer</b>	Foreløbig diagnostik og kortlægning  Forløbsbeskrivelse Vurdering af behov for udredning og behandling	Identificere angsttilstand (screeningsredskaber) Forelægge behandlingsmuligheder, evt. motivere for behandling
<b>TRIN 1</b> <b>-individer</b> <b>-offentlige organisationer</b> <b>-Sundhedsstyrelsen</b>	Udbrede kendskab til angstlidelser, forebyggelse og behandling. Forebyggende programmer i skolen	Tilvejebringe, søge og udbrede information om angstlidelser og hvorledes individer og familier påvirkes.

Stepped care modellen i fig. 10.4. er ændret mhp. tilpasning til danske forhold. I modellen foreslås det at, første behandlingsniveau varetages af alment praktiserende læge. Afhængig af typen af angstlidelse kan det være relevant at involvere pårørende. Jo mere fokus der kommer på diagnostik af angstlidelser i almen praksis, jo mere kan man forvente at unge mennesker får afdækket deres angstlidelser. Derfor vil det være relevant at være opmærksom på familiens betydning i behandlingen. Specielt ved OCD er det væsentligt at inddrage pårørende. Først på andet behandlingsniveau (trin 3) tilbydes behandling med KAT af praktiserende læge, psykiater eller psykolog. Hvis ikke der er effekt af behandling på dette niveau, bør der være mulighed for at henvise til specialklinik eller andre behandlere med speciale i angstbehandling.

Der stilles i tiltagende grad krav til, at de ressourcer, der anvendes i behandlingen af angstlidelser, er dokumenteret effektive og at der visiteres til behandling ud fra princippet om at den mindst indgribende intervention (fx undervisning eller selvhjælp) skal tilbydes først. Man bør først tilbydes mere intensive behandlingstilbud, når mindre intensiv behandling ikke har haft tilstrækkelig effekt (263).

#### **Adgang til rådgivning for praktiserende læge:**

I NICE-OCD foreslås desuden, at den praktiserende læge bør have adgang til et team af psykiatriske specialister, som kan rådgive om alderstilpasset behandling. Ved undervisning og supervision har dette team til opgave at øge behandleres færdigheder i at diagnosticere og behandle angstlidelser ud fra evidensbaserede metoder, at yde rådgivning af høj kvalitet, at give forståelse af familie- og udviklingsmæssige behov og, når nødvendigt, udføre diagnostik samt farmakologisk behandling og kognitiv adfærdsterapi på ekspertniveau.

#### **Hurtig behandling ved tilbagefald:**

Mange angstlidelser har et fluktuerende eller episodisk symptomforløb, og tilbagefald kan opstå efter et vellykket behandlingsforløb. Derfor bør patienter, som har været i behandling og er blevet afsluttet, tilbydes fornyet konsultation med det samme, snarere end at blive sat på en venteliste.

### 10.5 Kontrollerede udenlandske undersøgelser

Nyere udenlandske undersøgelser peger på fordele ved ”shared care” eller ”collaborative care” (268), hvor der er et tæt samarbejde mellem psykiatere, psykologer og praktiserende læger(256,269), (se også afsnit om Sundhedsøkonomi.)

### 10.6 Sammenfatning

De færreste personer med angsttilstande får stillet korrekt diagnose.

Et endnu mindre antal får evidensbaseret behandling i form af kognitiv adfærdsterapi eller relevante antidepressiva.

Der savnes generelt sammenhæng i det danske behandlingstilbud for angstpatienter.

Der er alt for få psykiatriske speciallæger til at tilgodese behovene hos patienter med angsttilstande, kun to psykiatriske specialklinikker med ekspertise i angsttilstande og der mangler mulighed for at henvise til psykologer med sygesikringsdækning.

Distriktspsykiatrien er kun i begrænset omfang indrettet med tilbud til kronisk invaliderede patienter med angsttilstande.

Der er alt for få psykiatere og kliniske psykologer, som er trænet i dokumenteret virksomme psykologiske behandlingsmetoder ved angsttilstande i form af kognitiv adfærdsterapi, til at tilgodese behovet.

Der er ikke i dansk sammenhæng udviklet gennemprøvede programmer for selvhjælpsterapi beregnet for angsttilstande.

De engelske NICE-rapporter fremlægger velovervejede principper for organisering af behandling af angsttilstande, som vil kunne tjene som forbillede for organiseringen af angstbehandling i Danmark, herunder en model for trinvis optrapning af behandlingsindsatsen ("stepped care").

Udenlandske undersøgelser tyder på, at øget samarbejde mellem praktiserende læger og psykiatriske speciallæger eller psykologer bedrer behandlingsprognosen for patienter med angsttilstande i almen lægepraksis.

#### **10.6.1 Arbejdsgruppens overvejelser vedr. organisation af behandling**

Det anbefales at styrke indsatsen for at udbrede viden og information om angstlidelse dels generelt i befolkningen dels specifikt i sundhedsvæsenet. Såfremt angstlidelse kan identificeres og afhjælpes tidligt vil det kunne forebygge invaliderende forløb og komorbiditet i form af misbrug og depression.

Der bør sættes på udvikling af dansksprogede internetbaserede selvhjælpsprogrammer med kognitiv adfærdsterapi for de forskellige angsttilstande.

Den almenpraktiserende læge bør fortsat være den primære kontaktperson og første led i behandlingsindsatsen i sundhedsvæsenet.

Der er brug for en intensiveret behandlingsindsats over for angsttilstande i form af kvalificeret kognitiv adfærdsterapi, relevant farmakologisk behandling eller en kombination af disse metoder.

Behandlingsindsatsen vil kunne implementeres med den såkaldte "stepped care"-model som forbillede.

Udvalget har ikke nærmere drøftet, hvordan den øgede behandlingsindsats vil kunne implementeres og heller ikke foretaget økonomiske beregning af, hvad forskellige tiltag ville koste. Nedenfor er anført en række mulige foranstaltninger, som alene er tænkt som et idekatalog for en fremtidig drøftelse af angstbehandlingens organisering:

- Undervisning og vejledning af patienter med angsttilstande i brug af selvhjælpsprogrammer hos den almenpraktiserende læge
- Mulighed for at henvise til brug af selvhjælpsprogrammer på internettet med vejledning fra konsulent via telefon eller e-mail.
- Mulighed for konsulentbistand til den praktiserende læge fra psykiatrisk speciallæge og/eller psykolog eventuelt tilknyttet specialklinik ("shared care")
- Sygesikringstilskud til behandling hos psykolog med specialistuddannelse i kognitiv adfærdsterapi efter henvisning fra læge eller speciallæge
- Oprettelse af flere specialklinikker, evt. samlet for angst- og depressionsbehandling, hvor mere komplekse tilfælde kan henvises til behandling, og hvorfra der kan udgå undervisning, supervision, konsulentvirksomhed og udvikling af evidensbaseret behandling gennem forskning.
- Flere tilbud for kronisk invaliderede patienter med angsttilstande inden for distriktspsykiatrien, idet denne målgruppe ikke i alle regioner i Danmark er tilstrækkeligt højt prioriteret.

Der er behov for efter- og videreuddannelse af relevante faggrupper vedrørende diagnostik, kognitiv adfærdsterapi og psykofarmakologisk behandling af angsttilstande.



# 11 Sundhedsøkonomi

## 11.1 Indledning

Dette afsnit belyser de sundhedsøkonomiske konsekvenser ved angstlidelser i befolkningen. Indledningsvis gives der en kort introduktion til forskellige sundhedsøkonomiske evalueringstyper, herunder formål og principperne for disse. Derefter gives der med baggrund i den foreliggende litteratur et bud på de samfundsmæssige omkostninger ved angstlidelser. Afslutningsvis belyses omkostningseffektiviteten ved forskellige behandlingsmetoder. På grund af ressourcemæssige årsager, har det kun været muligt at belyse dette ved brug af allerede eksisterende studier.

### 11.1.1 Sundhedsøkonomisk evaluering

Formålet med sundhedsøkonomisk evaluering er at sammenligne forskellige behandlingsmetoders effekt og omkostninger systematisk, således at der kan træffes informerede valg mellem forskellige behandlingsmetoder. Herved kan økonomiske evalueringer indgå som et redskab for beslutningstagerne, når de, pga. de begrænsede ressourcer der er til rådighed i samfundet og sundhedsvæsenet, skal prioritere mellem forskellige behandlingsindsatser inden for og mellem sygdomsområder.

Der findes flere forskellige typer af økonomiske evalueringer (se Tabel 11.1). Fælles for dem alle er, at de sammenholder effekten (terapeutisk virkning) af alternative interventioner med de omkostninger, der er forbundet med at yde dem. Herved afslører forholdet mellem effekt og omkostninger, hvilken intervention der mest effektivt opfylder et givet mål. Omkostningsopgørelserne er identiske for de forskellige typer af økonomiske evalueringer, og de kan overordnet inddeles i følgende omkostningskategorier: Direkte-, indirekte- og u håndgribelige omkostninger. Betegnelsen direkte omkostninger anvendes om omkostninger til behandling og diagnosticering (fx medicin, apparatur, transportomkostninger, lægeforbrug). Indirekte omkostninger betegner de ikke-behandlingsrelaterede omkostninger som følge af en angstlidelse (fx tabt arbejdsfortjeneste i forbindelse med midlertidigt eller varigt fravær fra arbejdsmarkedet). De u håndgribelige omkostninger anvendes som betegnelse for de omkostninger som påføres patienten og pårørende som følge af usikkerhed, angst, smerte og reduceret livskvalitet.

Omkostningerne opgøres typisk ud fra et samfundsmæssigt perspektiv, i modsætning til en kasseøkonomisk analyse hvor der kun tages højde for udgifterne og indtægterne for bestemte myndigheders "kasser".

I modsætning til omkostningerne adskiller opgørelsen af effekterne sig fra hinanden ved de forskellige former for økonomiske evaluering (se Tabel 11.1). I Cost-benefit analysen (CBA) opgøres effekterne i monetære enheder. Herved kan det direkte afgøres om en given indsats kan betale sig for samfundet, idet det er tilfældet hvis *benefit* (fordelen, gevinsten) er større end *cost* (omkostningerne). I Cost-effectiveness analysen (CEA) opgøres effekten i naturlige enheder, fx antal angstfrie dage, mens effekten i cost-utility analysen (CUA) opgøres i et samlet præferencebaseret livskvalitetsmål, QALY (Quality Adjusted Life Years). En QALY udtrykker således et leveårsækvivalent i perfekt helbred. Resultatet af en CEA og en CUA er de marginale omkostninger pr. marginalt vunden effektenhed (omkostnings/effekt ratio), dvs. hvad koster det at opnå en enhed effekt mere, ved den ene intervention end ved den anden. Hvor CBA direkte kan anvendes til at afgøre om en investering er god, findes der inden for CEA og CUA ikke eksakte regler for, hvad der er en god investering, eller sagt på en anden måde, hvad der er en rimelig pris for en given effekt. CEA og CUA kan dermed kun anvendes til at udvælge den bedste intervention blandt alternativer inden for et bestemt område.

**Tabel 11.1. Oversigt over omkostningskategorier og sundhedsøkonomiske evalueringsmetoder.**

Omkostnings-Kategorier	Eksempler	Sundheds-økonomiske evaluerings metoder	Forkortelse	Medtager omkostninger	Effekt mål	God investeri objektivt
Direkte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicin</li> <li>• Lægeforbrug</li> </ul>	Cost-benefit analyse	CBA	Ja	Monitære enheder (fx \$)	Ja
Indirekte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sygefravær</li> <li>• Tabt arbejdsevne</li> </ul>	Cost-effectiveness analyse	CEA	Ja	Naturlige enheder (fx angstfrie dage)	Nej
Uhåndgribelig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subjektiv lidelse</li> <li>• Nedsat livskvalitet</li> </ul>	Cost-utility analyse	CUA	JA	Livskvalitetsmåling: Quality Adjusted Life Years (QALY)	Nej
		Cost of illness analysen	COI	Ja	Ikke medtaget	Ikke vurderet

### 11.1.2 Cost of illness af angstlidelser

I Cost of illness analysen (COI) beregnes de direkte og evt. de indirekte omkostninger ved en given sygdom eller risikofaktor. Eftersom COI kun forholder sig til omkostningssiden, kan denne type af analyser udelukkende benyttes til at give et bud på den samfundsøkonomiske ”byrde” ved angsttilstande. COI kan dermed ikke som de ovenstående økonomiske evalueringer (CEA, CUA og CBA) anvendes til prioritering mellem forskellige indsatser. Sagt på en anden måde, der tages i denne type analyse ikke højde for, om der kendes til effektfulde interventioner, der vil kunne spare de penge, som den pågældende sygdom koster samfundet. Resultaterne af COI er ofte store tal, hvilket fejlagtigt foranlediger til at tro at betydelige dele af omkostningerne kan spares. På den anden side kan COI være med til at øjensynliggøre den samfundsøkonomiske ”byrde” og dermed belyse fx potentialet for behandling samt den kan spille en rolle i forbindelse med forskningsprioritering.

COI kræver som udgangspunkt dels en opgørelse af hvor mange mennesker, der berøres af sygdommen, her angstlidelser, og dels en opgørelse af disse personers forbrug af sundhedsydelser og tabt arbejdsfortjeneste. Der findes ingen danske COI af angstlidelser. I en nylig udgivet dansk rapport (262) er de sygehusrelaterede omkostninger til patienter med angstdiagnoser, dog blevet forsøgt opgjort. Omkostninger i forbindelse med angstpatienters forbrug af sengedage og ambulante besøg på psykiatriske og somatiske sygehuse opgøres her til i 2004 at være næsten 109 mill. kr.. Resultatet er fremkommet ved udtræk fra sundhedsstyrelsens patientregistre i 2004.<sup>25</sup> Disse viser at patienter med angstdiagnoser i 2004 forbrugte 33.096 ambulante besøg og 928 indlæggelser med i alt 18.438 sengedage.

Antallet af studier, der har forsøgt at opgøre samfundets omkostninger ved angstlidelser, er meget begrænset og kvaliteten af disse er ofte forholdsvis lav. Endvidere stammer størstedelen af studierne fra USA. Det er ikke muligt direkte at overføre økonomiske resultater fra USA til Danmark, da der er grundlæggende forskelle mellem organiseringen af de to landes sundhedssystemer (offentligt vs. privat finansieret), hvilket

<sup>25</sup> Udtrækket er afgrænset ved diagnoseerne DF40\*, DF41\* og DF42\*.

blandt andet kan skævvride omkostningerne. De amerikanske studier kan dog i mangel af bedre give et praj om hvor stort et problem angstlidelser, ud fra en samfundsøkonomisk betragtning, er.

At dømme ud fra de udenlandske studier beslaglægger patienter med angstlidelser betydelige dele af samfundets ressourcer. I to af de mest citerede studier på området opgøres angstlidelser således til årligt at koste det amerikanske samfund henholdsvis 42,3 mia. US\$ (261,6 mia. kr.) (270) og 46,6 mia. US\$ (288,2 mia. kr.) (271) i 1990 priser. Dette svarer til ca. 31,5% af de samlede omkostninger til psykiske lidelser i 1990 (272) I Greenberg et al. studiet (270) udgør de direkte omkostninger 87% af de samlede omkostninger, mens i DuPont et al. studiet (272) udgør de direkte omkostninger kun 25% af de samlede omkostninger. Forklaringen på denne forskel i fordelingen mellem direkte- og indirekte omkostninger i de to studier skal dels findes i forskellige stikprøver, og dels pga. forskellig afgrænsninger ved opgørelse af omkostningerne. Endeligt opgøres de samfundsøkonomisk omkostninger ved angstlidelser i en svensk analyse fra 1996 til at være ca. 18,6 milliarder svenske kr. (273). Heraf udgør de indirekte omkostninger, opgjort som omkostningerne til førtidspension samt tabt produktivitet på arbejdsmarkedet og i hjemmet, 92% af de samlede omkostninger.

Blandt de forskellige angstlidelser har posttraumatisk stress reaktion (PTSD) i flere studier vist sig at være den dyreste (272,274-276). Panikangst er derimod i sammenligning med PTSD, generaliseret angst og andre angstsygdomme ifølge et amerikansk studie den billigste af lidelserne (274). Et Østrigsk studie finder dog at patienter med panikangst i sammenligning med patienter med socialfobi har et større forbrug af sundhedsydelse (271).

#### Direkte omkostninger

Uanset om en person har angstlidelse eller ej, vil personen forbruge sundhedsydelse. Når man ser på omkostningerne ved angstlidelser, er det interessante derfor, at se på merforbruget af sundhedsydelse hos denne gruppe i forhold til en rask gruppe. Flere studier har i denne forbindelse vist, at personer med angstlidelse har et signifikant højere forbrug af sundhedsydelse og dermed højere sundhedsomkostninger, selv når der korrigeres for somatisk sygelighed (277-280) Angstpatienter har således et højere forbrug af

- skadestuebesøg (277),
- indlæggelser (277),
- sengedage (277)
- ydelser i primærsektoren (279)
- psykiatrisk behandling (279)(10)
- medicinudgifter(270,277,279).

Forskellen i omkostninger afspejler primært højere forbrug af somatisk behandling hos personer, der lider af angst, snarere end de skyldes et højere forbrug af psykiatrisk behandling (278). Årsagen til merforbruget af somatiske sundhedsydelse blandt personer med angstlidelser skal formentlig findes i mistolkning af angstsymptomerne og en dertil følgende underdiagnosticering af patientgruppen (281,282). Således er det et velkendt fænomen inden for angstlidelser at lidelsen giver sig udtryk i en række uforklarlige somatiske symptomer, bl.a. brystmerter og åndenød, som kan minde om en akut kardiovaskulær krise. Ved manglende diagnosticering af angstlidelsen vil sådanne symptomer let føre til unødvendige undersøgelser og behandling (281).

#### Indirekte omkostning

I tillæg til ovenstående er der også en stigning i indirekte omkostninger forbundet med lidelserne, i form af samfundsmæssigt produktionsstab som følge af:

- sygefravær (270,277)
- reduceret produktivitet i arbejdstiden (270,283)
- udstødning fra arbejdsmarkedet (284)

- øget frekvens af selvmordsforsøg(285)eller tanker om selvmord (283,285-287).

Et australsk studie med 42.664 deltagere har således vist, at færre personer med angstlidelser sammenlignet med en kontrolgruppe er beskæftiget fuld tid, samt at andelen af personer, der modtager offentlig pension eller understøttelse som deres indkomst kilde, er større hos personer med angstlidelser (288). Angstlidelser må således medvirke til arbejdsløshed (eller være en konsekvens af arbejdsløshed). Det skal i denne forbindelse nævnes, at det australske studie ikke kunne se en sammenhæng mellem behandling og øget beskæftigelse. Dette kan, som forfatterne påpeger, skyldes flere årsager: I) At få behandlinger er effektive, II) behandling reducerer ikke beskæftigelses begrænsninger, III) effekten af behandlingen er ikke vedvarende, IV) de, der på nuværende tidspunkt ikke er i behandling, har tidligere modtaget effektiv behandling, V) de, der ikke er i arbejdsstyrken, er mere tilbøjelige til at søge behandling.

Angstlidelser har tillige omkostninger i form af fx

- skilsmisser,
- forringede karrieremuligheder samt
- omkostninger for pårørende (289) .
- relation til høj alkoholindtagelse og alkoholfafhængighed (284).

Studier har således vist, at der er en tendens til at panikangst og socialfobi fungerer som en indikator for senere udvikling af alkohol afhængighed og flerstof -afhængighed (33,290,291). Samtidig har resultater fra Kushner *et al.* (292) vist at visse angstlidelser, GAD og panikangst, opstår med øget frekvens blandt mennesker med misbrug og det er uafklaret hvilken rolle selve misbruget har i denne sammenhæng (292).

#### *Sammenfattende*

At dømme ud fra ovenstående er der forbundet betragtelige samfundsmæssige omkostninger med forekomsten af angstlidelser, og som følge heraf er der mulighed for store samfundsmæssige besparelser ved vellykket behandling af angstlidelser, der samtidig ikke er alt for dyr.

### 11.2 Omkostningseffektiviteten af forskellige behandlingsmetoder

Hvor de totale omkostninger ved en sygdom eller en sygdomsgruppe kan give et praj om problemets omfang, er det nødvendigt at sammenholde effekt og omkostninger ved en given behandling for at kunne foretage prioritering på et område. Vigtige spørgsmål bliver i denne forbindelse således hvad prisen for en given behandlingseffekt er (fx prisen pr. angstfri dag), og om en behandling er så effektiv, at den kan reducere forbruget af sundhedsydelse i en sådan grad, at de modsvarer behandlingsomkostningerne?

I de følgende afsnit gennemgås omkostningseffektiviteten af forskellige behandlingsmetoder. Det skal bemærkes, at det ikke er lykkedes at identificere danske studier, der belyser omkostningseffektiviteten af behandlingstilbud til angstpatienter. Eftersom der er en betydelig variation i organiseringen af sundhedsvæsenet i de forskellige lande, som kan påvirke effekt- og omkostningsopgørelserne, skal resultaterne af nedenstående studier generelt tolkes med forsigtighed når man vil overføre disse til danske forhold. I enkelte tilfælde er der således valgt at se bort fra studier, hvis disse er for specifikke i forhold til det pågældende lands organisering af sundhedsvæsenet, og resultaterne derved ikke er relevant i en dansk kontekst (fx (293)). Der er endvidere i gennemgangen udeladt små studier, som både medtager angst, depressive og andre typer patienter (fx (294,295)). Andelen af depressive patienter er i disse studier ofte væsentlig højere end andelen af angstpatienter, hvorved de observerede effekter og omkostninger ikke direkte, kan relateres til behandlingen af angstpatienter.

### 11.2.1 Selvhjælpsterapi

Som det fremgår af afsnit 7.11.1.4. er forskningen omhandlende effekten af selvhjælpsterapi begrænset og af meget varierende metodisk kvalitet. Det samme gør sig gældende for de få økonomiske studier, der er identificeret på området (165,167,296-299).

Et pragmatisk engelsk studie har forsøgt at evaluere 4 forskellige computerbehandlingsprogrammer, der kan anvendes af angst og/eller depressive patienter (299).<sup>26</sup> Den i studiet simple omkostningssammenligning af CKAT med terapeutadministreret KAT viser, at CKAT er 15% billigere, samt at denne besparelse vil stige drastisk, hvis antallet af henvisninger fra hver praksis stiger. Resultatet skal dog tolkes med varsomhed, dels var frafaldsfrekvensen høj i studiet, dels er der ikke en kontrol gruppe, dels modtog nogle af patienterne ud over CKAT også farmaceutisk behandling i undersøgelsesperioden. Det er dermed ikke muligt direkte at tilskrive den observerede effekt til CKAT.

I NICE-CKAT fra 2006 (168) er omkostningseffektiviteten af forskellige computerbehandlings-programmer blevet opgjort særskilt ved opstilling af omkostningseffektivitetsmodeller. Resultaterne fra de opstillede modeller tyder på, at FearFighter programmet er omkostningseffektivt i sammenligning med ingen behandling, mens det er noget sværere at vurdere, om det er omkostningseffektivt i forhold til terapeutadministreret KAT. Forfatterne påpeger dog selv, at resultaterne fra modellen skal fortolkes med forsigtighed, da modellen er baseret på ekstrapoleringer af tidligere opnåede resultater. Endvidere stammer de benyttede effekt- og omkostningsdata fra forskellige kilder. Det er ikke muligt at konkludere noget entydigt i forhold til computerbehandlingsprogrammet BT Steps, der kan bruges til behandling af patienter med OCD. Programmet opnår en lavere pris pr. QALY, når det sammenlignes med afslapning (relaxation), mens omkostningseffektiviteten ved sammenligning med terapeutadministreret KAT afhænger af hvilken licenstype, der tages udgangspunkt i. Forfatterne påpeger selv, at der er betydelige begrænsninger ved den model, der er benyttet til vurdering af omkostningseffektiviteten af BT Steps, idet blandt andet nytteværdierne ved de forskellige sundhedstilstande er beregnet på en meget indirekte måde.

En væsentlig udgiftspost i ovenstående økonomiske analyser er licensbetaling til de private investorer i udarbejdelsen af CKAT programmer. I NICE beregningerne udgør omkostninger til licensbetaling således 43% til 93% af de samlede årlige omkostninger. Forskel i licensbetalingsandelen af de samlede omkostninger skyldes, at denne varierer alt efter organiseringen af CKAT behandlingen (foregår hjemme eller ved praktiserende læge mv.). Ved offentligt udviklede CKAT programmer må det formodes at denne omkostning til licensbetaling vil forsvinde.

### 11.2.2 Farmakologisk behandling

Der foreligger en meget begrænset mængde af litteratur, som vurderer omkostningseffektiviteten af behandling med forskellige farmaka. I et amerikansk studie er omkostningseffektiviteten af 3 typer SSRI's (paroxetin, fluoxetin og sertralin) blevet sammenlignet (300). Der bliver i studiet ikke fundet nogen klar forskel i effekt mellem de 3 præparater, og det konkluderes, at den moderate ekstra omkostning, der er forbundet med brugen af præparaterne, står mål med den effekt præparaterne giver. Det er svært direkte at overføre resultaterne fra dette studie til en dansk kontekst på grund af forskelle i sundhedssystemerne. Yderligere er primærdiagnosen for størstedelen af de inkluderede patienter i studiet depression og ikke angstlidelse (kun 19% havde angstlidelse).

Et andet studie har for patienter med panikangst med og uden agorafobi sammenlignet omkostningseffektiviteten af akut behandling med imipramin versus akut behandling med imipramin plus to forskellige vedligeholdende behandlinger (maintenance) (301). Sammenligningen blev foretaget med brug af en klinisk beslutningsmodel baseret på omkostnings- og effektdata hentet i litteraturen. Resultatet af studiet viser, at imipramin i vedligeholdende behandling er omkostningseffektivt. Ud over de generelle problemer,

---

<sup>26</sup> De fire selvhjælps computerprogrammer er: *FearFighter* (for panikangst og fobier), *Cope* (for depression og angst), *Balance* (for GAD og depression) og *BTSteps* (for OCD)

der er ved at anvende modelstudier frem for direkte mål af effekt og omkostninger, begrænses anvendelsen af dette studies resultater af, at der ikke også er foretaget en sammenligning af imipramin med SSRI.

### 11.2.3 Kognitivadfærdsterapi (KAT) versus farmakologisk behandling

En amerikansk analyse sammenligner omkostningseffektiviteten ved farmakologisk behandling, individuel og gruppeKAT (302)<sup>27</sup>. I alt 80 patienter med panikangst medvirkede i studiet (40 pt. farmakologisk behandling, 20 pt. gruppe KAT og 20 pt. individuel KAT). Omkostningsberegningerne er kun baseret på de 40 patienter, der ved inklusion var medicinfriske (20 KAT og 20 farmakologisk behandling), og de inkluderer kun de direkte behandlingsomkostninger. Resultaterne indikerer, at der over en 4 måneders periode er lige stor effekt af de forskellige behandlingstyper, men over et 1 års interval er farmakologisk behandling den dyreste behandling og gruppeKAT den billigste.

Omkostningseffektivitetsratio for de 3 behandlingstyper er henholdsvis:

- 246 US\$ for gruppe KAT,
- 566 US\$ for individuel KAT og
- 447 US\$ for farmakologisk behandling

for en 1,0-points ændring i CGI (*Clinician Global Impression of Severity scale*) (tidshorisont for analysen var 4 måneder).

Heuzenroeder *et al.* (2004) kommer i deres undersøgelse frem til samme konklusion, nemlig at KAT i sammenligning med farmakologisk behandling er den mest effektive og omkostningseffektive behandlingsmetode over for GAD og panikangst (303). Den farmakologiske behandling af GAD bestod af SSRI-præparater, mens den ved panikangst bestod af SSRI-præparater og tricykliske antidepressiva (TCA). Effekten opgøres i reduktion af DALYs, og de anvendte effektdata beror på opgørelser fra metaanalyser og randomiserede kontrollerede studier. Perspektivet for omkostningsopgørelsen er begrænset til sundhedssektoren.

I NICE-OCD (6) er der opstillet illustrative scenarier af omkostningseffektiviteten ved henholdsvis behandling med KAT, SSRI og KAT/SSRI kombineret. Analysen viser, at behandling af hele OCD-populationen udelukkende med KAT er dyrere og mindre effektivt end at behandle dele af OCD-populationen med SSRI og den resterende del med kombinationsbehandling. KAT/SSRI kombineret vurderes som værende en omkostningseffektiv behandlingsmetode i sammenligning med SSRI behandling alene. De afrapporterede resultater er meget følsomme overfor ændringer i effektantagelserne for behandlingerne, og der kræves derfor gennemførelse af flere studier omhandlende effekten af de forskellige behandlingsmetoder, før der kan estimeres robuste omkostningseffektestimater for de forskellige behandlingsmetoder af OCD.

### 11.2.4 Optimal/evidensbaseret behandling

Af litteraturen fremgår det, at der ofte ikke gives optimal/evidensbaseret behandling til angstpatienter(304,305). Omkostningseffektiviteten af at give en optimal behandling er som følge heraf forsøgt undersøgt i flere studier.

Et australsk modelstudie har med udgangspunkt i data fra en stor epidemiologisk undersøgelse beregnet omkostnings-effektiviteten af en ændring af den nuværende behandling af angstpatienter i Australien til en optimal behandling (306). Den optimale behandling er baseret på eksisterende evidens for den mest effektive behandling af de 4 angsttilstande (panikangst med og uden agorafobi, socialfobi, GAD og PTSD), der er inkluderet i analysen<sup>28</sup>. Tidshorisonten for studiet er 1 år, hvorfor omkostningerne og effekterne i analysen er gjort op for denne tidsramme. Effekterne er beregnet på grundlag af resultater fra metaanalyser af effekten af

<sup>27</sup> Farmakologisk behandling, her modtog 40% af patienterne SSRI, 10% modtog benzodiazepin, mens 50% modtog en kombination af SSRI og benzodiazepin.

<sup>28</sup> Den optimale behandling bestod af KAT og/eller farmakologisk behandling, samt selvhjælpsprogrammer ved mildere angsttilstande.

de forskellige behandlingsstrategier, og angives i undgået *Years Lived with Disability* (YLD). Til beregning af de omkostningsmæssige konsekvenser er det kun de direkte omkostninger, der er medtaget.

Modelberegningerne i det australske studie viser, at en ændring fra nuværende behandling til optimal behandling vil medføre en forbedring af omkostningseffektiviteten. Omkostningerne per undgået YLD er således for samtlige angstlidelser i gennemsnit henholdsvis:

- 15.184 AU\$ ved nuværende behandling
- 9.130 AU\$ ved optimal behandling.

For 3 ud af de 4 angsttilstande gælder det, at omlægningen af behandlingen medfører øgede udgifter indenfor det psykiatriske sundhedsvæsen, mens der er en reduktion i udgifterne i det somatiske sundhedsvæsen. Det skal påpeges, som forfatterne også selv gør, at modelberegninger altid vil være behæftet med betydeligt usikkerhed, som følge af, at de er baseret på en række antagelser.

Der er ligeledes identificeret to amerikanske randomiserede kontrollerede undersøgelser, der har undersøgt effekten af et tæt samarbejde (collaborative care) mellem psykiatere, psykologer og praktiserende læger ved behandling af panikangst (256,269). Katon *et al* (2002) undersøger effekten af en intervention med tæt samarbejde mellem psykiatere og praktiserende læger. Studiet viser, at der er en 70% sandsynlighed for, at denne type behandling både er mere effektiv og billigere end den nuværende behandling (n = 108) (256) I Katon *et al*. ((269) analyseres omkostnings-effektiviteten af en intervention med tæt samarbejde mellem psykiatere, psykologer og praktiserende læger versus normal behandling i primærsektoren (269). Data fra de 232 inkluderede patienter viser, at interventionspatienterne i sammenligning med patienterne, der modtager normal behandling, oplever 60,4 (95% CI 42,9-77,9) flere angstfrie dage over en 12 måneders periode. Omkostningseffektivitetsberegningerne viser, at det koster 8,40 US\$ pr. angstfridag (obs. omkostninger til hospitalsindlæggelser er ikke medtaget i omkostningsberegningerne). Resultatet afviger således fra Katon *et al*. (256), der viste en omkostningsbesparelse. Årsagen til denne forskel skal, som forfatteren selv påpeger, findes i forskelle i de omkostninger, der er relateret til interventionen.

#### 11.2.5 Kan behandling reducere de samlede omkostninger ved angst?

I stedet for at vurdere selve omkostningseffektiviteten af en bestemt behandlingsmetode er fokus for flere af de identificerede økonomiske studier i stedet at undersøge om omkostningerne til behandling af angst opvejes af et generelt reduceret forbrug af sundhedsydelse og antal sygedage mv. (*cost-offset effect*).

Et spansk studie fra 1995 (307) har således sammenlignet forbruget af sundhedsydelse i året før diagnosticeringen af panik angst med forbruget i det efterfølgende behandlingsår (n = 61) (307). Den primære anvendte behandlingsmetode i studiet var farmakologisk, idet 59 ud af de 61 modtog farmakologiskbehandling (hyppigst i form af alprazolam alene eller i kombination med antidepressiva). De resterende to patienter modtog adfærdsterapi. Resultatet viser et drastisk fald i det totale antal besøg hos praktiserende læger og andre specialister (eksklusiv psykiatere), idet antallet af besøg blev reduceret fra 313 i året op til behandlingsopstart til 15 i det efterfølgende år. Alt i alt medførte behandlingen en øgning i de direkte omkostninger, idet disse var på 29.156 \$ i året op til behandlingsopstart, mens de i året med behandling steg til 46.222 \$. Denne stigning i de direkte omkostninger bliver dog opvejet af et fald i de indirekte omkostninger fra 65.643 \$ til 13.883 \$ på grund af et betydeligt fald i antallet af dage med sygeorlov. Resultatet skal dog fortolkes med forsigtighed, idet studiet lider under visse metodiske mangler. Studiet er forholdsvis lille, og der er ingen kontrolgruppe, ligeledes analyseres der kun på de patienter, der gennemførte behandlingen.

Roy-Byrne *et al*. (2001) har undersøgt hvorvidt SSRI (paroxetin, fluoxetin og sertralin) behandling af patienter med panikangst medfører en reduktion i forbruget af sundhedsydelse (n = 120) (305). Sammenligning af forbruget 6 måneder før behandling med den 6 måneders opfølgingsperiode viser en signifikant (p < 0,05) reduktion i antallet af skadestuebesøg og laboratorieundersøgelser fra før til efter, ved behandling med sertralin. For paroxetin og fluoxetin ses der ligeledes et fald, men dette var ikke signifikant.

Når ændringerne i omkostninger mellem de to perioder betragtes, er der ingen signifikant forskel (udgifter til SSRI præparaterne er medtaget i omkostningerne). Et nyere studie bekræfter, at behandling af angstpatienter med sertralin medfører en reduktion i sundhedsudgifterne, som følge af et lavere forbrug af sundhedsydelse generelt (281).

Et canadisk studie har undersøgt, hvorledes det, at give empirisk dokumenteret KAT til patienter med panikangst og agorafobi, kan influere på det generelle forbrug af sundhedsydelse (n = 84) (308). Indsamlingen af omkostningsdata foregik retrospektivt og var baseret på selvrapporterede forbrug for 3 måneders perioder. I studiet ses der en reduktion i ressourceforbruget før og efter behandling på henholdsvis 23% og 43% af de totale sundhedsomkostninger og psykiatrisk relaterede behandlingsomkostninger. Omkostningerne til behandling er dog ikke medtaget i analysen. Forfatterens argument herfor er, at formålet med undersøgelsen er, at se på forskellen før og efter behandling. Sidstnævnte studie lider under metodiske problemer, såsom manglende systematisk opfølgning på de patienter der ikke gennemførte behandlingen.

I et ungarsk studie er det ligeledes undersøgt om behandling kan ændre forbruget af sundhedsydelse(309). Her er der dog desværre signifikante forskelle i baselineværdierne mellem behandlings- og kontrolgruppen, hvorved det ikke er muligt at vurdere, hvorvidt den observerede forskel kan tilskrives en behandlingseffekt.

Målet for ovenstående studier er typisk at vise, at behandling af angstpatienter medfører en reduktion i de direkte- og indirekte omkostninger, og at denne reduktion er i en størrelsesorden, der modsvarer omkostningerne til behandlingen. Denne interesse for at undersøge *cost-offset* effekten af behandling bunder formentligt i de mange undersøgelser jvf. afsnit 11.1.2, der har vist, at angstpatienter har et øget forbrug af somatiske sundhedsydelse mv.

Det skal dog påpeges, at der inden for sundhedsvæsenet normalt ikke er et krav om, at behandlingsmetoder skal være selvfinansierende.

### 11.3 Sammenfatning

Danske studier omhandlende de samfundsrelaterede omkostninger ved angstlidelse samt omkostningseffektiviteten af forskellige behandlingsmetoder er manglende. Litteratursøgningen har således kun identificeret ét dansk studie, der har undersøgt de angstrelaterede sygehusomkostninger.

Sammenfattende viser de udenlandske studier, at patienter med angstsygdomme beslaglægger betydelige dele af samfundets ressourcer. De har således, sammenlignet med raske borgere, både et øget forbrug af ydelse inden for det psykiatriske og somatiske sundhedssystem. Forklaringen på sidstnævnte skyldes fejl- eller underdiagnosticering af patientgruppen. Endvidere har angstpatienter øget sygefravær, der medfører omkostninger i form af produktionstab. Som følge heraf bør der være mulighed for store samfundsmæssige besparelser ved vellykket behandling af angstlidelse, der samtidig ikke er for dyr.

Litteraturen omhandlende *omkostningseffektiviteten* af forskellige behandlingsmetoder er dog desværre forholdsvis sparsom, og de studier, der er foretaget, er typisk forholdsvis små og af ringe kvalitet. Der mangler således i høj grad viden om, hvor omkostningseffektive de forskellige behandlingsmetoder er, samt hvilke patientgrupper, der har effekt af de forskellige behandlingsmetoder (fx milde versus svære angstlidelse).

Afslutningsvis giver gennemgangen af den økonomiske litteratur anledning til følgende generelle kommentar. De forbehold vedr. ekstern validitet, der generelt er ved resultater fra randomiserede kontrollerede studier, gør sig typisk også gældende ved økonomiske studier. Den i studierne opnåede omkostningseffektivitet vil derfor typisk være større end den, der vil blive opnået i praksis, som følge af at det typisk er højt kvalificerede behandlere, der forestår behandlingen i de empiriske studier, samt at der ofte kan være tale om selekterede patientgrupper. Forskellen må her forventes at være mindst ved farmakologisk behandling og selvhjælpsterapi, da kontakten til behandleren er mindre end ved fx terapeutadministreret KAT.



Omkostningseffektiviteten af forskellige behandlingsformer afhænger af hvilken organisationsform, der tages udgangspunkt i. Fx afhænger omkostningseffektiviteten af gruppeKAT af, at behandlingssystemet er organiseret på en sådan måde, at der inden for den samme periode kan rekrutteres nok patienter til oprettelsen af et hold. Ligeledes vil en ændring til en empirisk dokumenteret effektiv behandlingsmetode i nogle tilfælde kræve så store organisatoriske ændringer, at det vil være nødvendigt at tage højde for dem i den økonomiske evaluering. Således er farmakologisk behandling versus behandling med KAT kun i beskedent omfang alternativer i en dansk kontekst, da det er referencegruppens vurdering, at der på nuværende tidspunkt ikke er nok terapeuter, der kan tilbyde KAT, og der vil derfor skulle videreuddannes psykologer, psykiatere og praktiserende læger hertil.

Der kan således konkluderes at der generelt savnes videnskabelig dokumentation for at bedømme hvilken behandlingsstrategi af individer med angstlidelser, som er mest omkostningseffektiv.

## Ordliste

AGREE:	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation, Instrument til vurdering af kliniske vejledninger
Anticipatorisk angst:	Forventnings-angst
BDI:	Beck Anxiety Inventory, spørgeskema til måling af angstsymptomer
BTSteps:	Selvhjælpsprogram til behandling af OCD
BZD:	Benzodiazepiner, psykofarmaka med hurtigt indsættende beroligende effekt
CBA:	Cost-benefit analyse,
CEA:	Cost-effectiveness analyse
CKAT :	Computeriseret kognitiv adfærdsterapi, et program underviser og træner brugeren i at anvende KAT.
CGI:	Clinician Global Impression of Severity scale
CI:	Konfidens interval
COI:	Cost of illness analyse
CUA:	Cost-utility analyse
DALY:	Disability-Adjusted Life Year
DBS:	Deep Brain Stimulation
DSI:	Dansk Sygehus Institut
DSM-III	Det amerikanske diagnosesystem for psykiske lidelser, version 3
DSM-III-R	Det amerikanske diagnosesystem for psykiske lidelser, version 3 - Revideret
DSM-IV	Det amerikanske diagnosesystem for psykiske lidelser, version 4
ECA:	Epidemiological Catchment Area Program, amerikansk befolkningsundersøgelse
ECT:	Elektro Convulsiv Terapi
ES:	Effektstørrelse
EMDR:	Eye Movement Desensitisation Reprocessing (behandlingsmetode ved PTSD)
ERP:	Eksposering og respons-hindring, behandlingsmetode ved OCD
ESEMed:	European Study of the Epidemiology of Mental Disorders
GAD:	Generaliseret angstlidelse (Generalised Anxiety Disorder)
Ibid:	'det samme'
ICD-10:	International statistical Classification of Diseases and related health problems, Tenth revision, udgivet på dansk i samarbejde med WHO Collaborating Center, Psykiatrisk Hospital Århus
KAT:	Kognitiv Adfærds Terapi
Lege artis:	Efter reglerne, på rette måde
MAOI:	Monoamin oxidasehæmmer, præparat til behandling af depression
NICE:	National Institute of Health and Clinical Excellence
NICE-ANX:	Den engelske guideline for behandling af panikangst, agorafobi og generaliseret angst, 2004
NICE-CKAT:	Den engelske guideline vedr. computeriseret kognitiv adfærdsterapi, 2006
NICE-OCD:	Den engelske guideline for behandling af OCD, 2006

NICE-PTSD:	Den engelske guideline for behandling af PTSD, 2005
NCS:	National Comorbidity Study
NCS-R:	National Comorbidity Study Replication
OCD:	Obsessive Compulsive Disorder
PTSD:	Post Traumatic Stress Disorder
QALY:	Quality Adjusted Life Years
RCT:	Randomiseret kontrolleret forsøg
SBU:	Statens Beredning för medicinsk utvärdering, 'Behandling av ångestsyndrom', Sverige 2005
'Sham'	'skin' operation, bruges som kontrol på om der er effekt af operation i et specifikt område, eller om det blot er operationsproceduren som sådan, der har effekt.
SNRI:	Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitor
SRI:	Serotonin Reuptake Inhibitor
SSRI:	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
TCA:	Tricykliske antidepressiva
WSA:	Work and Social Adjustment
YLD:	Years Lived with Disability

## Litteraturliste

- (1) Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guidelines development project: methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care. *BMJ* 1998 Apr 18;316(7139):1232-1235.
- (2) Matzen P. Evidensbaseret medicin. In: Lorentzen I, Bendixen G, Hansen NE, editors. København: Munksgaard; 2004. p. 15.
- (3) WHO ICD-10 Psykiske lidelser og adfærdsmæssige forstyrrelser, klassifikation og diagnostiske kriterier. 1994.
- (4) Anxiety: management of anxiety (panic disorder, with or without agoraphobia, and generalised anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care. 2004:165 p.
- (5) Post-traumatic stress disorder. The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. 2005:141 p.
- (6) Obsessive-compulsive disorder: Core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. 2006.
- (7) Behandling av ångestsyndrom. En systematisk litteraturoversikt Vol 1 og 2. 2005.
- (8) AGREE-Instrumentet, Vurderinger af kliniske vejledninger. 2001.
- (9) Somers JM, Goldner EM, Waraich P, Hsu L. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Can.J.Psychiatry* 2006 Feb;51(2):100-113.
- (10) Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch.Gen.Psychiatry* 1994 Jan;51(1):8-19.
- (11) Kessler RC, Wai TC, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch.Gen.Psychiatry* 2005;62(6):617-627.
- (12) Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. A Norwegian psychiatric epidemiological study. *Am.J.Psychiatry* 2001 Jul;158(7):1091-1098.
- (13) Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr.Scand.Suppl.* 2004;(420)(420):21-27.
- (14) Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe--a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur.Neuropsychopharmacol.* 2005 08//;15(4):357-376.
- (15) Kessler RC, Merikangas KR, Berglund P, Eaton WW, Koretz DS, Walters EE. Mild disorders should not be eliminated from the DSM-V. *Arch.Gen.Psychiatry* 2003 Nov;60(11):1117-1122.
- (16) Cramer V, Torgersen S, Kringlen E. Quality of life and anxiety disorders: a population study. *Journal of Nervous & Mental Disease* 2005 03//;193(3):196-202.

- (17) Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch.Gen.Psychiatry* 2005 Jun;62(6):593-602.
- (18) Bruce SE, Yonkers KA, Otto MW, Eisen JL, Weisberg RB, Pagano M, et al. Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder: a 12-year prospective study. *Am.J.Psychiatry* 2005 Jun;162(6):1179-1187.
- (19) Eaton WW, Kramer M, Anthony JC, Dryman A, Shapiro S, Locke BZ. The incidence of specific DIS/DSM-III mental disorders: data from the NIMH Epidemiologic Catchment Area Program. *Acta Psychiatr.Scand.* 1989 Feb;79(2):163-178.
- (20) Andersch S, Hetta J. A 15-year follow-up study of patients with panic disorder. *Eur.Psychiatry* 2003 Dec;18(8):401-408.
- (21) Ninan PT. Dissolving the burden of generalized anxiety disorder. *J.Clin.Psychiatry* 2001;62(SUPPL. 19):5-10.
- (22) Wittchen HU. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. *Depress.Anxiety* 2002;16(4):162-171.
- (23) Wittchen HU, Fehm L. Epidemiology and natural course of social fears and social phobia. *Acta Psychiatr.Scand.Suppl.* 2003;108(417):4-18.
- (24) Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder [see commetns. *Arch.Gen.Psychiatry* 1999 Feb;56(2):121-127.
- (25) Thomsen PH. Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents. A 6-22 year follow-up study. *European Child and Adolescent Psychiatry* 1994(56):82.
- (26) Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch.Gen.Psychiatry* 1995 Dec;52(12):1048-1060.
- (27) Breslau N. Outcomes of posttraumatic stress disorder. *J.Clin.Psychiatry* 2001;62 Suppl 17:55-59.
- (28) Goenjian AK, Steinberg AM, Najarian LM, Fairbanks LA, Tashjian M, Pynoos RS. Prospective study of posttraumatic stress, anxiety, and depressive reactions after earthquake and political violence. *Am.J.Psychiatry* 2000 Jun;157(6):911-916.
- (29) Marmar CR, Weiss DS, Metzler TJ, Delucchi KL, Best SR, Wentworth KA. Longitudinal course and predictors of continuing distress following critical incident exposure in emergency services personnel. *J.Nerv.Ment.Dis.* 1999 Jan;187(1):15-22.
- (30) Bremner JD, Southwick SM, Darnell A, Charney DS. Chronic PTSD in Vietnam combat veterans: course of illness and substance abuse. *Am.J.Psychiatry* 1996 Mar;153(3):369-375.
- (31) Perkonigg A, Pfister H, Stein MB, Hofler M, Lieb R, Maercker A, et al. Longitudinal course of posttraumatic stress disorder and posttraumatic stress disorder symptoms in a community sample of adolescents and young adults. *Am.J.Psychiatry* 2005;162(7):1320-1327.
- (32) Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. 12-Month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr.Scand.Suppl.* 2004;(420)(420):28-37.

- (33) Zimmermann P, Wittchen H-, Höfler M, Pfister H, Kessler RC, Lieb R. Primary anxiety disorders and the development of subsequent alcohol use disorders: a 4-year community study of adolescents and young adults. *Psychol.Med.* 2003;33:1211-1222.
- (34) Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Use of mental health services in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr.Scand.Suppl.* 2004;(420)(420):47-54.
- (35) Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr.Scand.Suppl.* 2004;(420)(420):55-64.
- (36) Munk-Jorgensen P, Allgulander C, Dahl AA, Foldager L, Holm M, Rasmussen I, et al. Prevalence of generalized Anxiety Disorder in General Practice in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. 2006.
- (37) Wang PS, Berglund P, Olfson M, Pincus HA, Wells KB, Kessler RC. Failure and delay in initial treatment contact after first onset of mental disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch.Gen.Psychiatry* 2005 Jun;62(6):603-613.
- (38) WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. 1992.
- (39) WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. Diagnostic Criteria for Research. 1993.
- (40) Ustun TB, Goldberg D, Cooper J, Simon GE, Sartorius N. New classification for mental disorders with management guidelines for use in primary care: ICD-10 PHC chapter five. *Br.J.Gen.Pract.* 1995 Apr;45(393):211-215.
- (41) Bentzen N, Schroll H, Bjerre B. WONCA. ICPC International Klassifikation for Den Primære Sundhedstjeneste. Dansk oversættelse og bearbejdelse. In: Lamberts H, Wood M, editors. WONCAOdense: DSAM, MPL, Fyns Amt; 1990.
- (42) Bertelsen A, Mors O. Psykiatrisk Udredning og Diagnostik. under publicering. *Månedskrift for praktisk lægegerning* 2007.
- (43) Spitzer RL, Williams JBW, Kroenke K, Linzer M, Verloin deGruy F, Hahn SR. Prime-MD.
- (44) Andrews G, Slade T. The classification of anxiety disorders in ICD-10 and DSM-IV: a concordance analysis. *Psychopathology* 2002 Mar-Jun;35(2-3):100-106.
- (45) Hougaard E, Rosenberg R, Nielsen T. *Angst og Angstbehandling*. København: Hans Reitzels Forlag; 2002.
- (46) Present State Examination. Kort Version til Klinisk Brug. 1995.
- (47) Wittchen HU. Reliability and validity studies of the WHO--Composite International Diagnostic Interview (CIDI): a critical review. *J.Psychiatr.Res.* 1994 Jan-Feb;28(1):57-84.
- (48) Andrews G, Peters L. The psychometric properties of the Composite International Diagnostic Interview. *Soc.Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.* 1998 Feb;33(2):80-88.
- (49) Brown TA, Di Nardo PA, Barlow DH. *Anxiety Disorder Interview Schedule for DSM-IV: Adult version*. New York: Graywind Publication; 1994.

- (50) Hougaard E, Thastum M, Bøye R. Undersøgelsesmetoder ved angst og angsttilstande. In: Elsass P, Ivanouuw J, Mortensen EL, Poulsen S, Rosenbaum B, editors. *Assessmentmetoder: Håndbog for psykologer og psykiatere*. København: Dansk Psykologisk forlag; 2006. p. 213-257.
- (51) Christensen KS, Fink P, Toft T, Frostholm L, Ornbol E, Olesen F. A brief case-finding questionnaire for common mental disorders: The CMDQ. *Fam.Pract.* 2005;22(4):448-457.
- (52) Antony MM, Osillo SM, Roemer L. *Practitioner's guide to empirically based measures of anxiety*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.; 2001.
- (53) Gilbody SM, House AO, Sheldon TA. Routinely administered questionnaires for depression and anxiety: systematic review. *BMJ* 2001 Feb 17;322(7283):406-409.
- (54) Christensen KS, Toft T, Frostholm L, Ornbol E, Fink P, Olesen F. The FIP Study: A randomised, controlled trial of screening and recognition of psychiatric disorders. *Br.J.Gen.Pract.* 2003;53(495):758-763.
- (55) Muller JE, Koen L, Stein DJ. Anxiety and medical disorders. *Curr.Psychiatry Rep.* 2005 Aug;7(4):245-251.
- (56) Katon WJ, Von Korff M, Lin E. Panic disorder: relationship to high medical utilization. *Am.J.Med.* 1992 Jan 24;92(1A):7S-11S.
- (57) Bowen RC, Senthilselvan A, Barale A. Physical Illness as an outcome of chronic anxiety disorders. *Can.J.Psychiatry* 2000 Jun;45(5):459.
- (58) Härter MC, Conway KP, Merikangas KR. Associations between anxiety disorders and physical illness. *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.* 2003 dec;253(6):313-20.
- (59) Staab JP, Ruckenstein MJ. Which comes first? Psychogenic Dizziness versus otogenic Anxiety. *The Laryngoscope* 2003 oct.;113(10):1714-18.
- (60) Weitoft GR, Rosén M. Is perceived nervousness and anxiety a predictor of premature mortality and severe morbidity? A longitudinal follow up of the Swedish survey of living conditions. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:794-98.
- (61) Matuzas W, al-Sadir J, Uhlenhuth EH, Glass RM, Easton C. Correlates of mitral valve prolapse among patients with panic disorder. *Psychiatry Res.* 1989 May;28(2):161-170.
- (62) Otto MW, Tuby KS, Gould RA, McLean RY, Pollack MH. An effect-size analysis of the relative efficacy and tolerability of serotonin selective reuptake inhibitors for panic disorder. *Am.J.Psychiatry* 2001 12//;158(12):1989-1992.
- (63) Den Boer JA. Pharmacotherapy of panic disorder: differential efficacy from a clinical viewpoint. *J.Clin.Psychiatry* 1998;59 Suppl 8(3):30-36.
- (64) Lepola UM, Wade AG, Leinonen EV, Koponen HJ, Frazer J, Sjodin I, et al. A controlled, prospective, 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder. *J.Clin.Psychiatry* 1998 10//;59(10):528-534.
- (65) Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr.Scand.* 1997 02//;95(2):145-152.

- (66) Lecrubier Y, Judge R. Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr.Scand.* 1997 02//;95(2):153-160.
- (67) Baldwin DS, Birtwistle J. The side effect burden associated with drug treatment of panic disorder. *J.Clin.Psychiatry* 1998;59 Suppl 8:39-44; discussion 45-6:39-44.
- (68) Valenca AM, Nardi AE, Nascimento I, Mezzasalma MA, Lopes FL, Zin W. Double-blind clonazepam vs placebo in panic disorder treatment. *Arq.Neuropsiquiatr.* 2000 12//;58(4):1025-1029.
- (69) Guy W. ECDU assessment annual for psychopharmaca, revised. 1976:76-338.
- (70) Pohl RB, Wolkow RM, Clary CM. Sertraline in the treatment of panic disorder: a double-blind multicenter trial. *Am.J.Psychiatry* 1998 Sep;155(9):1189-1195.
- (71) Wade AG, Lepola U, Koponen HJ, Pedersen V, Pedersen T. The effect of citalopram in panic disorder. *Br.J.Psychiatry* 1997 06//;170:549-53:549-553.
- (72) Lepola U, Arato M, Zhu Y, Austin C. Sertraline versus imipramine treatment of comorbid panic disorder and major depressive disorder. *J.Clin.Psychiatry* 2003 06//;64(6):654-662.
- (73) Leinonen E, Lepola U, Koponen H, Turtonen J, Wade A, Lehto H. Citalopram controls phobic symptoms in patients with panic disorder: randomized controlled trial. *J.Psychiatry Neurosci.* 2000 01//;25(1):25-32.
- (74) Cross-National Collaborative Panic Study, Second Phase Investigators. Drug treatment of panic disorder. Comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo. *Br.J.Psychiatry* 1992;160:191-202.
- (75) Andersch S, Ottosson J-, Bech P, Hansson L, Lorentzen K, Møllergaard M, et al. Efficacy and safety of alprazolam, imipramine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Acta Psychiatr.Scand.* 1991;83 (Suppl.365):18-27.
- (76) Deltito JA, Argyle N, Klerman GL. Patients with panic disorder unaccompanied by depression improve with alprazolam and imipramine treatment. *J.Clin.Psychiatry* 1991;52:121-127.
- (77) Benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse. A Task Force report of the American Psychiatric Association. 1990;1:1.
- (78) Rosenbaum JF, O'Brien CP, Otto MW, Pollack MH, Roy-Byrne PP, Stewart SA. Benzodiazepines: Revisiting clinical issues in treating anxiety disorders. *Prim.Care Companion J.Clin.Psych.* 2005;7(1):23-31.
- (79) Goddard AW, Brouette T, Almai A, Jetty P, Woods SW, Charney D. Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. *Arch.Gen.Psychiatry* 2001 07//;58(7):681-686.
- (80) Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Møller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders. *World J Biol.Psychiatry* 2002 10//;3(4):171-199.
- (81) Ballenger JC. Remission rates in patients with anxiety disorders treated with paroxetine. *J.Clin.Psychiatry* 2004 12//;65(12):1696-1707.
- (82) Liebowitz MR, DeMartinis NA, Weihs K, Lønborg PD, Smith WT, Chung H, et al. Efficacy of sertraline in severe generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled study. *J.Clin.Psychiatry* 2003 07//;64(7):785-792.



- (83) Allgulander C, Mangano R, Zhang J, Dahl AA, Lepola U, Sjodin I, et al. Efficacy of Venlafaxine ER in patients with social anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison with paroxetine. *Hum.Psychopharmacol.* 2004 08//;19(6):387-396.
- (84) Kasper S, Stein DJ, Loft H, Nil R. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, flexible-dosage study. *Br.J.Psychiatry* 2005 03//;186:222-226.
- (85) Pande AC, Feltner DE, Jefferson JW, Davidson JRT, Pollack M, Stein MB, et al. Efficacy of the Novel Anxiolytic Pregabalin in Social Anxiety Disorder: A Placebo-Controlled, Multicenter Study. *J.Clin.Psychopharmacol.* 2004;24(2):141-149.
- (86) Blanco C, Schneier FR, Schmidt A, Blanco-Jerez CR, Marshall RD, Sanchez-Lacay A, et al. Pharmacological treatment of social anxiety disorder: A meta-analysis. *Depression Anxiety* 2003;18(1):29-40.
- (87) Allgulander C, Dahl AA, Austin C, Morris PL, Sogaard JA, Fayyad R, et al. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *Am.J.Psychiatry* 2004 09//;161(9):1642-1649.
- (88) Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, Bellew K, Iyengar M, Sheehan D. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am.J.Psychiatry* 2003 04//;160(4):749-756.
- (89) Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH, Lepola UM, Hewett K, Bryson H, et al. Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J.Clin.Psychiatry* 2003 03//;64(3):250-258.
- (90) Davidson JR, Bose A, Korotzer A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depress.Anxiety* 2004;19(4):234-240.
- (91) Kapczinski F, Lima MS, Souza JS, Cunha A, Schmitt R. Antidepressants for generalized anxiety disorder. *Cochrane Library* 2006(1).
- (92) Rickels K, Rynn M, Iyengar M, Duff D. Remission of generalized anxiety disorder: a review of the paroxetine clinical trials database. *J.Clin.Psychiatry* 2006 01//;67(1):41-47.
- (93) Mitte K, Noack P, Steil R, Hautzinger M. A meta-analytic review of the efficacy of drug treatment in generalized anxiety disorder. *J.Clin.Psychopharmacol.* 2005;25(2):141-150.
- (94) Pollack MH, Meoni P, Otto MW, Simon N, Hackett D. Predictors of outcome following venlafaxine extended-release treatment of DSM-IV generalized anxiety disorder: a pooled analysis of short- and long-term studies. *J.Clin.Psychopharmacol.* 2003 06//;23(3):250-259.
- (95) Kavoussi R. Pregabalin: From molecule to medicine. *Eur.Neuropsychopharmacol.* 2006 07//;16 Suppl 2:S128-33. Epub;2006 Jun 9.:S128-S133.
- (96) Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, Weisler R, et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: A placebo-controlled trial. *Am.J.Psychiatry* 2003;160(3):533-540.
- (97) Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, Targum SD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003;23(3):240-249.

- (98) Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: Double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J.Clin.Psychopharmacol.* 2005;25(2):151-158.
- (99) Katz RJ, DeVeugh-Geiss J, Landau P. Clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Biol.Psychiatry* 1990 Sep 1;28(5):401-414.
- (100) McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasyluk S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch.Gen.Psychiatry* 2000 Aug;57(8):794-801.
- (101) Ackerman DL, Greenland S. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2002;22(3):309-317.
- (102) Fineberg NA, Gale TM. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Int.J.Neuropsychopharmacol.* 2005;8(1):107-129.
- (103) Davidson J, Pearlstein T, Lonnberg P, Brady KT, Rothbaum B, Bell J, et al. Efficacy of sertraline in preventing relapse of posttraumatic stress disorder: results of a 28-week double-blind, placebo-controlled study. *Am.J.Psychiatry* 2001 12//;158(12):1974-1981.
- (104) Davidson JR, Rothbaum BO, Van der Kolk BA, Sikes CR, Farfel GM. Multicenter, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Arch.Gen.Psychiatry* 2001 05//;58(5):485-492.
- (105) Tucker P, Zaninelli R, Yehuda R, Ruggiero L, Dillingham K, Pitts CD. Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J.Clin.Psychiatry* 2001 11//;62(11):860-868.
- (106) Stein DJ, Ipser JC, Seedat S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst.Rev.* 2006(1):CD002795.
- (107) Craske MG, Barlow DH. Panic disorder and agoraphobia. In: Barlow DH, editor. *Clinical Handbook of psychological disorders: A step-by-step treatment manual*. 3rd ed. New York: Guilford; 2001. p. 1.
- (108) Clark DM. Panic disorder and social phobia. In: Clark DM, Fairburn CG, editors. *Science and practice of cognitive behavior therapy* New York: Oxford University Press; 1997. p. 122.
- (109) Teusch L, Bohme H, Gastpar M. The benefit of an insight-oriented and experiential approach on panic and agoraphobia symptoms. Results of a controlled comparison of client-centered therapy alone and in combination with behavioral exposure. *Psychother.Psychosom.* 1997;66(6):293-301.
- (110) Feske U, Goldstein AJ. Eye movement desensitization and reprocessing treatment for panic disorder: a controlled outcome and partial dismantling study. *J.Consult.Clin.Psychol.* 1997 Dec;65(6):1026-1035.
- (111) Wiborg IM, Dahl AA. Does brief dynamic psychotherapy reduce the relapse rate of panic disorder? *Arch.Gen.Psychiatry* 1996 Aug;53(8):689-694.
- (112) CPG Team for Panic and Agoraphobia. Australian and New Zealand Clinical Practice Guideline for panic and agoraphobia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2003;37:641.

- (113) Barlow DH, Raffa SD, Cohen EM. Psychosocial treatments for panic disorders, phobias, and generalized anxiety disorder. In: Nathan PE, Gorman JM, editors. A guide to treatments that work. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2002.
- (114) Roth A, Fonagy P. What works for whom? A critical review of psychotherapy research. 2nd ed. New York: Guilford; 2005.
- (115) Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *J.Affect.Disord.* 2005 09//;88(1):27-45.
- (116) Wade WA, Treat TA, Stuart GL. Transporting an empirically supported treatment for panic disorder to a service clinic setting: a benchmarking strategy. *J.Consult.Clin.Psychol.* 1998 Apr;66(2):231-239.
- (117) Hahlweg K, Fiegenbaum W, Frank M, Schroeder B, von Witzleben I. Short- and long-term effectiveness of an empirically supported treatment for agoraphobia. *J.Consult.Clin.Psychol.* 2001 Jun;69(3):375-382.
- (118) Brown TA, Barlow DH. Long-term outcome in cognitive-behavioral treatment of panic disorder: clinical predictors and alternative strategies for assessment. *J.Consult.Clin.Psychol.* 1995 Oct;63(5):754-765.
- (119) Durham RC, Chambers JA, Power KG, Sharp DM, Macdonald RR, Major KA, et al. Long-term outcome of cognitive behaviour therapy clinical trials in central Scotland. *Health Technol.Assess.* 2005;9(42):1-128.
- (120) Ware JJ, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Medical care* 1992(30):473-83.
- (121) Tyrer P, Seivewright H, Johnson T. The Nottingham Study of Neurotic Disorder: Predictors of 12-year outcome of dysthymic, panic and generalized anxiety disorder. *Psychological Medicine* 2004;34:1385-1394.
- (122) Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, Conti S, Ruini C, Mangelli L, et al. Long-term outcome of panic disorder with agoraphobia treated by exposure. *Psychol.Med.* 2001 Jul;31(5):891-898.
- (123) Rapee RM, Spence SH. The etiology of social phobia: empirical evidence and an initial model. *Clin.Psychol.Rev.* 2004 Nov;24(7):737-767.
- (124) Heimberg RG, Becker RE. Cognitive-behavioral group therapy for social phobia: Basic Mechanisms and Clinical Strategies. New York: Guilford Press; 2001.
- (125) Fedoroff IC, Taylor S. Psychological and pharmacological treatments of social phobia: a meta-analysis. *J.Clin.Psychopharmacol.* 2001 06//;21(3):311-324.
- (126) Rodebaugh TL, Holaway RM, Heimberg RG. The treatment of social anxiety disorder. *Clin.Psychol.Rev.* 2004 11//;24(7):883-908.
- (127) Gould RA, Buckminster S, Pollack MH, Otto MW, Liang Y. Cognitive-behavioral and pharmacological treatment for social phobia: A metaanalysis. *Clinical Psychology: Science and Practice* 1997;4:291.
- (128) Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, Davies S, Campeas R, Franklin ME, et al. Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am.J.Psychiatry* 2005 01//;162(1):151-161.

- (129) Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Schneier FR, Holt CS, Welkowitz LA, et al. Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome. *Arch.Gen.Psychiatry* 1998 Dec;55(12):1133-1141.
- (130) Lincoln TM, Rief W, Hahlweg K, Frank M, von Witzleben I, Schroeder B, et al. Effectiveness of an empirically supported treatment for social phobia in the field. *Behav.Res.Ther.* 2003 Nov;41(11):1251-1269.
- (131) Haug TT, Blomhoff S, Hellstrom K, Holme I, Humble M, Madsbu HP, et al. Exposure therapy and sertraline in social phobia: I-year follow-up of a randomised controlled trial. *Br.J.Psychiatry* 2003 04//;182:312-318.
- (132) Fava GA, Grandi S, Rafanelli C, Ruini C, Conti S, Belluardo P. Long-term outcome of social phobia treated by exposure. *Psychol.Med.* 2001 Jul;31(5):899-905.
- (133) Barlow DH editor. *Anxiety and its disorders*. 2nd ed. New York: Guilford; 2002.
- (134) Ost LG. Long-term effects of behavior therapy for specific phobia. In: Mavissakalian MR, Prien RF, editors. *Long-term treatments of anxiety disorders* Washington, DC: American Psychiatric Press; 1996. p. 121-.
- (135) Brown TA, O'Leary TA, Barlow DH. Generalised Anxiety. In: Barlow DH, editor. *Clinical handbook of psychological disorders. A step-by-step treatment manual* New York: Guilford; 2001.
- (136) Roemer L, Orsillo SM. Expanding our conceptualisation of and treatment for generalised anxiety disorder: integrating mindfulness/acceptance-bases approaches with existing cognitive-behavioral models. *Clinical Psychology: Science and Practice* 2002;9:54.
- (137) Mitte K. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for generalized anxiety disorder: a comparison with pharmacotherapy. *Psychol.Bull.* 2005 09//;131(5):785-795.
- (138) Westen D, Morrison K. A multidimensional meta-analysis of treatments for depression, panic, and generalized anxiety disorder: an empirical examination of the status of empirically supported therapies. *J.Consult.Clin.Psychol.* 2001 12//;69(6):875-899.
- (139) Borkovec TD, Ruscio AM. Psychotherapy for generalized anxiety disorder. *J.Clin.Psychiatry* 2001;62 Suppl 11:37-42.
- (140) Durham RC, Murphy T, Allan T, Richard K, Treiving LR, Fenton GW. Cognitive therapy, analytic psychotherapy and anxiety management training for generalised anxiety disorder. *Br.J.Psychiatry* 1994 Sep;165(3):315-323.
- (141) Durham RC, Chambers JA, Macdonald RR, Power KG, Major K. Does cognitive-behavioural therapy influence the long-term outcome of generalized anxiety disorder? An 8-14 year follow-up of two clinical trials. *Psychol.Med.* 2003;33(3):499-509.
- (142) Eddy KT, Dutra L, Bradley R, Westen D. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy and pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Clin.Psychol.Rev.* 2004 12//;24(8):1011-1030.
- (143) Franklin ME, Abramowitz JS, Kozak MJ, Levitt JT, Foa EB. Effectiveness of exposure and ritual prevention for obsessive-compulsive disorder: randomized compared with nonrandomized samples. *J.Consult.Clin.Psychol.* 2000 Aug;68(4):594-602.

- (144) Foa EB, Kozak MJ. Psychological treatment for obsessive compulsive disorder. In: Mavissakalian MR, Prien RF, editors. Long-term treatments of anxiety disorders Washington, DC: American Psychiatric Press; 1996.
- (145) O'Sullivan G, Noshirvani H, Marks I, Monteiro W, Lelliott P. Six-year follow-up after exposure and clomipramine therapy for obsessive compulsive disorder. *J.Clin.Psychiatry* 1991 Apr;52(4):150-155.
- (146) van Oppen P, van Balkom AJ, de Haan E, van Dyck R. Cognitive therapy and exposure in vivo alone and in combination with fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: a 5-year follow-up. *J.Clin.Psychiatry* 2005 11//;66(11):1415-1422.
- (147) Arendt M, Elklit A. Effectiveness of psychological debriefing. *Acta Psychiatr.Scand.* 2001 Dec;104(6):423-437.
- (148) Foa EB, Rothbaum BO. Treating the trauma of rape. New York: Guilford; 1998.
- (149) Rose S, Bisson J, Churchill R, Wessely S. Psychological debriefing for preventing posttraumatic stress disorder(PTSD). 2002.
- (150) Cuijpers P, Van Straten A, Smit F. Preventing the incidence of new cases of mental disorders: a meta-analytic review. *J.Nerv.Ment.Dis.* 2005 02//;193(2):119-125.
- (151) Bisson J, Andrew M. Psychological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst.Rev.* 2005(2):CD003388.
- (152) Bisson J. Post-traumatic stress disorder. *Clin.Evid.* 2005 06//(13):1318-1337.
- (153) Bradley R, Greene J, Russ E, Dutra L, Westen D. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *Am.J.Psychiatry* 2005 02//;162(2):214-227.
- (154) Brown TA, Antony MM, Barlow DH. Diagnostic comorbidity in panic disorder: effect on treatment outcome and course of comorbid diagnoses following treatment. *J.Consult.Clin.Psychol.* 1995 Jun;63(3):408-418.
- (155) Rosenberg NK, Hougaard E. Cognitive-behavioural group treatment of panic disorder and agoraphobia in a psychiatric setting: A naturalistic study of effectiveness. *Nord.J.Psychiatry.* 2005;59(3):198-204.
- (156) Tsao JCI, Mystkowski JL, Zucker BG, Craske MG. Effects of cognitive-behavioral therapy for panic disorder on comorbid conditions: Replication and extension. *Behav.Ther.* 2002;33(4):493-509.
- (157) Tsao JC, Lewin MR, Craske MG. The effects of cognitive-behavior therapy for panic disorder on comorbid conditions. *J.Anxiety Disord.* 1998 07//;12(4):357-371.
- (158) Tsao JC, Mystkowski JL, Zucker BG, Craske MG. Impact of cognitive-behavioral therapy for panic disorder on comorbidity: a controlled investigation. *Behav.Res.Ther.* 2005 07//;43(7):959-970.
- (159) Massion AO, Dyck IR, Shea MT, Phillips KA, Warshaw MG, Keller MB. Personality disorders and time to remission in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder. *Arch.Gen.Psychiatry* 2002 May;59(5):434-440.
- (160) Taylor S. Understanding and treating panic disorder: Cognitive behavioral approaches. New York: Wiley & Sons; 2000.

- (161) Mennin DS, Heimberg RG. The impact of comorbid mood and personality disorders in the cognitive-behavioral treatment of panic disorder. *Clin.Psychol.Rev.* 2000 Apr;20(3):339-357.
- (162) Steketee G, Shapiro LJ. Predicting behavioral treatment outcome for agoraphobia and obsessive compulsive disorder. *Clinical Psychology Review* 1995(15.):317-346.
- (163) Abramowitz JS. Understanding and treating obsessive-compulsive disorder. London: Lawrence Erlbaum; 2006.
- (164) den Boer PC, Wiersma D, Russo S, van den Bosch RJ. Paraprofessionals for anxiety and depressive disorders. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2005(2):CD004688.
- (165) Bower P, Richards D, Lovell K. The clinical and cost-effectiveness of self-help treatments for anxiety and depressive disorders in primary care: a systematic review. *Br.J.Gen.Pract.* 2001 Oct;51(471):838-845.
- (166) van Boeijen CA, Van Oppen P, van Balkom AJLM, Visser S, Kempe PT, Blankenstein N, et al. Treatment of anxiety disorders in primary care practice: A randomised controlled trial. *Br.J.Gen.Pract.* 2005;55(519):763-769.
- (167) Kaltenthaler E, Brazier J, De Nigris E, Tumur I, Ferriter M, Beverley C, et al. Computerised cognitive behaviour therapy for depression and anxiety update: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol.Assess.* 2006 Sep;10(33):iii, xi-xiv, 1-168.
- (168) Computerised cognitive behavior therapy for depression and anxiety: Review of Technology Appraisal 51. 2006.
- (169) Greist JH, Marks IM, Baer L, Kobak KA, Wenzel KW, Hirsch MJ, et al. Behavior therapy for obsessive-compulsive disorder guided by a computer or by a clinician compared with relaxation as a control. *J.Clin.Psychiatry* 2002 02//;63(2):138-145.
- (170) van Boeijen CA, van Balkom AJLM, Van Oppen P, Blankenstein N, Cherpanath A, Van Dyck R. Efficacy of self-help manuals for anxiety disorders in primary care: A systematic review. *Fam.Pract.* 2005;22(2):192-196.
- (171) Carlbring P, Nilsson-Ihrfelt E, Waara J, Kollenstam C, Buhrman M, Kaldø V, et al. Treatment of panic disorder: live therapy vs. self-help via the Internet. *Behav.Res.Ther.* 2005 10//;43(10):1321-1333.
- (172) Andersson G, Carlbring P, Holmstrom A, Sparthar E, Furmark T, Nilsson-Ihrfelt E, et al. Internet-based self-help with therapist feedback and in vivo group exposure for social phobia: a randomized controlled trial. *J.Consult.Clin.Psychol.* 2006 Aug;74(4):677-686.
- (173) Himle JA, Van Etten M, Fischer DJ. Group behavioral Therapy for obsessive-compulsive disorder: A review. *Brief Treatment and Crisis Intervention.Vol 3(2)* 2003:217.
- (174) Morrison N. Group cognitive therapy: Treatment of choice or sub-optimal option? *Behav.Cognitive Psychother.* 2001(29):311.
- (175) Barlow DH, Allen LB, Choate ML. Toward a unified treatment for emotional disorders. *Behav.Ther.* 2004;35(2):205-230.
- (176) DeBeur E, van Balkom AJ, Van Dyck R. Long-term outcome of pharmacological and psychological treatment for panic disorder with agoraphobia: A 2-year naturalistic follow-up. *Acta Psychiatr.Scand.* 1999(99):59.

- (177) Mavissakalian MR, Michelson L. Agoraphobia: Relative effectiveness of therapist-assisted in vivo exposure and imipramine. *Journal of Clinical Psychiatry* 1986(47):117.
- (178) Telch MJ, Agras WS, Taylor CB, Roth WT, Gallen CC. Combined pharmacological and behavioral treatment for agoraphobia. *Behav.Res.Ther.* 1985;23(3):325-335.
- (179) Zitrin CM, Klein DF, Woerner MG. Treatment of agoraphobia with group exposure in vivo and imipramine. *Arch.Gen.Psychiatry* 1980 Jan;37(1):63-72.
- (180) Zitrin CM, Klein DF, Woerner MG, Ross DC. Treatment of phobias. I. Comparison of imipramine hydrochloride and placebo. *Arch.Gen.Psychiatry* 1983 Feb;40(2):125-138.
- (181) Johnston DG, Troyer IE, Whitsett SF, Dalby JT. Clomipramine treatment and behaviour therapy with agoraphobic women. *Can.J.Psychiatry* 1995 May;40(4):192-199.
- (182) Marks IM, Gray S, Cohen D, Hill R, Mawson D, Ramm E, et al. Imipramine and brief therapists-aided exposure in agoraphobics having self-exposure homework. *Arch.Gen.Psychiatry* 1983 Feb;40(2):153-162.
- (183) Mavissakalian MR, Michelson L. Self-directed in vivo exposure practice in behavioral and pharmacological treatments of agoraphobia. *Behav.Ther.* 1983(14):506.
- (184) Cohen SD, Monteiro W, Marks IM. Two-year follow-up of agoraphobics after exposure and imipramine. *Br.J.Psychiatry* 1984 Mar;144:276-281.
- (185) Mavissakalian MR, Michelson L. Two-year follow-up of exposure and imipramine treatment of agoraphobia. *American Journal of Psychiatry* 1986(143):1106.
- (186) Wardle J, Hayward P, Higgitt A, Stabl M, Blizard R, Gray J. Effects of concurrent diazepam treatment on the outcome of exposure therapy in agoraphobia. *Behav.Res.Ther.* 1994 Feb;32(2):203-215.
- (187) Marks IM, Swinson RP, Basoglu M, Kuch K, Noshirvani H, O'Sullivan G, et al. Alprazolam and exposure alone and combined in panic disorder with agoraphobia. A controlled study in London and Toronto. *Br.J.Psychiatry* 1993 Jun;162:776-787.
- (188) Azhar MZ. Comparison of Fluvoxamine alone, Fluvoxamine and cognitive psychotherapy and psychotherapy alone in the treatment of panic disorder in Kelantan--implications for management by family doctors. *Med.J.Malaysia* 2000 12//;55(4):402-408.
- (189) Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A, Middleton H, Anastasiades P, Gelder M. A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of panic disorder. *Br.J.Psychiatry* 1994 Jun;164(6):759-769.
- (190) Klosko JS, Barlow DH, Tassinari R, Cerny JA. A comparison of alprazolam and behavior therapy in treatment of panic disorder. *J.Consult.Clin.Psychol.* 1990 Feb;58(1):77-84.
- (191) Loersch B, Graf-Morgenstein M, Hautzinger M. Randomized placebo-controlled trial of moclobemide, cognitive-behavioral therapy and their combination in panic disorder with agoraphobia. *British Journal of Psychiatry* 1999(174):215.
- (192) Bakker A, van Dyck R, Spinhoven P, van Balkom AJ. Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *J.Clin.Psychiatry* 1999 Dec;60(12):831-838.

- (193) Black DW, Wesner R, Bowers W, Gabel J. A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch.Gen.Psychiatry* 1993 Jan;50(1):44-50.
- (194) Ataoglu A, Ozkan M, Tutkun H, Maras A. Alprazolam and cognitive behavior therapy in treatment of panic disorder. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2000(30):167.
- (195) Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000 05/17/;283(19):2529-2536.
- (196) Dannon PN, Gon-Usishkin M, Gelbert A, Lowengrub K, Grunhaus L. Cognitive behavioral group therapy in panic disorder patients: the efficacy of CBGT versus drug treatment. *Ann.Clin.Psychiatry* 2004 01//;16(1):41-46.
- (197) Sharp DM, Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Anstee JA. Global measures of outcome in a controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of panic disorder and agoraphobia in primary care. *Br.J.Gen.Pract.* 1997 Mar;47(416):150-155.
- (198) Spinhoven P, Onstein EJ, Klinkhamer RA, Knoppert van der Klein, E.A.M. Panic management, trazodone and a combination of both in the treatment of panic disorder. *Clinical Psychology and Psychotherapy* 1996(3):86.
- (199) Sharp DM, Power KG, Simpson RJ. Fluvoxamine, placebo, and cognitive behavior therapy used alone and in combinations in the treatment of panic disorder and agoraphobia in primary care. *Journal of anxiety disorders* 1996(10):219.
- (200) Cottraux J, Note ID, Cungi C, Legeron P, Heim F, Chneiweiss L, et al. A controlled study of cognitive behaviour therapy with buspirone or placebo in panic disorder with agoraphobia. *Br.J.Psychiatry* 1995 Nov;167(5):635-641.
- (201) Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K, Borup AL, Severin B, Soegaard J, et al. Paroxetine in the treatment of panic disorder. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br.J.Psychiatry* 1995 Sep;167(3):374-379.
- (202) Berger P, Sachs G, Amering M, Holzinger A, Bankier B, Katschnig H. Personality disorder and social anxiety predict delayed response in drug and behavioral treatment of panic disorder. *J.Affect.Disord.* 2004 05//;80(1):75-78.
- (203) Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or without agoraphobia: Systematic review. *Br.J.Psychiatry* 2006;188(APR.):305-312.
- (204) Smits JAJ, O'Cleirigh CM, Otto MW. Combining cognitive-behavioral therapy and pharmacotherapy for the treatment of panic disorder. *J.Cogn.Psychother.* 2006;20(1):75-84.
- (205) Heldt E, Manfro GG, Kipper L, Blaya C, Maltz S, Isolan L, et al. Treating medication-resistant panic disorder: predictors and outcome of cognitive-behavior therapy in a Brazilian public hospital. *Psychother.Psychosom.* 2003 Jan-Feb;72(1):43-48.
- (206) Heldt E, Gus Manfro G, Kipper L, Blaya C, Isolan L, Otto MW. One-year follow-up of pharmacotherapy-resistant patients with panic disorder treated with cognitive-behavior therapy: Outcome and predictors of remission. *Behav.Res.Ther.* 2006 May;44(5):657-665.



- (207) Otto MW, Pollack MH, Penava SJ, Zucker BG. Group cognitive-behavior therapy for patients failing to respond to pharmacotherapy for panic disorder: a clinical case series. *Behav.Res.Ther.* 1999 Aug;37(8):763-770.
- (208) Pollack MH, Otto MW, Kaspi SP, Hammerness PG, Rosenbaum JF. Cognitive behavior therapy for treatment-refractory panic disorder. *J.Clin.Psychiatry* 1994 May;55(5):200-205.
- (209) Kampman M, Keijsers GP, Hoogduin CA, Hendriks GJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of adjunctive paroxetine in panic disorder patients unsuccessfully treated with cognitive-behavioral therapy alone. *J.Clin.Psychiatry* 2002 09//;63(9):772-777.
- (210) Otto MW, Pollack MH, Sachs GS, Reiter SR, Meltzer-Brody S, Rosenbaum JF. Discontinuation of benzodiazepine treatment: efficacy of cognitive-behavioral therapy for patients with panic disorder. *Am.J.Psychiatry* 1993 Oct;150(10):1485-1490.
- (211) Spiegel DA, Bruce TJ, Gregg SF, Nuzzarello A. Does cognitive behavior therapy assist slow-taper alprazolam discontinuation in panic disorder? *Am.J.Psychiatry* 1994 Jun;151(6):876-881.
- (212) Whittal ML, Otto MW, Hong JJ. Cognitive-behavior therapy for discontinuation of SSRI treatment of panic disorder: a case series. *Behav.Res.Ther.* 2001 Aug;39(8):939-945.
- (213) Hougaard E, Rosenberg R. Forholdet mellem psykologisk og medicinsk behandling. In: Hougaard E, Rosenberg R, Nielsen T, editors. *Angst og Angstbehandling*København: Reitzel; 2002. p. 321-338.
- (214) Clark DM, Ehlers A, McManus F, Hackmann A, Fennell M, Campbell H, et al. Cognitive therapy versus fluoxetine in generalized social phobia: a randomized placebo-controlled trial. *J.Consult.Clin.Psychol.* 2003 12//;71(6):1058-1067.
- (215) Oosterban DG, van Balkom AJ, Spinhoven P, Van Oppen P, Van Dyck R. Cognitive Therapy versus moclobemide in social phobia: A controlled study. *Clinical Psychology and Psychotherapy* 2001(8):263.
- (216) Blomhoff S, Haug TT, Hellstrom K, Holme I, Humble M, Madsbu HP, et al. Randomised controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia. *Br.J.Psychiatry* 2001 07//;179:23-30.
- (217) Davidson JR, Foa EB, Huppert JD, Keefe FJ, Franklin ME, Compton JS, et al. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. *Arch.Gen.Psychiatry* 2004 10//;61(10):1005-1013.
- (218) Gelernter CS, Uhde TW, Cimboic P, Arnkoff DB, Vittone BJ, Tancer ME, et al. Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia. A controlled study. *Arch.Gen.Psychiatry* 1991 Oct;48(10):938-945.
- (219) Otto MW, Pollack MH, Gould RA, Worthington JJ,III, McArdle ET, Rosenbaum JF. A comparison of the efficacy of clonazepam and cognitive-behavioral group therapy for the treatment of social phobia. *J.Anxiety Disord.* 2000 07//;14(4):345-358.
- (220) Liebowitz MR, Heimberg RG, Schneier FR, Hope DA, Davies S, Holt CS, et al. Cognitive-behavioral group therapy versus phenelzine in social phobia: long-term outcome. *Depress.Anxiety* 1999;10(3):89-98.
- (221) Lindsay WR, Gamsu CV, McLaughlin E, Hood EM, Espie CA. A controlled trial of treatments for generalized anxiety. *Br.J.Clin.Psychol.* 1987 Feb;26 ( Pt 1)(Pt 1):3-15.

- (222) Power KG, Simpson RJ, Mitchell MJ, Swanson V. A controlled comparison of cognitive-behavior therapy, diazepam and placebo in the management of general anxiety. *Behavioural Psychotherapy* 1989(17):1.
- (223) Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Wallace LA. Controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of generalized anxiety disorder in primary care. *British Journal of General Practice* 1990(40):289.
- (224) Marks IM, Lelliott P, Basoglu M, Noshirvani H, Monteiro W, Cohen D, et al. Clomipramine, self-exposure and therapist-aided exposure for obsessive-compulsive rituals. *Br.J.Psychiatry* 1988 Apr;152:522-534.
- (225) Cottraux J, Mollard E, Bouvard M, Marks I, Sluys M, Nury AM, et al. A controlled study of fluvoxamine and exposure in obsessive-compulsive disorder. *Int.Clin.Psychopharmacol.* 1990 Jan;5(1):17-30.
- (226) Hohagen F, Winkelmann G, Rasche-Ruchle H, Hand I, Konig A, Munchau N, et al. Combination of behaviour therapy with fluvoxamine in comparison with behaviour therapy and placebo. Results of a multicentre study. *Br.J.Psychiatry Suppl.* 1998;(35)(35):71-78.
- (227) Foa EB, Kozak MJ, Steketee G, McCarthy PR. Treatment of depressive and obsessive-compulsive symptoms in OCD by imipramine and behaviour therapy. *British Journal of Clinical Psychology* 1992(31):279.
- (228) Marks IM, Stern RS, Mawson D, Cobb J, McDonald R. Clomipramine and exposure for obsessive-compulsive rituals: i. *Br.J.Psychiatry* 1980 Jan;136:1-25.
- (229) van Balkom AJ, de Haan E, van Oppen P, Spinhoven P, Hoogduin KA, van Dyck R. Cognitive and behavioral therapies alone versus in combination with fluvoxamine in the treatment of obsessive compulsive disorder. *J.Nerv.Ment.Dis.* 1998 Aug;186(8):492-499.
- (230) Cottraux J, Mollard E, Bouvard M, Marks I. Exposure therapy, fluvoxamine, or combination treatment in obsessive-compulsive disorder: one-year followup. *Psychiatry Res.* 1993 Oct;49(1):63-75.
- (231) Simpson HB, Liebowitz MR, Foa EB, Kozak MJ, Schmidt AB, Rowan V, et al. Post-treatment effects of exposure therapy and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Depress.Anxiety* 2004;19(4):225-233.
- (232) Mawson D, Marks IM, Ramm L. Clomipramine and exposure for chronic obsessive-compulsive rituals: III. Two year follow-up and further findings. *Br.J.Psychiatry* 1982 Jan;140:11-18.
- (233) Kasvikis Y, Marks IM. Clomipramine, self-exposure, and therapist-accompanied exposure in obsessive-compulsive ritualizers:Two year follow-up. *Journal of anxiety disorders* 1988(2):291.
- (234) Tenneij NH, van Megen HJ, Denys DA, Westenberg HG. Behavior therapy augments response of patients with obsessive-compulsive disorder responding to drug treatment. *J.Clin.Psychiatry* 2005 09//;66(9):1169-1175.
- (235) Tolin DF, Maltby N, Diefenbach GJ, Hannan SE, Worhunsky P. Cognitive-behavioral therapy for medication nonresponders with obsessive-compulsive disorder: a wait-list-controlled open trial. *J.Clin.Psychiatry* 2004 Jul;65(7):922-931.

- (236) Frommberger U, Stieglitz RD, Nyberg E, Richter H, Novelli-Fischer U, Angenendt J, et al. Comparison between paroxetine and behaviour therapy in patients with posttraumatic stress disorder (PTSD): A pilot study. *Int.J.Psychiatry Clin.Pract.* 2004;8(1):19-23.
- (237) Hinton DE, Chhean D, Pich V, Safren SA, Hofmann SG, Pollack MH. A randomized controlled trial of cognitive-behavior therapy for Cambodian refugees with treatment-resistant PTSD and panic attacks: a cross-over design. *J.Trauma.Stress* 2005 12//;18(6):617-629.
- (238) Foa EB, Franklin ME, Moser J. Context in the clinic: how well do cognitive-behavioral therapies and medications work in combination? *Biol.Psychiatry* 2002 11/15//;52(10):987-997.
- (239) Hofmann SG, Barlow DH, Papp LA, Detweiler MF. Pretreatment attrition in a comparative treatment outcome study of panic disorder. *American Journal of Psychiatry* 1998;155:43-80.
- (240) Krisanaprakornkit T, Krisanaprakornkit W, Piyavhatkul N, Laopaiboon M. Meditation therapy for anxiety disorders. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2006 Jan 25;(1)(1):CD004998.
- (241) Moyer CA, Rounds J, Hannum JW. A Meta-Analysis of Massage Therapy Research. *Psychol.Bull.* 2004 Jan;130(1):3-18.
- (242) Meuret AE, Ritz T, Wilhelm FH, Roth WT. Voluntary hyperventilation in the treatment of panic disorder--functions of hyperventilation, their implications for breathing training, and recommendations for standardization. *Clin.Psychol.Rev.* 2005 05//;25(3):285-306.
- (243) Broocks A, Meyer T, Opitz M, Bartmann U, Hillmer-Vogel U, George A, et al. 5-HT1A responsivity in patients with panic disorder before and after treatment with aerobic exercise, clomipramine or placebo. *Eur.Neuropsychopharmacol.* 2003 05//;13(3):153-164.
- (244) Stathopoulou G, Powers MB, Gerry AC, Smits JAJ, Otto MW. Exercise interventions for mental Health: A quantitative and qualitative review. *Clin Psychol Sci Prac* 2006(13):179.
- (245) March JS. Cognitive-behavioral psychotherapy for children and adolescents with OCD: a review and recommendations for treatment. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* 1995 Jan;34(1):7-18.
- (246) Kiloh LG, Smith JS, Johnston GF. Psychosurgery (limbic surgery). In: Kiloh LG, Smith JS, Johnston GF, editors. *Physical Treatments in Psychiatry*: Melbourne: Blackwell; 1988. p. 277.
- (247) Waziri R. Psychosurgery for anxiety and obsessive compulsive disorders. In: Noyes R, Roth M, Burrows GD, editors. *The treatment of Anxiety: Handbook of Anxiety* Amsterdam: Elsevier; 1990.
- (248) Freeman C, Crossley C, Eccleston D. Neurosurgery for Mental Disorders: Report from the Neurosurgery Working Group of the Royal College of Psychiatrists. 2000;CR89.
- (249) Rosenfeld JV, Lloyd JH. Contemporary psychosurgery. *J.Clin.Neurosci.* 1999 Mar;6(2):106-112.
- (250) Stewart SE, Stack DE, Farrell C, Pauls DL, Jenike MA. Effectiveness of intensive residential treatment (IRT) for severe, refractory obsessive-compulsive disorder. *J.Psychiatr.Res.* 2005 Nov;39(6):603-609.
- (251) Greenberg BD. Deep Brain Stimulation in Psychiatry. In: Lisanby SH, editor. *Brain Stimulation in Psychiatric Treatment* Arlington, Va: American Psychiatric Publishing Inc.; 2004. p. 53.
- (252) Dell'Osso B, Altamura AC, Allen A, Hollander E. Brain stimulation techniques in the treatment of obsessive-compulsive disorder: Current and future directions. *CNS Spectr.* 2005;10(12):966-979+983.

- (253) Roy-Byrne PP, Stein MB, Russo J, Mercier E, Thomas R, McQuaid J, et al. Panic disorder in the primary care setting: Comorbidity, disability, service utilization, and treatment. *J.Clin.Psychiatry* 1999;60(7):492-499.
- (254) Roy Byrne PP, Katon W, Cowley DS, Russo J. A randomized effectiveness trial of collaborative care for patients with panic disorder in primary care. *Archives of General Psychiatry* 2001;58(9):869-76.
- (255) Craske MG, Roy-Byrne PP, Stein MB, Donald-Sherbourne A, Bystritsky A, Katon W, et al. Treating panic disorder in primary care: a collaborative care intervention. *Gen.Hosp.Psychiatry* 2002;24(3):148-155.
- (256) Katon WJ, Roy-Byrne P, Russo J, Cowley D. Cost-effectiveness and cost offset of a collaborative care intervention for primary care patients with panic disorder. *Arch.Gen.Psychiatry* 2002 12//;59(12):1098-1104.
- (257) Gilbody SM, Whitty J, Grimshaw J, Thomas R. Educational and organizational interventions to improve the management of depression in primary care - A systematic review. *JAMA* 2003;289(23):3145-51.
- (258) Bower P, Gilbody SM. Stepped care in psychological therapies: access, effectiveness and efficiency - Narrative literature review. *British Journal of Psychiatry* 2005;186:11-17.
- (259) Roy-Byrne P, Sherbourne CD, Craske MG, Stein MB, Katon W, Sullivan G, et al. Moving treatment research from clinical trials to the real world. *Psychiatric Services* 2003;54(3):327-32.
- (260) Pirkis JE, Blashki GA, Murphy AW, Hickie IB, Ciechomski L. The contribution of general practice based research to the development of national policy: case studies from Ireland and Australia. *Aust.New Zealand Health.Policy*. 2006 May 11;3:4.
- (261) Craske MG, Golinelli D, Stein MB, Roy-Byrne P, Bystritsky A, Sherbourne C. Does the addition of cognitive behavioral therapy improve panic disorder treatment outcome relative to medication alone in the primary-care setting? *Psychol.Med.* 2005 Nov;35(11):1645-1654.
- (262) Christensen M, Albæk J, Ankjær-Jensen A. Undersøgelse af angstsygdomme. Et bidrag til den eksisterende viden om de behandlingstilbud der gives til personer der lider af angstsygdomme. 2006.
- (263) Haaga DA. Introduction to the special section on stepped care models in psychotherapy. *J.Consult.Clin.Psychol.* 2000 08//;68(4):547-548.
- (264) van Straten A, Tiemens B, Hakkaart L, Nolen WA, Donker MC. Stepped care vs. matched care for mood and anxiety disorders: a randomized trial in routine practice. *Acta Psychiatr.Scand.* 2006 Jun;113(6):468-476.
- (265) Hickie IB, Pirkis JE, Blashki GA, Groom GL, Davenport TA. General practitioners' response to depression and anxiety in the Australian community: A preliminary analysis. *Med.J.Aust.* 2004;181(7 SUPPL.):S15-S20.
- (266) Behandling af psykiske lidelser af ikke-psykotisk karakter. 2001.
- (267) Bedre patientforløb for patienter med psykiske lidelser af ikke-psykotisk karakter. 2004.
- (268) Heideman J, van Rijswijk E, van Lin N, de Loos S, Laurant M, Wensing M, et al. Interventions to improve management of anxiety disorders in general practice: A systematic review. *Br.J.Gen.Pract.* 2005;55(520):867-874.

- (269) Katon W, Russo J, Sherbourne C, Stein MB, Craske M, Fan MY, et al. Incremental cost-effectiveness of a collaborative care intervention for panic disorder. *Psychol.Med.* 2006 03//;36(3):353-363.
- (270) Greenberg PE, Sisitsky T, Kessler RC, Finkelstein SN, Berndt ER, Davidson JR, et al. The economic burden of anxiety disorders in the 1990s. *J.Clin.Psychiatry* 1999 07//;60(7):427-435.
- (271) Rees CS, Richards JC, Smith LM. Medical utilisation and costs in panic disorder: a comparison with social phobia. *J.Anxiety Disord.* 1998 09//;12(5):421-435.
- (272) DuPont RL, Rice DP, Miller LS, Shiraki SS, Rowland CR, Harwood HJ. Economic costs of anxiety disorders. *Anxiety* 1996;2(4):167-172.
- (273) Bolin K, Jacobson L. Depression och ångest: De samhällsekonomiska kostnaderne. 2001.
- (274) Marciniak MD, Lage MJ, Dunayevich E, Russell JM, Bowman L, Landbloom RP, et al. The cost of treating anxiety: the medical and demographic correlates that impact total medical costs. *Depress.Anxiety* 2005;21(4):178-184.
- (275) Marshall RP, Jorm AF, Grayson DA, O'Toole BI. Posttraumatic stress disorder and other predictors of health care consumption by Vietnam veterans. *Psychiatr.Serv.* 1998 12//;49(12):1609-1611.
- (276) Marshall RP, Jorm AF, Grayson DA, O'Toole BI. Medical-care costs associated with posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans. *Aust.N.Z.J.Psychiatry* 2000 12//;34(6):954-962.
- (277) Marciniak M, Lage MJ, Landbloom RP, Dunayevich E, Bowman L. Medical and productivity costs of anxiety disorders: case control study. *Depress.Anxiety* 2004;19(2):112-120.
- (278) Simon G, Ormel J, VonKorff M, Barlow W. Health care costs associated with depressive and anxiety disorders in primary care. *Am.J.Psychiatry* 1995 03//;152(3):352-357.
- (279) Walker EA, Katon W, Russo J, Ciechanowski P, Newman E, Wagner AW. Health care costs associated with posttraumatic stress disorder symptoms in women. *Arch.Gen.Psychiatry* 2003 04//;60(4):369-374.
- (280) Ford JD, Trestman RL, Steinberg K, Tennen H, Allen S. Prospective association of anxiety, depressive, and addictive disorders with high utilization of primary, specialty and emergency medical care. *Social Science & Medecine* 2004;58:2145-2148.
- (281) Grudzinski AN. Considerations in the treatment of anxiety disorders: a pharmacoeconomic review. *Expert Opin.Pharmacother.* 2001 10//;2(10):1557-1569.
- (282) Lynch P, Galbraith KM. Panic in the emergency room. *Can.J.Psychiatry* 2003 07//;48(6):361-366.
- (283) Katzelnick DJ, Kobak KA, DeLeire T, Henk HJ, Greist JH, Davidson JR, et al. Impact of generalized social anxiety disorder in managed care. *Am.J.Psychiatry* 2001 12//;158(12):1999-2007.
- (284) Leon AC, Portera L, Weissman MM. The social costs of anxiety disorders. *Br.J.Psychiatry Suppl.* 1995 04//(27):19-22.
- (285) Schneier FR, Johnson J, Horning CC, Liebowitz MR, Weissman MM. Social phobia: comorbidity and morbidity in an epidemiologic sample. *Arch.Gen.Psychiatry* 1992;49:282-288.

- (286) Olfson M, Guardino M, Struening E, Schneier FR, Hellman F, Klein DF. Barriers to the treatment of social anxiety. *Am.J.Psychiatry* 2000 04//;157(4):521-527.
- (287) Lépine J-, Lellouch J. Diagnosis and epidemiology of agoraphobia and social phobia. *Clin.Neuropharmacol.* 1995;18 (Suppl. 2):15-26.
- (288) Waghorn G, Chant D, White P, Whiteford H. Disability, employment and work performance among people with ICD-10 anxiety disorders. *Aust.N.Z.J.Psychiatry* 2005 01//;39(1-2):55-66.
- (289) Lepine JP. Epidemiology, burden, and disability in depression and anxiety. *J.Clin.Psychiatry* 2001;62(Suppl 13):4-10.
- (290) Bakken K, Landheim AS, Vaglum P. Substance-dependent patients with and without social anxiety disorder: occurrence and clinical differences. A study of a consecutive sample of alcohol-dependent and poly-substance-dependent patients treated in two counties in Norway. *Drug Alcohol Depend.* 2005 12/12//;80(3):321-328.
- (291) Crum RM, Pratt LA. Risk of heavy drinking and alcohol use disorders in social phobia: a prospective analysis. *Am.J.Psychiatry* 2001 Oct;158(10):1693-1700.
- (292) Kushner MG, Sher KJ, Erickson DJ. Prospective analysis of the relation between DSM-III anxiety disorders and alcohol use disorders. *Am.J.Psychiatry* 1999;156:723-732.
- (293) Mihalopoulos C, Kiropoulos L, Shih ST, Gunn J, Blashki G, Meadows G. Exploratory economic analyses of two primary care mental health projects: implications for sustainability. *Med.J.Aust.* 2005 11/21//;183(10 Suppl):S73-S76.
- (294) Goldberg D, Jackson G, Gater R, Campbell M, Jennett N. The treatment of common mental disorders by a community team based in primary care: a cost-effectiveness study. *Psychol.Med.* 1996 05//;26(3):487-492.
- (295) Matalon A, Nahmani T, Rabin S, Maoz B, Hart J. A short-term intervention in a multidisciplinary referral clinic for primary care frequent attenders: Description of the model, patient characteristics and their use of medical resources. *Family Practice* 2002 06//;19(3):251-256.
- (296) Richards A, Barkham M, Cahill J, Richards D, Williams C, Heywood P. PHASE: a randomised, controlled trial of supervised self-help cognitive behavioural therapy in primary care. *Br.J.Gen.Pract.* 2003 10//;53(495):764-770.
- (297) McCrone P, Knapp M, Proudfoot J, Ryden C, Cavanagh K, Shapiro DA, et al. Cost-effectiveness of computerised cognitive-behavioural therapy for anxiety and depression in primary care: randomised controlled trial. *Br.J.Psychiatry* 2004 07//;185:55-62.
- (298) Proudfoot J, Ryden C, Everitt B, Shapiro DA, Goldberg D, Mann A, et al. Clinical efficacy of computerised cognitive-behavioural therapy for anxiety and depression in primary care: randomised controlled trial. *Br.J.Psychiatry* 2004 07//;185:46-54.
- (299) Marks IM, Mataix-Cols D, Kenwright M, Cameron R, Hirsch S, Gega L. Pragmatic evaluation of computer-aided self-help for anxiety and depression. *Br.J.Psychiatry* 2003;183(JULY):57-65.
- (300) Nurnber HGH, Hesley PL, Bogenschutz MP. Cost effectiveness of SSRI antidepressants: a dose stratification approach for agent cost comparison. *Behavioural Health Trends* 2001:7-16.

- (301) Mavissakalian MR, Schmier JK, Flynn JA, Revicki DA. Cost effectiveness of acute imipramine therapy versus two imipramine maintenance treatment regimens for panic disorder. *Pharmacoeconomics* 2000 10//;18(4):383-391.
- (302) Otto MW, Pollack MH, Maki KM. Empirically supported treatments for panic disorder: costs, benefits, and stepped care. *J.Consult.Clin.Psychol.* 2000 08//;68(4):556-563.
- (303) Heuzenroeder L, Donnelly M, Haby MM, Mihalopoulos C, Rossell R, Carter R, et al. Cost-effectiveness of psychological and pharmacological interventions for generalized anxiety disorder and panic disorder. *Aust.N.Z.J.Psychiatry* 2004 08//;38(8):602-612.
- (304) Andlin-Sobocke P, Wittchen H-. Cost of anxiety disorders in Europe. *European Journal of Neurology* 2005;12(1):39-44.
- (305) Roy Byrne PP, Clary CM, Miceli RJ, Colucci SV, Xu Y, Grudzinski AN. The effect of selective serotonin reuptake inhibitor treatment of panic disorder on emergency room and laboratory resource utilization. *J.Clin.Psychiatry* 2001 09//;62(9):678-682.
- (306) Issakidis C, Sanderson K, Corry J, Andrews G, Lapsley H. Modelling the population cost-effectiveness of current and evidence-based optimal treatment for anxiety disorders. *Psychol.Med.* 2004 01//;34(1):19-35.
- (307) Salvador Carulla L, Segui J, Fernandez Cano P, Canet J. Costs and offset effect in panic disorders. *Br.J.Psychiatry Suppl.* 1995 04//(27):23-28.
- (308) Roberge P, Marchand A, Reinhartz D, Cloutier K, Mainguy N, Miller JM, et al. Healthcare utilization following cognitive-behavioural treatment for panic disorder with agoraphobia. *Cogn.Behav.Ther.* 2005;34(2):79-88.
- (309) Zambori J, Szadoczky E, Rozsa S, Furedi J. Cost-outcome of anxiety treatment intervention in primary care in Hungary. *J.Ment.Health.Policy.Econ.* 2002 09//;5(3):115-120.
- (310) Nadiga DN, Hensley PL, Uhlenhuth EH. Review of the long-term effectiveness of cognitive behavioral therapy compared to medications in panic disorder. *Depress.Anxiety* 2003;17(2):58-64.
- (311) De Beur E, Van Balkom A, Lange Aa. Treatment of panic disorder with agoraphobia: Comparison of fluvoxamine, placebo, and psychological panic management combined with exposure and exposure alone. *American Journal of Psychiatry* 1995;152:683-691.
- (312) Klein DF, Zitrin CM, Woerner MG, Ross DC. Treatment of phobias II: Behaviour therapy and supportive psychotherapy: Are there any specific ingredients? *Archives of General Psychiatry* ;40:139-145.
- (313) Ataoglu A, Ozkan M, Tutkun H, Maras A. Alprazolam and cognitive behavior therapy in treatment of panic disorder. *Turk.J.Med.Sci.* 2000;30(2):167-171.
- (314) Broocks A, Bandelow B, Pekrun G, George, A. et al. Comparison of aerobic exercise, clomipramine, and placebo in the treatment of panic disorder. *American Journal of Psychiatry* 1998;155:603-609.
- (315) Chambless DL, Foa EB, Groves GA, Goldstein AJ. Exposure and communication training in the treatment of agoraphobia. *Behaviour Research and Therapy* 1982;20:219-231.
- (316) Cox DJ, Ballanger JC, Laraia M, Hobbs, W.R. et al. Differential rates of improvement of different symptoms in combined pharmacological and behavioral treatment of agoraphobia. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1988(19):119-126.

- (317) Echeburua E, De Corral P, Bajos EG, Borda M. Interactions between self-exposure and alprazolam in the treatment of agoraphobia. *Behaviour Research and Therapy* 1993;27:647-655.
- (318) Fahy TJ, O'Rourke D, Brophy, J. et al. The Galway Study of panic disorder. I: Clomipramine and lofepramine in DSM-III-R panic disorder: A placebo-controlled trial. *Journal of Affective Disorders* 1992;25:63-75.
- (319) Fava GA, Savron G, Zielizny, M. et al. Overcoming resistance to exposure in panic disorder with agoraphobia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1997;95:306-312.
- (320) Lipsedge MS, Hajioff J, Huggins P, Napier, L. et al. The management of severe agoraphobia: A comparison of iproniazid and systematic desensitization. *Psychopharmacologia* 1973(32):67-80.
- (321) Oei TPS, Llamas M, Evans L. Does concurrent drug intake affect the long-term outcome of group cognitive behaviour therapy in panic disorder with or without agoraphobia? *Behaviour Research and Therapy* 1997;35:851-857.
- (322) Sheehan DV, Ballenger J, Jacobson G. Treatment of endogenous anxiety with phobic, hysterical and hypochondriacal symptoms. *Archives of General Psychiatry* 1980;37:51-59.
- (323) Stein DJ, Seedat S, van der Linden GJ, Zungu-Dirwayi N. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of post-traumatic stress disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int.Clin.Psychopharmacol.* 2000 08//;15 Suppl 2:S31-S39.
- (324) Tyrer P, Seivewright N, Murphy S, Ferguson, B. et al. The Nottingham study of neurotic disorder: comparison of drug and psychological treatments. *Lancet* 1988(2):235-240.
- (325) O'Connor K, Todorov C, Robillard S, Borgeat F, Brault M. Cognitive-behaviour therapy and medication in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A controlled study. *Canadian Journal of Psychiatry* 1999(44):64-71.
- (326) Rufer M, Hand I, Alsleben H, Braatz A, Ortmann J, Katenkamp B, et al. Long-term course and outcome of obsessive-compulsive patients after cognitive-behavioral therapy in combination with either fluvoxamine or placebo: a 7-year follow-up of a randomized double-blind trial. *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.* 2005 04//;255(2):121-128.
- (327) Nakatani E, Nakagawa A, Nakao T, Yoshizato C, Nabeyama M, Kudo A, et al. A randomized controlled trial of Japanese patients with obsessive-compulsive disorder--effectiveness of behavior therapy and fluvoxamine. *Psychother.Psychosom.* 2005;74(5):269-276.
- (328) Furmark T, Tillfors M, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissiota A, Langstrom B, et al. Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Arch.Gen.Psychiatry* 2002 05//;59(5):425-433.
- (329) Biswas A, Biswas D, Chattopadhyaya PK. Cognitive behaviour therapy in generalised anxiety disorder. *Indian Journal of Clinical Psychology* 1995;22:1-10.
- (330) Kohli A, Varma VK, Nehra R. Comparison of efficacy of psychorelaxation and pharmacotherapy in generalized anxiety disorder. *Journal of Personality and Clinical Studies* 2000;16:43-48.
- (331) Sarkar P, Tathee SP, Neera N. Comparative efficacy of pharmacotherapy and bio-feed back am generalised anxiety disorder. *Journal of Projective Psychology & Mental Health* 1999;6:69-77.



(332) Hinton DE, Pman T, Tran M, Safren, S.A. et al. CBT for Vietnamese refugees with treatment-resistant PTSD and panic attacks: A pilot study. *Journal of Traumatic Stress* 2004;17:429-433.

(333) Derogatis LR. SCL-90-R: Administration, scoring, and procedures manual. . 1977.

(334) Olsen LR, Mortensen EL, Bech P. Symptom Checklist (SCL-90, SCL-90-R og SCL-92). In: Elsas P, Ivanouuw J, Mortensen EL, Poulsen S, Rosenbaum B, editors. *Assessmentmetoder: Håndbog for psykologer og psykiatere*. København: Dansk Psykologisk Forlag; 2006.

(335) Rosenthal R. *Meta-analytic procedures for social research*. Beverly Hills: Sage; 1984.

## Appendiks A – Litteratursøgning

Litteratursøgningen er foretaget af Psykiatrisk Forskningsbibliotek i foråret 2006.

Der er foretaget systematisk litteratursøgning i følgende databaser: PubMed, Embase, Cochrane Library og for de fleste emner kombineret med søgning i PsycInfo og Cinahl.

Ved litteratursøgning er der anvendt følgende søgeord: "Anxiety Disorders"[MeSH] OR "Adjustment Disorders"[MeSH] kombineret med specifikke søgeord fra de forskellige undergrupper.

Herudover er medtaget litteratur, som projektgruppens medlemmer har haft kendskab til i kraft af deres professionelle virke samt litteratur identificeret via den fremfundne litteraturs referencelister.

Flere af søgningerne har taget udgangspunkt i NICE-rapporterne på området (se appendiks E),

De enkelte søgestrategier er bevaret, så søgningen kan gentages ved opdatering af referenceprogrammet.

## Appendiks B – Bilagsmateriale

**Tabel til kapitel 6:**

		Agorafobi Panikangst	Socialfobi	GAD	OCD	PTSD
BZ	NICE	Clo (Panic) Ia	-	BZ: Ia		
	SBU	Alp, Clo (Panic) : 1	Clo 3	Alp, Dia, Lor: 1		
TCA	NICE	Cli, Imi: Ia			Clo: Ia	Ami: Ib
	SBU	Panic 1 Imi, Clo Agorafobi: 2			Clo: 1	
SSRI	NICE	Cit, Flu, Flv, Par, Ser <sup>29</sup> (panic): Ia	-	Par: Ia	Cit, Flu, Flv, Par, Ser: Ia	Par: Ib
	SBU	Par, Ser (panic):1 Cit (panic): 3 Par, Ser (Agorafobi): 2	Esc, Flv, Par, Ser: 1	Par: 1 Ser, Esc: 2	Ser, Par, Flu, Flv: 1 Cit: 2	Ser, Par, Flu: 1
Andre nyere AD	NICE		-	Ven: Ia		Phe: Ib
	SBU	Moc (panic): 3	Ven: 1 Moc: 2	Ven: 1		
Andre	NICE		-	Bus: Ia		
	SBU			Bus: 3		
Variae	NICE			Hyd: Ib	Que, Ris: 2	Mir: Ib
	SBU			Hyd: 2		

Alp: alprox Ami: amitriptylin Bus: buspiron, BZ: benzodiazepiner Cit: citalopram	Clo: clonazepam Cli: clomipramin Dia: diazepam Esc: escitalopram, Flu: fluoxetin	Flv. fluvoxamin Hyd: hydroxizin Imi: imipramin Lor: lorazepam Mir: mirtazapin	Moc: moclobemid Par: paroxetin Phe: fenelzin Que: quetiapin Risp: risperidon	Ser: sertralin Ven: venlafaxin
--	--	---	--	-----------------------------------

<sup>29</sup> Alfabetisk listet

## Tabeller til kapitel 8

**Tabel 8.1. Metaanalyser og systematiske oversigter fra år 2000 og frem vedrørende forholdet mellem medicin og kognitiv adfærdsterapi ved angsttilstande**

Metaanalyse/systematisk oversigt	Oversigtstype - Antal inkluderede studier (N)	Hovedresultater	Metodisk kvalitet (++ eller +) og kommentar
<b>Panikangst/agorafobi</b>			
CPG Team for Panic and Agoraphobia (112)	Guideline Metaanalyse – N=58* + 43* fra tidligere metaanalyse (Gould et al., 1995)	KAT >Med* KAT mere holdbar virkning end Med*	+ Analyser af metoderne hver for sig
Nadiga (310)	Oversigt over langtidsvirkning (N=3)	Utilfredsstillende dokumentation for langtidsvirkning af KAT 2 af 3 studier fandt moderat bedre virkning af KAT end af Med	+ Meget snævre inklusionskriterier
NICE-ANX (4)	Guideline Oversigt baseret på metaanalyser* (N=4) + enkeltstudier (N=5)	KAT og Med begge virksomme* Mere holdbar virkning af KAT*	+ Lidt uklar søgning og udvalg af studier
SBU (7)	Teknologivurdering Oversigt med tabel – N=7 (eksponering) + 11 (kognitiv adfærdsterapi)	KAT og Med begge virksomme Kun Eks virksom over for agorafobi Mere holdbar virkning af KAT Komb > KAT eller Med (akutvirkning)	++
Mitte (115)	Metaanalyse – N= 24	KAT=Med (N=11) Komb>KAT (N=20) (akutvirkning)	+ Brede inklusionskriterier for KAT (jf. appendiks xx)
Furukawa (203)			

Metaanalyse/systematisk oversigt	Oversigtstype - Antal inkluderede studier (N)	Hovedresultater	Metodisk kvalitet (++ eller +) og kommentar
	Metaanalyse (Cochrane Review Manager) – N=21	KAT>/=Komb v. followup (N=8) Komb>Med=Psykotterapi (akutvirkning) Psykotterapi=Komb>Med ved followup	++ Omhandler kombination af antidepressiva og psykotterapi (ikke kun KAT)
<b>OCD</b>			
Eddy (142)	Metaanalyse – N=15* (KAT) + 32* (Med) + 3 (Komb)	KAT=Med (SRI)*	+ Analyser af metoderne hver for sig
SBU (7)	Teknologivurdering Oversigt med tabel – N=8	Komb>/(?)Med (SRI) Komb=(?)Eks	++ Få studier
NICE (6)	Guideline Metaanalyse (Cochrane Review Manager) – N=5	Eks >/=Med (Clo) (N=2) Komb>Eks (N=5) Komb>Med (N=1)	++ Nogle konklusioner baseret på meget få studier
<b>Socialfobi</b>			
Federoff & Taylor (125)	Metaanalyse – N=108*	BZD=SSRI>KAT* KAT øget fremgang i followup-perioden* Ingen analyse af followup-data for medicin pga. få studier	+ Åbne studier uden kvalitetskontrol
Rodebaugh (126)	Oversigt baseret på metaanalyser (N=4*) + enkeltstudier (N=4)	KAT=Med Mere holdbar virkning af KAT	+
SBU (7)	Teknologivurdering	Komb=KAT=Med	++

Metaanalyse/systematisk oversigt	Oversigtstype - Antal inkluderede studier (N)	Hovedresultater	Metodisk kvalitet (++ eller +) og kommentar
	Oversigt med tabel – N=10		
<b>GAD</b>			
NICE (4)	Guideline Oversigt baseret på metaanalyser (N=1*) + enkeltstudier (N=1)	KAT og Med begge virksomme* Mere holdbar virkning af KAT *	+
SBU (7)	Teknologivurdering Oversigt med tabeller*	KAT og Med begge virksomme* Bedst dokumentation for Med*	++
Mitte (137)	Metaanalyse – N=65*	KAT og Med begge virksomme* KAT=Med (N=6)	+ Brede inklusions-kriterier for KAT (jf. appendiks xx)
<b>PTSD</b>			
SBU (7)	Teknologivurdering Oversigt med tabeller*	Eks og Med (SSRI) begge virksomme* Ingen sammenlignende undersøgelser af Med og KAT	++
NICE ((5)	Guideline Metaanalyse (Cochrane Review Manager)* N=37*	Klinisk betydningsfuld virkning i forhold til ventelistekontrol (N=14)* Ikke klinisk betydningsfuld virkning af medicinsk behandling i forhold til placebokontrol (N=23)*	++
SBU (7)	Teknologivurdering Oversigt med tabeller*	Eksponering virksom* Ingen dokumentation for virkning af Med*	++

*Tabellnoter: \*: angiver opgørelser af metoderne særskilt, konklusionerne baseres således her på sammenligninger på tværs af undersøgelser; KAT=kognitiv adfærdsterapi; Med=medicin; SRI: Serotonin Reuptake Inhibitor; SSRI: Specific Serotonin Reuptake Inhibitor; Clo: Clomipramin; BZD: Benzodiazepiner; Komb: Kombinationsbehandling med såvel medicin som kognitiv adfærdsterapi; Eks: Eksponering.*

**Tabel 8.2 Undersøgelser af adfærdsterapi og medicin ved agorafobi**

Undersøgelse og population	Grupper	Antal/ frafald	Varighed	Resultat	% bedrede		Metodisk kvalitet (++, + eller -) og Kommentar
					Efter	Follow-up	
1. De Beur (1995; 1999) (176,311) 96 pt. (antal kvinder ikke oplyst) med moderat eller alvorlig agorafobi	1. Fluv (150 mg) + Eks (6 ses.) 2. Pla + Eks (6 ses.) 3. Ånd (6 ses.) + Eks (6 ses.) 4. Eks (12 ses.)	1: 24/5 2: 24/5 3: 27/7 4: 21/3	12 uger Followup efter 2 år	<i>Efter:</i> Fluv + Eks > Eks = Pla + Eks = Ånd + Eks <i>Follow-up:</i> Ingen forskelle*			+ Grupperne uden medicin indhenter medicingruppen ved followup 77% fik yderligere behandling i followup-perioden, færrest konsultationer i medicingruppen
2. Johnston (1995). (181) 108 kvinder med agorafobi	1. Clo (<= 300mg) 2. EksG (16 sessioner) + Pla 3. Clo + EksG 4. Pla	1: 26/10 2: 27/10 3: 28/16 4: 27/12	28 uger EksG efter 8 uger med Clo eller Pla	Clo + EksG = Clo = EksG > Pla*			- Komplekst design med uklar rapportering Stort frafald og kun completeranalyser
3. Marks (1983) (182); Cohen (1984) (184) 72 pt. (84% kvinder) med kronisk agorafobi (frafald: 27)	1. Imi (<= 200mg) + Eks (6 ses.) + e 2. Imi + Afsp (6 ses.) + e 3. Eks + Pla + e 4. Afsp + Pla + e	1: 12* 2: 11* 1: 10* 2: 12*	28 uger Followup over 1 år + efter to år	Gr. 1 og 3 (samlet) > Gr. 2 og 4 * (opgjort ud fra ændringer over et år) <i>Followup efter to år:</i> Ingen forskelle	Gr. 1 + 2 (samlet): 87* <sup>a</sup>	1 år: 76* <sup>a</sup>	- Komplekst design med lav teststyrke og stort frafald (39%)
4. Marks (1993) (187) 154 pt. (81% kvinder) med mindst moderat agorafobi Multicenterundersøgelse	1. Eks (6 ses.)+ Alp (6-10 mg) 2. Alp + Afsp (6 ses.) 3. Pla + Eks 4. Afsp. + Pla	1: 40/6 2: 37/3 3: 38/8 4: 39/8	8 uger (Alp nedtrap-pet uge 8-16) Follow-up: 35 uger	<i>Efter:</i> Eks + Alp = Eks + Pla = Alp + Afsp > Afsp + Pla <i>Followup:</i> Eks + Pla > Eks + Alp = Alp + Afsp = Afsp + Pla	1: 71 <sup>b</sup> 2: 51 <sup>b</sup> 3: 71 <sup>b</sup> 4: 25 <sup>b</sup>	37 <sup>b</sup> 29 <sup>b</sup> 63 <sup>b</sup> 18 <sup>b</sup>	++ Stort tilbagefald (50%) i Eks + Alp-gruppen, efter medicinaftrapning Stabile resultater med eksponering med placebo (12% tilbagefald)
5. Mavissakalian (1983) (183) 49 agorafobiske pt. (85% kvinder)	1. Imi (<=200 mg) + e 2. EksG (12 sessioner) 3. Imi + EksG 4. Pla + PsyPla	1: 14/? 2: 12/? 3: 12/? 4: 11/?	12 uger	Imi + EksG = Imi + e = eksG > Pla + PsyPla			- Uklar rapportering Alle behandlingsgrupper eksponerede i tilsvarende grad
6. Mavissakalian (1986a; b) (177,185) 77 pt. (84% kvinder) med svær agorafobi (frafald: 15 pt.)	1. Imi (>=200 mg) + eG 2. Imi + EksG (12 sessioner) 3. EksG + Pla 4. Pla + eG	1: 17* 2: 14* 3: 17* 4: 14*	12 uge Follow-up: 2år	<i>Efter:</i> = Imi + Eks = Imi + e > Eks + Pla = Pla + e <i>Followup:</i> Ingen forskelle	1: 47* <sup>c</sup> 2: 57* <sup>c</sup> 3: 30* <sup>c</sup> 4: 28* <sup>c</sup>	35* <sup>c</sup> 43* <sup>c</sup> 35* <sup>c</sup> 36* <sup>c</sup>	+ Medicin øgede virkning på kort, men ikke på langt sigt Terapeutadministreret eksponering ikke bedre effekt end instruktion i eksponering (samme terapeuttidforbrug)



Undersøgelse og population	Grupper	Antal/ frafald	Varighed	Resultat	% bedre		Metodisk kvalitet (++, + eller -) og Kommentar
					Efter	Follow-up	
7. Telch (1985) (178) 37 pt. pt. (92% kvinder) med svær agorafobi	1. Imi (<= 300 mg) + -e (8 uger, derefter e) 2. Imi + Eks (9 ses.) 3. Pla + Eks	1: 12/2 2: 13/3 3: 12/3	26 uger (-e i 8 uger)	Imi + Eks > Imi + -e > Pla + Eks*			+ Bedst resultat af kombinationsbehandling
	1. Eks (8 sessioner) + Pla 2. Eks + Diaz (5-15 mg)	1: 45/13 2: 46/23	12 uger Followup: 1 år efter start	<i>Efter:</i> Eks+Pla = Eks+Diaz* <i>Followup:</i> Eks+Pla = Eks + Diaz*	1: 2:	63%* <sup>b</sup> 63%* <sup>b</sup>	+ Ingen effekt af lavdosis benzodiazepin Flere meget bedre og ingen forværrede i eksponeringsterapi uden medicin (18% forværrede med Diaz) ved followup
8. Wardle (1994) (186) 91 kroniske, svært agorafobiske pt. (83% kvinder)	1. EksG (10 sessioner) + Pla 2. EksG + Imi (<= 300 mg)	1. 35/10 2. 41/12	26 uger	EksG + Imi > EksG + Pla	1: 86* <sup>b</sup> 2: 64* <sup>b</sup>		+  +
9. Zitrin (1980) (179) 76 kvinder med agorafobi	1. ST (26 sessioner) + Imi (<= 300 mg.) 2. AT (26 sessioner) + Imi	1: 30/6 2: 23/5	26 uger Followup: 2 år	<i>Efter:</i> AT + Imi = ST + Imi > At + Pla* <i>Followup:</i> Ingen forskelle*	1: 84* <sup>b</sup> 2: 76* <sup>b</sup> 3: 65* <sup>b</sup>		Ingen forskel mellem støttende terapi og adfærdsterapi sammen med medicin Klassisk adfærdsterapi med vægt på systematisk desensibilisering, dvs. eksponering på fantasiplanet
10. Zitrin (1983) (180); Klein (1983) (312) 218 fobiske pt., heraf 77 (70% kvinder) med agorafobi	3. AT + Pla	3: 24/3					

Tallene er opgjort i forhold til antal pt., som påbegyndte behandlingen ("intention-to-treat"-analyse), bortset fra sådanne, som er markeret med \*, hvor opgørelsen vedrører patienter, som fuldførte behandlingen ("completer"-analyse). <sup>a</sup>: Global patientbedømmelse; <sup>b</sup>: "Very much" eller "much improved" på Clinical Global Impression Scale (Guy, 1976); <sup>c</sup>: Global bedømmelse på 5-punktsskala nogenlunde svarende til <sup>b</sup>.

Medicinforkortelser: Fluv: fluvoxamin; Imi: imipramin; Alp: Alprazolam; Diaz: Diazepam.

Forkortelser for andre interventioner: Eks: terapeutadministreret eksponering; EksG eksponering i gruppe; e: instruktion om selveksponering; eG: instruktion om selveksponering i gruppe; Afsp: afspændingstræning; Pla: placebopille; Ånd: åndedrætstræning; -e: instruktion om ikke at eksponere; AT: adfærdsterapi.

**Tabel 8.3. Undersøgelser af kognitiv adfærdsterapi og medicin ved panikangst**

Undersøgelse og population	Grupper	Antal/ frafald	Varighed	Resultat	% panikfrie/bedrede		Metodisk kvalitet (++, + eller -) og Kommentar
					Efter	Followup	
1. Ataoglu (2000) (313) 40 pt. (44% kvinder) med højest mild agorafobi	1. Alp (<=6mg) 2. KAT (8 sessioner)	1: 20/4 2: 20/2	16 uger	KAT = Alp*	1: 61*/ - 2: 63*/ -		- Tyrkisk undersøgelse
2. Azhar (2000) (188) 66 pt. (antal kvinder ikke oplyst)	1. Fluv (<=200mg) 2. KAT (9 sessioner= 3. Fluv + KAT	1: 22/5 2: 22/5 3: 22/5	9 uger	Fluv + KAT = KAT > Fluv			- Uklar rapportering Undersøgelse i Malaysia
3. Bakker (1999) (192) 131 pt. (64% kvinder), 51% med mindst moderat agorafobi	1. Par (20-60mg) 2. Clo (50-150mg) 3. KAT (12 sessioner) 4. Pla	1: 32/4 2: 32/3 3: 35/9 4: 32/2	12 uger	Par = Clo > KAT = Pla	1: 65/ - 2: 53/ - 3: 40/ - 4: 34/ -		+
4. Barlow (2000) (195) 326 ambulante pt. (63% kvinder) med højest mild agorafobi Multicenterundersøgelse.	1. Imi (200-300mg) 2. KAT (11 + 6 ses.) 3. KAT + Imi 4. KAT + Pla 5. Pla	1: 83/32 2: 77/21 3: 65/18 4: 63/18 5: 24/10	12 uger + 6 mdr.s ved-ligeholdelse Followup: 1 år	<i>Efter:</i> KAT + Imi = KAT + Pla > KAT = Imi > Pla <i>Followup:</i> KAT + Pla = KAT > KAT + Imi = Pla*	1: - /48 <sup>a</sup> - /20 <sup>a</sup> 2: - /54 <sup>a</sup> - /33 <sup>a</sup> 3: - /64 <sup>a</sup> - /26 <sup>a</sup> 4: - /62 <sup>a</sup> - /41 <sup>a</sup> 5: - /38 <sup>a</sup> - /13 <sup>a</sup>		++ Kombinationsbehandling med KAT og medicin havde dårligere followupvirkning end KAT (+/- placebo)
5. Berger (2004) (202) 100 pt. (66% kvinder) (23 faldt fra inden 6 session)	1. Par (<= 60mg) 2. Par + GKAT-Int (20 sessioner)	1: 38* 2: 35*	24 uger	Par = Par + GKAT-Int	1. - /93* <sup>a</sup> 2. - /86* <sup>a</sup>		- Ingen tilvæksteffekt af omfattende gruppeterapi i forhold til medicinsk behandling
6. Black (1993) (193) 75 pt. (71% kvinder), 73% med mild-moderat og 9% med svær agorafobi	1. Fluv (<= 300mg) 2. KAT (8 sessioner) 3. Pla	1: 25/4 2: 25/9 3: 25/7	8 uger	Fluv > KAT = Pla	1: 61/76 <sup>a</sup> 2: 32/32 <sup>a</sup> 3: 20/28 <sup>a</sup>		+ Forkortet version af Clarks behandlingsprotokol
7. Clark (1994) (189)	1. Imi (<= 300mg)	1: 20*	12 uger	<i>Efter:</i> KAT > Imi =	1: 55/40* <sup>b</sup> 60/45* <sup>b</sup>		+

Undersøgelse og population	Grupper	Antal/ frafald	Varighed	Resultat	% panikfrie/bedrede		Metodisk kvalitet (++, + eller -) og Kommentar
					Efter	Followup	
64 pt. (78% kvinder) med højest moderat agorafobi (33 % moderat agorafobi) (frafald: 4 pt.)	2. KAT (12 ses) 3. Afsp (12 ses.)	2: 20* 3: 20*	(Imi 9 mdr.) Followup: 1 år	Afsp <i>Followup:</i> KAT > Imi = Afsp	2: 90/80* <sup>b</sup> 3: 50/25* <sup>b</sup>	85/70* <sup>b</sup> 47/32* <sup>b</sup>	KAT forestået af to velrenommerede eksperter (Paul Salkovskis og Ann Hackmann)
8. Cottraux (1995) (200) 77 ambulante pt. Multicenterstudie	1. KAT (16 ses.) + Pla 2. KAT + Bus (<= 60 mg)	1: 40/13 2: 37/16	16 uger Followup: 1 år	<i>Efter:</i> KAT + Bus = KAT + Pla <i>Followup:</i> KAT + Bus = KAT + Pla*	1: 71/67* <sup>c</sup> 2: 74/74* <sup>c</sup>	68/68* <sup>c</sup> 75/44* <sup>c</sup>	+ <i>Ingen tilvæksteffekt af medicin i forhold til KAT</i>
9. Dannon (2004) (196) 57 pt.* (51% kvinder), 31 uden agorafobi	1. GKAT (8 sessioner) 2. Par (<= 40 mg)	1: 24/1 2: 33/6	12 uger	GKAT = Par	1: 97/ - 2: 81/ -		+ 8 pt. randomiseret til GKAT udeladt pga. manglende behandlingskapacitet
10. Klosko (1990) (190) 69 pt. (61% kvinder), 91% med ingen eller kun mild agorafobi	1. Alp (6-10mg) 2. KAT (15 sessioner) 3. Pla 4. VL	1: 17/1 2: 18/3 3: 18/7 4: 18/3	15 uger	KAT > Pla = VL Alp = Pla = VL	1: 47/47 <sup>b</sup> 2: 72/61 <sup>b</sup> 3: 22/28 <sup>b</sup> 4: 27/19 <sup>b</sup>		+
11. Loersch (1999) (191) 55 pt. (75% kvinder) med mindst moderat agorafobi	1. Moc (600mg) 2. KAT (8 sesioner) + Moc 3. KAT + Pla 4. Pla	1: 16/7 2: 14/3 3: 14/1 4: 11/2	10 uger Followup: 6 mdr.	<i>Efter:</i> KAT + Pla = KAT + Moc > Pla = Moc <i>Followup:</i> Ingen forskelle*	1: 27/31 <sup>a</sup> 2: 54/79 <sup>a</sup> 3: 62/86 <sup>a</sup> 4: 27/36 <sup>a</sup>	-/78* <sup>c</sup> -/100* <sup>c</sup> -/82* <sup>c</sup> -/88* <sup>c</sup>	+ Ingen akutvirkning af moclobomid, men tendenser til bedre virkning af kombinationsbehandling ved followup* 70% modtog behandling i followup- perioden
12. Oehrberg (1995) (201) 120 pt. (76% kvinder) , 65% med moderat eller svær agorafobi	1. Pla + KAT (12 sessioner) 2. Par (<= 60 mg) + KAT	1: 60/8 2: 60/5	12 uger	KAT + Par > KAT + Pla	1: - /40 <sup>a</sup> 2: - /71 <sup>a</sup>		- Den kognitive terapi helt utilstrækkeligt beskrevet ("standardiseret" med henvisning til en almen lærebog)
13 Sharp (1996) (199) 190 pt. (78% kvinder) i almen praksis	1. Fluv (150 mg) 2. KAT (12 sessioner) 3. Fluv + KAT	1: 36/7 2: 43/13 3: 38/9	12 uger Followup: 6 mdr.	<i>Efter:</i> Fluv + KAT = KAT + Pla = KAT = Fluv > Pla *	1: 69/83* <sup>a</sup> 2: 70/93* <sup>a</sup> 3: 83/88* <sup>a</sup>	- /38* <sup>a</sup> - /50* <sup>a</sup> - /62* <sup>a</sup>	+ Kun en psykoterapeut Mere stabil virkning af KAT end af

Undersøgelse og population	Grupper	Antal/ frafald	Varighed	Resultat	% panikfrie/bedrede		Metodisk kvalitet (++, + eller -) og Kommentar
					Efter	Followup	
14. Spinhoven (1996) (198) 60 pt. (57% kvinder), 51 pt. med agorafobi	4. KAT + Pla 5. Pla	4: 36/3 5: 37/9	6 uger + 6 ugers baseline	<i>Followup:</i> Fluv + KAT = KAT > Fluv = Pla *	4: 76/88* <sup>a</sup>	- /55* <sup>a</sup>	medicin alene
	1. Traz (<= 100mg) 2. PmanagG (6 sessioner) 3. Traz + Pmanag	1: 20/4 2: 20/0 3: 20/4		Traz + PmanagG = Traz = PmanagG Beskedne før-efter effektstørrelser	5: 61/46* <sup>a</sup>	- /29* <sup>a</sup>	- Kortvarig behandlingsperiode Hverken trazodon eller panic management er dokumenteret virksomme behandlingsformer

Tallene er opgjort i forhold til antal pt., som påbegyndte behandlingen ("intention-to-treat"-analyse), bortset fra sådanne, som er markeret med \*, hvor opgørelsen vedrører patienter, som fuldførte behandlingen ("completer"-analyse).

a: <sup>a</sup>: Global klinisk bedømmelse på CGI/Clinical Global Impression Scale (Guy, 1976); b: "hight end status", dvs. panikfrie + global klinisk bedømmelse af kun lettere angst); c: 50%'s symptomreduction.

Medicinforkortelser: Par: Paroxatin; Clo: Clomipramin; Imi: Imipramin; Fluv: Fluvoxamin; Alp: Aprazolam; Moc: Moclobemid; Traz: Trazodon.

Forkortelser for andre interventioner: KAT: Kognitiv adfærdsterapi; Pla: Placebopille; GKAT-Int: Gruppebehandling med en kombinaiton af kognitiv adfærdsterapi og interpersonel terapi; Afsp: Afspændingstræning; Pmanag: Panic Management i gruppe (hypeventilering, åndedrætstræning, afspænding, distraktion og positive indre monologer).

**Tabel 8.4 Undersøgelser af kognitiv adfærdsterapi og medicin ved socialfobi**

Undersøgelse og population	Grupper	Antal/ frafald	Varighed	Resultat	% bedre		Metodisk kvalitet (++, + eller -) og Kommentar
					Efter	Follow-up	
1. Blomhoff (2001) (216); Haug (2003) (131). 387 pt. (60% kvinder) med generaliseret socialfobi behandlet i almen lægepraksis (frafald til effektvurdering: 29 + 18 til followup)	1. Ser (50-100 mg) 2. Ser + Eks (8x20 min instruktion af lægen) 3. Eks + Pla 4. Pla	1: 88 2: 87 3: 91 4: 88	24 uger Followup 1 år efter inklusion	<i>Efter:</i> Ser = Ser + Eks > pla; Eks + Pla >= Pla <i>Followup:</i> Tendens til øget bedring i gr. 3 (Eks + Pla) og til forværring i gr. 1 og 2 (sertralin)	1: 40 <sup>a</sup> 2: 46 <sup>a</sup> 3: 33 <sup>a</sup> 4: 24 <sup>a</sup>		+ Øget virkning af Eksponering (+ Pla) i opfølgingsperioden Ingen effekt af sertralin ved followup
	2. Clark (2003) (214) 60 pt. (52% kvinder) med generaliseret social fobi	1. KAT (16 + 3 sessioner) 2. Flu (40-60 mg) + e 3. Pla + e	1: 20/0 2: 20/3 3: 20/3	16 uger Followup 1 år	<i>Efter:</i> KAT > Flu + e = Pla + e <i>Followup:</i> KAT > Flu + e		

Undersøgelse og population	Grupper	Antal/ frafald	Varighed	Resultat	% bedre Efter      Follow-up	Metodisk kvalitet (++, + eller -) og Kommentar
3. Davidson (2004) (217) 295 pt. (47% kvinder) med generaliseret socialfobi	1. Flu (40-60 mg) 2. GKAT (14 sessioner) 3. Flu + GKAT 4. GKAT + Pla 5. Pla	1: 57/18 2: 60/12 3: 59/17 4: 59/13 5: 60/24	14 uger	Flu + GKAT = GKAT = Flu = GKAT + Pla > Pla	1: 51 <sup>a</sup> 2: 52 <sup>a</sup> 3: 54 <sup>a</sup> 4: 51 <sup>a</sup> 5: 32 <sup>a</sup>	andre undersøgelser Stor effekt af KAT (ukontrolleret d = 2,14; 2,53 ved followup)  ++ Ingen gevinst af kombinationsbehandling
4. Gelernter (1991) (218) 65 pt. (63% kvinder), 26% med generaliseret socialfobi	1. GKAT (12 sessioner) 2. Phen (<= 90 mg) + e 3. Alp (<= 6,3 mg) + e 4. Pla + e	1. 20/3 2. 15/2 3. 15/1 4. 15/0	12 uger Followup: 2 mdr	Phen + e >= Alp + e = GKAT = Pla + e*		- KAT-grupper på 10 mod anbefalet 6-7
5. Heimberg (1998) (129); Liebowitz (1999) (220) 133 pt. (50% kvinder) med socialfobi	1. GKAT (12 sessioner) 2. Phen (60-75 mg) 3. Pla 4. PsyPla (uspecifik gruppeterapi)	1: 36/8 2: 31/5 3: 33/6 4: 33/7	12 uger Followup 1 år Phen i 6 mdr GKAT 6 ekstra sessioner	Efter: Phen = GKAT > Pla = PsyPla Followup: GKAT > Phen (recidiv blandt completers)	1: 58 <sup>a</sup> Recidiv: 17% 2: 65 <sup>a</sup> Recidiv: 50% 3: 33 <sup>a</sup> 4: 27 <sup>a</sup>	++ Bedre akutvirkning af phenelzin på nogle, sekundære effektmål Mere holdbar virkning af GKAT
6. Otto (2000) (219) 45 pt. (40% kvinder) med socialfobi	1. Clon (<= 2 mg) 2. GKAT(12 sessioner)	1: 25/10 2: 20/5	12 uger	Clon = GKAT	1. 20 <sup>a</sup> 2. 25 <sup>a</sup>	- Randomisering ikke beskrevet
7. Oosterban (2001) (215) 82 patienter (41% kvinder) med socialfobi	1. KAT (12 sessioner) 2. Moc (300-600 mg) 3. Pla	1: 28/4 2: 27/3 3: 27/8	15 uger Followup efter 2 mdr (uden behandling) og efter 15 mdr	Efter: KAT > Moc 2 mdr: KAT > Moc = Pla 15 mdr. KAT = Moc = Pla	1: 76 <sup>a1*</sup> 2 mdr      15 mdr 85 <sup>a1*</sup> 85 <sup>a1*</sup> 2: 23 <sup>a1*</sup> 12 <sup>a1*</sup> 58 <sup>a1*</sup> 3: 23 <sup>a1*</sup> 17 <sup>a1*</sup> 48 <sup>a1*</sup>	+ Ingen effekt af moclobemid 76% modtog yderligere behandling i den 15 mdrs. followup-periode

Tabelnoter: Alle effektopgørelser vedrører intention-to-treat data undtagen hvor mærket med \*.

<sup>a</sup>: Global klinisk bedømmelse på CGI/Clinical Global Impression Scale (Guy, 1976); <sup>1</sup>: Tallene er aflæst fra figur.

Medicinforkortelser: Ser: Sertralin; Flu: Fluoxetin; Phen: Phenelzin; Clon: Clonazepam; Moc: Moclobemid

Forkortelser for andre interventioner: Eks: Eksponeringsterapi; Pla: Medicinsk placebo; KAT: Kognitiv adfærdsterapi; e: Instruktion i selveksponering; GKAT: Gruppe kognitiv adfærdsterapi; PsyPla: Psykologisk placebo

**Tabel 8.5 Undersøgelser af kognitiv adfærdsterapi og medicin ved obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD)**

Undersøgelse og population	Behandling	Antal/ frafald	Varighed	Resultat	% bedrede/ % symptomreduktion		Metodisk kvalitet ( ++, + eller - ) og Kommentar
					Efter	Followup	
1. Cottreaux (1990; 1993) (225,230) 60 pt. (47% kvinder) med OCD i gennemsnitligt 13 år	1. Fluv (300 mg) 2. Fluv + Eks (<=25 ses.) 3. Eks + Pla	1: 20/7 2: 20/4 3: 20/5	24 uger Followup: 48 uger og 18 mdr	<i>Efter:</i> Fluv + Eks >= Fluv = Eks + Pla <i>Followup (48 uger og 18 mdr):</i> Ingen forskelle	1: 54 <sup>a</sup> /42 <sup>b</sup> 2: 69 <sup>a</sup> /46 <sup>b</sup> 3: 40 <sup>a</sup> /25 <sup>b</sup>	48 uger: 45 <sup>a</sup> /42 <sup>b</sup> 64 <sup>a</sup> /45 <sup>b</sup> 60 <sup>a</sup> /35 <sup>b</sup>	+
2. Foa (1992) (227) 48 pt med OCD i gennemsnitligt 9 år (fracald: 10)	1. Imi (<= 250 mg) + Eks (15 ses.) + AT (12 ses.) 2. Pla + Eks + AT	1: 19* 2: 19*	22 uger Followup: 2 år	Ingen forskelle –	1: - /73 <sup>b</sup> 2: - /84 <sup>b</sup>	- /64 <sup>b</sup> - /57 <sup>b</sup>	+
3. Foa (2005) (128); Simpson al. (2004) (231) 149 pt. (39% kvinder) med OCD i gennemsnitligt 16 år Multicenterstudie	1. Clo (<= 250 mg) 2. Eks (15 + 8 ses.) 3. Clo + Eks 4. Pla	1: 47/20 2: 37/16 3: 33/14 4: 32/12	12 uger Followup: 12 uger	<i>Efter:</i> Eks + Clo = Eks > Clo > Pla <sup>§</sup> <i>Followup:</i> Lavere recidiv i gr. 2 + 3 (12%) end i gr. 1 (45%) <sup>§</sup>	1: 42 <sup>c</sup> /31 <sup>b§</sup> 2: 62 <sup>c</sup> /55 <sup>b§</sup> 3: 70 <sup>c</sup> /55 <sup>b§</sup> 4: 08 <sup>c</sup> /11 <sup>b§</sup>		+
4. Hohagen (1998) (226) 60 indlagte pt. (59% kvinder) med OCD i gennemsnitligt 12 år Multicenterstudie	1. Fluv (250-300 mg) + KAT (intensiv i 9 uger) 2. Pla + KAT	1: 30/1 2: 30/1	9 uger	Fluv + KAT > Pla + KAT	1: 88 <sup>d</sup> /56 <sup>b</sup> 2: 60 <sup>d</sup> /44 <sup>b</sup>		+
	1. Clo (<= 225 mg) + Eks (30	1: 10*	10 uger	<i>Efter:</i> Clo (gr. 1 og 2) > Pla	1: - /80 <sup>b</sup>	(62 uger, gr. 1 og 2): - /81 <sup>b</sup>	9 pt. ("outliers") udeladt af analysens Specielt bedre virkning af supplerende medicin ved samtidig

Undersøgelse og population	Behandling	Antal/ frafald	Varighed	Resultat	% bedrede/ % symptomreduktion Efter Followup	Metodisk kvalitet ( ++, + eller -) og Kommentar
5. Marks (1980) (228); Mawson (1982) (232); O'Sullivan (1991) (145) 50 pt. (73% kvinder) med OCD i gennemsnitligt 12 år (frafald: 10)	ses.) 2. Clo + Afsp (15 ses.) + Eks (15 ses) 3. Pla + Eks (30 ses.) 4. Pla + Afsp (15 ses.) + Eks (15 ses.)	2: 10* 3: 10* 4: 10*	(Clo i 36 uger) Follow- up: 62 uger, 2 og 6 år	(gr. 3 og 4)	2: -/77 <sup>b</sup> (62 uger, gr. 3 og 4): 3: -/70 <sup>b</sup> -/63 <sup>b</sup> 4: -/46 <sup>b</sup>	svær depression + Komplekst design Betydeligt tilbagefald ved medicinstop Eksposering resulterede i stabil effekt medens medicin ikke påvirkede resultatet på længere sigt
6. Marks (1988) (224); Kasvikis (1988) (233) 55 pt. (45% kvinder) med OCD i gennemsnitligt 12 år (frafald: 6)	1. Clo (<= 200 mg) + e 2. Clo + -e (til uge 17) 3. Clo + e + Eks (<= 15 ses.) 4. Pla + e + Eks	1: 12* 2: 12* 3: 13* 4: 12*	27 uger Follow- up: 52 uger og 2 år	Efter: Selveksponering (e) bedre end ingen eksponering (-e) Eks = e	1: (52 uger): 91%/- 2: 33%/- 3: 73%/- 4: 80%/-	- Alle grupper skiftede over til eksponering Minimal og midlertidig virkning af clomipramin (ingen forskel ved uge 52)
7. Van Balkom (1998) (229); Van Oppen (2005) (146) 117 pt. med OCD i gennemsnitlig 12 år.	1. KAT (16 ses.) 2. Eks (16 ses.) 3. Fluv (<= 300 mg) + KAT (10 ses.) 4. Fluv + Eks (10 ses.) 5. VL	1: 25/6 2: 22/3 3: 24/10 4: 28/10 5: 18/2	16 uger (VL kun 8 uger) Followup: 5 år	Efter: Alle behandlingsgrupper bedre end ventelistegruppen (VL) (8 uger) Ellers ingen forskelle Followup: Ingen forskelle; mindst medicinforbrug i KAT-gruppen	1: -/47 <sup>b</sup> 2: -/32 <sup>b</sup> 3: -/43 <sup>b</sup> 4: -/49 <sup>b</sup> 5: -/01 <sup>b</sup> (8 uger)	+ Ingen gevinst af kombinationsbehandling 35% fik antidepressiv medicin og 63% psykoterapi i followupperioden

Alle opgørelser er for patienter, som fuldførte, bortset fra tallene markeret med §; \*: antal pt. som fuldførte.

Medicinforkortelser: Fluv: Fluvoxamin; Imi: Imipramin; Clo: Clomipramin

Forkortelser ved anden intervention: AT: Adfærdsterapi; Eks: Eksposering (terapeutadministreret); Pla: Placebopille; e: Selvadministreret eksponering; -e: instruktion om ikke at eksponere; Afsp: Afspændingstræning; KAT: Kognitiv terapi; VL: Ventelistekontrol

a: Mindst 30% symptomnedgang (observatørbedømmelse); b: procentuel symptomreduktion på mål for obsessiv-kompulsiv symptomatologi (observatørbedømmelse), typisk på YBOCS; c: Global klinisk bedømmelse på CGI/Clinical Global Impression Scale (Guy, 1976); d: Mindst 35% symptomnedgang (observatørbedømmelse); e: Global klinikervurdering.

## Appendiks C – Ekskluderede undersøgelser vedr. psykoterapi og medicin

### Panikangst/agorafobi

Undersøgelse	Begrundelse for udelukkelse
Broocks (1998) (314) **	Ikke KAT (aerobisk træning)
Chambless (1982) (315)	N<10
Cox (1988)* (316)	Sammenligner imipramin i høj og lav dosis sammen med eksponering
Echeburua (1993) (317) **	N<10
Fahy (1992) (318) §	Sammenligner to medicintyper (clomipramin og lofepramin) sammen med adfærdsterapi
Fava (1997) (319) §	Overkrydsningsdesign med N<10 pr. behandlingsbetingelse
Lipsedge (1973) (320) **	Publicering før 1980
Oei (1997) (321) **	Naturalistisk undersøgelse, ikke randomiseret
Sheehan (1980) (322) §	Omhandler forskellige medicintyper (imipramin eller phenelzin) sammen med støttende psykoterapi
Stein (2000) (323) ** §	Antal terapisesioner < 6 (2 sessioner)
Tyrer (1988) * (324)	Blandet patientgruppe; grupper med N<10 for agorafobi

### OCD

Undersøgelse	Begrundelse for udelukkelse
O'Connor (1999) (325) *	N<10
Rufer (2005) (326)	Opfølgning fra kun et af centrene i undersøgelsen (Hohagen, 1998)
Nakatani (2005) (327)	N<10

### Socialfobi

Undersøgelse	Begrundelse for udelukkelse
Furmark (2002) (328) *	N<10

### GAD

Undersøgelse	Begrundelse for udelukkelse
Biswas (1995) (329) **	N<10
Kohli (2000) (330) **	Ikke KAT (psykologisk afspænding)
Sarkar (1999) ** (331)	Ikke KAT (biofeedback)

### PTSD

Undersøgelse	Begrundelse for udelukkelse
Hinton (2004) (332)	N<10

\*: Indgår i SBU (2005); \*\*: Indgår i Mitte (2005a;b); §: Indgår i Furukawa (2006)



## Appendiks D – Præsentation af rapporter fra NICE og SBU

### **The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)**

NICE er en uafhængig organisation der har til opgave at udvikle nationale retningslinjer for sundhedsfremmende og sygdomsforebyggende foranstaltninger indenfor det britiske sundhedssystem.

Strukturelt er organisationen inddelt i centre og direktorater. Centrene er ansvarlige for rådgivning og direktoraterne yder overordnet støtte til centrene, foruden at de er ansvarlige for det samlede samarbejde.

Der ydes rådgivning til sundhedsfremme, medicinsk teknologivurdering og udarbejdelse af kliniske guidelines vedrørende den bedste behandling og pleje af patienter med specifikke sygdomme og tilstande i sundhedsvæsenet. Formålet er at standardisere sygdomsbehandlingen så uacceptable variationer reduceres og sikre at sundhedsydelse er patientcentrerede.

Retningslinjerne udarbejdes af uafhængige arbejdsgrupper der består af specialister inden for sundhedssektoren. De er baseret på den bedst tilgængelige evidens relateret til specifikke spørgsmål. Der anvendes systematiske metoder til at identificere og evaluere litteraturen. Hvor evidens mangler indarbejdes anbefalinger baseret på konsensus beslutninger blandt medlemmerne af arbejdsgruppen som udvikler den specifikke guideline. De skal opfattes som en hjælp til det professionelle personale i deres daglige arbejde og ikke som en erstatning for deres viden, erfaring og kliniske skøn.

De kliniske guidelines som er anvendt i dette referenceprogram omhandler Obsessiv-kompulsiv tilstande (OCD) (guideline nummer 31) og posttraumatisk belastningsreaktion (PTSD) (guideline nr. 26). De er udviklet af en arbejdsgruppe bestående af patienter med OCD/PTSD og professionelle indenfor psykiatri, psykologi, sygepleje, socialrådgivning samt praktiserende læger. Arbejdsgruppen har fået teknisk bistand og rådgivning fra NICE. I arbejdsprocessen følger man de generelle videnskabelige principper for udvikling af guidelines; dvs. udarbejdelse af kliniske spørgsmål, systematisk litteratursøgning, udvælgelse og kritisk læsning af litteraturen med brug af checklister, samt sammenfatning af evidensen til anbefalinger. Et uafhængigt ekspertpanel validerer den endelige guideline inden offentliggørelsen.

### **Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU)**

SBU er en uafhængig statslig myndighed som kritisk undersøger de metoder som anvendes til at afdække og behandle sygdom i det svenske sundhedssystem ud fra et samlet medicinsk, økonomisk, etisk og socialt perspektiv. Man beskriver hvilke metoder som sammenlagt giver størst gavn og mindst skade, og peger på hvordan man bedst kan anvende sundhedsvæsenets ressourcer. Desuden identificerer SBU også metoder som anvendes men som ikke gør nytte, som ikke er undersøgt eller som ikke er omkostningseffektive. Formålet er at fremkomme med et upartisk og videnskabeligt baseret beslutningsgrundlag.

SBU rapportererne henvender sig til alle som tager beslutninger om hvilken behandling og pleje der skal udføres. Både i det direkte arbejde med patienter og i arbejdet med at organisere og planlægge sygdomsbehandlingen.

Til udarbejdelse af rapporter rekrutteres en tværvidenskabelig arbejdsgruppe bestående af førende svenske og/eller udenlandske eksperter med solid forankring såvel klinisk som forskningsmæssigt. Arbejdsgruppen foretager en systematisk litteratursøgning, kvalitetsvurdering og sammenfatning af forskningsresultater fra hele verden. Manuskriptet bliver bedømt af eksterne eksperter indenfor emneområdet og SBU's faglige råd. Hver rapport efterfølges af en sammenfatning og konklusioner som SBU's styrelse og råd er ansvarlig for. I dette referenceprogram er der anvendt SBU rapporten om Behandling av ångestsyndrom. Projektgruppen har bestået af professionelle inden for voksenpsykiatri, børne- og ungdomspsykiatri, psykofarmakologi, psykoterapi, almen medicin, psykologi og samfundsøkonomi.

### **SBU's krav til evidensgradering:**

#### *Evidensstyrke 1 – stærkt videnskabeligt grundlag*

Konklusionen støttes af mindst to studier med høj bevisværdi eller en god systematisk oversigt.

#### *Evidensstyrke 2 – moderat stærkt videnskabeligt grundlag*

Konklusionen støttes af et studium med høj bevisværdi og mindst to studier med middelhøj bevisværdi.

#### *Evidensstyrke 3 – begrænset videnskabeligt grundlag*

Konklusionen støttes af mindst to studier med middelhøj bevisværd.

#### *Utilstrækkeligt videnskabeligt grundlag*

Ingen konklusioner kan drages, da der savnes studier, som opfylder kravene til bevisværdi.

#### *Modstridende videnskabeligt grundlag*

Ingen konklusion kan drages, da der findes studier, som har samme bevisværdi, men hvis resultater er modstridende.

Graderingen forudsætter, at studierne peger i samme retning. Ved mindre afvigelser kan evidensgraden sænkes. Et meget stort og veludført randomiseret, kontrolleret studium udført på et stort antal centre kan erstatte to mindre studier.

## Appendiks E – Præsentation af anvendte værktøjer til litteraturvurdering

Vurdering af litteraturens kvalitet er således søgt gennemført på baggrund af den metode, der er beskrevet på SfR's hjemmeside: [www.sst.dk/sfr](http://www.sst.dk/sfr).

For at øge konsistensen af vurderingsprocessen anvendes checklister ved læsningen. SfR har baseret checklisterne på Method for Evaluating Research and Guideline Evidence's (MERGE), checklister udviklet af New South Wales Department of Health.

Checklisterne har løbende undergået yderligere evaluering og tilpasning, for at imødekomme SfR's krav til en balance mellem stringente metoder og praktisk anvendelighed.

Checklisternes hovedpunkter er:

- Artikkens interne gyldighed (validitet)
- Overordnet bedømmelse af studiet (resultaternes generaliserbarhed)
- Beskrivelse af studiet
- Generelle kommentarer og konklusion.

Checklisterne er givet på samme hjemmeside;

[http://www.sst.dk/Planlaegning\\_og\\_behandling/SfR/Vejledning.aspx?lang=da](http://www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/SfR/Vejledning.aspx?lang=da)

Til vurdering af kliniske vejledninger, herunder NICE-rapporter samt den svenske SBU rapport, er det såkaldte AGREE-instrument anvendt. AGREE er forkortelsen for Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation. Instrumentet og den tilhørende træningsmanual er begge oversat til dansk og findes ligeledes på Sundhedsstyrelsens hjemmeside:

[http://www.sst.dk/upload/agree\\_sep01.pdf](http://www.sst.dk/upload/agree_sep01.pdf)

Hensigten med AGREE-instrumentet er at opstille en ramme for bedømmelse af kvaliteten af kliniske vejledninger og referenceprogrammer for klinisk praksis.

Ved kvaliteten af kliniske vejledninger forstås tillid til, at eventuelle modsætninger i udviklingen af den kliniske vejledning er blevet drøftet fyldestgørende, og at anbefalingerne er valideret både internt og eksternt, samt at den er anvendelig i praksis. Denne proces omfatter, at der tages hensyn til fordele, ulemper og udgifter forbundet med anbefalingerne samt de praktiske aspekter afledt heraf. Bedømmelsen omfatter derfor vurdering af de metoder, der er anvendt til udvikling af den kliniske vejledning, indholdet af de endelige anbefalinger samt de faktorer, der er forbundet med deres anvendelse.

AGREE-instrumentet omhandler **både** kvaliteten af afrapporteringen **og** kvaliteten af visse aspekter af anbefalingerne. Det muliggør en vurdering af de kliniske vejledningers validitet, dvs. sandsynligheden for, at de vil opnå det tiltænkte udkomme. Det vurderer ikke kliniske vejledningernes indflydelse på resultatet af patientbehandlingen.

De fleste af de kriterier, der omfattes af AGREE-instrumentet, er baseret på teoretiske antagelser og ikke på empirisk evidens. De er udviklet gennem diskussioner blandt forskere fra forskellige lande, som alle har omfattende erfaring og viden om kliniske vejledninger. AGREE-instrumentet skal således opfattes som udtryk for den aktuelle viden på området.