



SUNDHEDSSTYRELSEN

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



Kontaktperson

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67

Sponsorer / Finansiering

Sundhedsstyrelsen

Ansvarsfraskrivelse

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske anbefalinger er systematisk udarbejdede udsagn med inddragelse af relevant sagkundskab. Nationale kliniske anbefalinger bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer. De nationale kliniske anbefalinger offentligt tilgængelige, således at borgere og patienter også kan orientere sig i retningslinjerne.

Nationale kliniske anbefalinger klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge anbefalingerne. De nationale kliniske anbefalinger er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode, som ikke er anbefalet være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation. Sundhedspersoner skal generelt inddrage patienten, når de vælger behandling.

ISBN elektronisk udgave:

Indhold

Centrale budskaber	4
1. Læsevejledning	6
2. Indledning	9
3. Anbefaling for kortvarig farmakologisk behandling af angst- og urosymptomer	10
4. Baggrund	40
5. Eksempler på patientcases.....	41
6. Implementering.....	44
7. Monitorering	45
8. Opdatering og videre forskning	46
9. Beskrivelse af anvendt metode.....	47
10. Fokuserede spørgsmål	48
11. Søgebeskrivelse.....	51
12. Evidensvurderinger.....	52
13. Arbejds- og referencegruppe	53
14. Begreber og forkortelser	55
15. Referencer	57
Referencer	61

Centrale budskaber

1. Læsevejledning

2. Indledning

3. Anbefaling for kortvarig farmakologisk behandling af angst- og urosymptomer

 Svag anbefaling

Overvej benzodiazepin, lavdosis quetiapin eller pregabalin frem for andre lægemidler til kortvarig symptomlindring (højst 4 uger) af nyopståede angst- og urosymptomer hos ikke-hospitalsindlagte voksne, hvor non-farmakologisk behandling alene ikke vil være effektiv, mulig eller relevant.

Remark:

Benzodiazepiner bør som udgangspunkt foretrækkes frem for quetiapin eller pregabalin, da de er godkendt til brug ved angst- og urotilstande hvorimod quetiapin og pregabalin ikke er godkendt. Behandling med pregabalin og quetiapin til angst- og urosymptomer er "off label". Patienten skal her informeres om, at behandlingen er uden for godkendt indikation, og at indikationen derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen.

Har et af lægemidlerne tidligere været givet med en gavnlig virkning, kan det overvejes at anvende dette frem for et af de øvrige lægemidler.

Patienter i et aktuelt alkohol- eller stofmisbrug bør ikke tilbydes behandling med benzodiazepiner og pregabalin. Patienter i behandling med benzodiazepiner kan udvikle tolerans og der er risiko for misbrug og afhængighed af både benzodiazepiner og pregabalin. Sundhedsstyrelsens vejledning om afhængighedsskabende medicin skal følges.

Benzodiazepiner med kort halveringstid (fx oxazepam) bør foretrækkes frem for øvrige benzodiazepiner.

Følgende dosering bør anvendes, idet der ikke nødvendigvis er behov for optrapning. Lavere dosering bør gives til ældre.

- Oxazepam 7,5-15 mg 1 - 3 gange daglig. Der startes med laveste mulige dosering og trappes op efter vurdering af effekt og bivirkninger.
- Lavdosis quetiapin omfatter dosering op til og med 150 mg quetiapin dagligt, fordelt på 25 - 50 mg 3 gange daglig. Der startes med 25 mg daglig og trappes op efter vurdering af effekt og bivirkninger.
- Pregabalin 150 - 600 mg daglig. Der startes med 150 mg daglig fordelt på 2 - 3 doser og trappes op efter vurdering af effekt og bivirkninger. Dosis kan efter 7 dage øges til 300 mg daglig, efter yderligere 7 dage til 450 mg daglig og efter yderligere 7 dage til maksimalt 600 mg dagligt.

Ved anvendelse af quetiapin bør QTc kontrolleres med EKG før start.

Forsigtighed tilrådes ved bilkørsel under behandling med benzodiazepiner, quetiapin og pregabalin.

Ved anvendelse til skrøbelige ældre, bør der udvises ekstra forsigtighed og anvendes lavere dosering og tæt opfølgning, idet der er øget risiko for alvorlige hændelser, herunder risiko for fald.

4. Baggrund

5. Eksempler på patientcases

6. Implementering

7. Monitorering

8. Opdatering og videre forskning

9. Beskrivelse af anvendt metode

10. Fokuserede spørgsmål

11. Søgebeskrivelse

12. Evidensvurderinger

13. Arbejds- og referencegruppe

14. Begreber og forkortelser

15. Referencer

1. Læsevejledning

Læsevejledning

Anbefalingerne er udarbejdet efter GRADE-metoden (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). GRADE er et internationalt brugt systematisk og transparent system til at vurdere tiltroen til evidens og udarbejde kliniske anbefalinger.

Anbefalingstyper

Anbefalingen har en retning og en styrke. Anbefalingen er i udgangspunktet for eller imod en given intervention eller diagnostisk test. Styrken af anbefalingen kan være stærk eller svag. Vurdering af anbefalingens retning og styrke giver på den måde mulighed for fire typer af anbefalinger: stærk for, svag for, svag imod eller stærk imod. Retning og styrke afhænger i udgangspunktet af balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger, patientværdier og præferencer samt tiltroen til evidensen. Tiltroen til evidensen afhænger af tiltro til de estimerede effekter for de kritiske udfald.

Stærk anbefaling

Der gives en stærk anbefaling for, når der er stor tiltro til, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne i forhold til alternativet.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

Høj eller moderat tiltro til evidensen

Stor tiltro til, at interventionen gavner og/eller har færre skadevirkninger

Patientpræferencer er velkendte og ensartede til fordel for interventionen

Implikationer:

Langt de fleste patienter vil ønske interventionen frem for alternativet og kun få vil afstå

Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen frem for alternativet

Svag anbefaling

Der gives en svag anbefaling for interventionen frem for alternativet, når det vurderes, at fordelene er større end ulemperne, men forskellen er lille og/eller tiltroen til evidensen er lav eller meget lav. Denne anbefaling anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

Lav eller meget lav tiltro til evidensen.

Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Patientpræferencer er ukendte eller vurderes at variere væsentligt.

Implikationer:

De fleste patienter vil ønske interventionen, men en del vil afstå

Klinikeren vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Svag anbefaling mod

Der gives en svag anbefaling imod interventionen frem for alternativet, når det vurderes, at ulemperne er større end fordelene, men forskellen er lille og/eller tiltroen til evidensen er lav eller meget lav. Denne anbefaling anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

Lav eller meget lav tiltro til evidensen.

Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Skadevirkningerne vurderes at være større end den gavnlige effekt.

Patientpræferencer er ukendte eller vurderes at variere væsentlig.

Implikationer:

De fleste patienter vil afstå fra interventionen, men en del vil ønske den.

Klinikeren vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Stærk anbefaling mod

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er stor tiltro til, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene i forhold til alternativet.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

Høj eller moderat tiltro til evidensen

Stor tiltro til at interventionen ikke gavner, eller at den gavnlige effekt er lille

Stor tiltro til at interventionen har betydelige skadevirkninger

Patientpræferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

Implikationer:

De fleste patienter vil afstå fra interventionen og kun få vil ønske den

Klinikeren vil meget sjældent tilbyde interventionen frem for alternativet.

Grundlaget for anbefalingen

Grundlaget for anbefalingen er præsenteret i forskningsdokumentationen, nøgleinformation og rationale for anbefalingen.

Forskningsdokumentation:

I forskningsdokumentationen præsenteres en sammenfatning af den tilgrundliggende evidens. Ligeledes præsenteres en evidensprofil med de samlede effektestimater, tiltroen til estimerne samt referencer til studierne.

Tiltroen til estimerne inddeles i fire niveauer:

Høj: Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt

Moderat: Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er

en mulighed for, at den er væsentligt anderledes

Lav: Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

Meget lav: Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

Nøgleinformationer

Her gives en fyldestgørende beskrivelse af balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger, den overordnede tiltro til evidensen, patientværdier og præferencer, ressourcer, lighed i sundhed, accept af intervention samt gennemførlighed.

Rationale

Rationalet beskriver, hvordan de ovenstående elementer blev vægtet i forhold til hinanden og resulterede i den aktuelle anbefalings retning og styrke.

Adaption

Hvis anbefalingen er adapteret fra en anden retningslinje, findes her en beskrivelse af eventuelle ændringer.

Referencer:

En samlet referenceliste for anbefalingen.

Videre læsning

For en hurtig og informativ introduktion til GRADE anbefales følgende artikel G.Goldet, J.Howick. Understanding GRADE: an introduction. Journal of Evidence-Based Medicine 6 (2013) 50-54. Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org>.

Desuden henvises der til Sundhedsstyrelsens [metodehåndbog](#) for en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af de Nationale Kliniske Retningslinjer.

God læselyst.

2. Indledning

Formål

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

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

Målet med denne nationale kliniske anbefaling er at understøtte en ensartet kvalitet i sundhedsvæsenet i forbindelse med kortvarig anvendelse af beroligende lægemidler til symptomlindring af angst- og urosymptomer hos ikke-hospitalsindlagte patienter med behov for farmakologisk behandling.

Afgrænsning af patientgruppe

Patientgruppen som undersøges i den kliniske anbefaling er voksne med nyopståede angst- og urosymptomer med behov for farmakologisk behandling med hurtigt indsættende effekt, hvor det farmakologiske behandlingsbehov forventes at være kortvarigt (maksimalt 4 uger). Det kan være patienter i krise, sorg eller anden belastning som følge af sygdom, død, ulykke eller anden omvæltning i tilværelsen, der eksempelvis opfylder kriterierne for akut belastningsreaktion eller tilpasningsreaktion, og som præsenterer sig med angst- og urosymptomer. Det kan både være patienter uden forudgående kendt psykiatrisk lidelse, men også patienter med let til moderat depression eller angst. Med farmakologisk behandlingsbehov menes angst- og urosymptomer, som påvirker patienten i en sådan grad, at non-farmakologisk behandling alene, efter lægens kliniske vurdering af patientens funktionsniveau eller forpinthed, ikke vil være effektiv, mulig eller relevant. Det skal derfor være afklaret, at der er indikation for behandling med et beroligende lægemiddel, hvilket forudsætter at non-farmakologisk behandling er forsøgt eller overvejet. Såfremt der er en psykiatrisk komorbiditet, er det en forudsætning, at grundlidelsen behandles i henhold til gældende retningslinjer, og at behandlingen af grundlidelsen er optimeret. Tillæg af kortvarig behandling med beroligende lægemiddel til patienter med kendt psykisk lidelse er således kun omfattet, hvis patienten har behov for kortvarig behandling med hurtigt indsættende beroligende effekt, og såfremt angst- og urosymptomerne vurderes at være af mere forbigående karakter. Patienter i et udredningsforløb er også omfattet.

Denne retningslinje omhandler således ikke patienter, som er indlagt på hospital eller har behov for indlæggelse i relation til psykiatriske symptomer eller psykiske lidelser. Patienter med samtidig svær psykisk lidelse, ældre med demens, patienter med delirium og adfærdsforstyrrelser, og patienter med et forventet farmakologisk behandlingsbehov over 4 uger er heller ikke omfattet af retningslinjen.

Målgruppe/brugere

Denne anbefaling henvender sig til primært til læger og sundhedspersonale involveret i behandling af ikke-hospitalsindlagte patienter med angst- og urosymptomer, primært i almen praksis men også i andre behandlingstilbud. Sekundært henvender retningslinjen sig til patienter og pårørende eller andre, der ønsker viden på området.

Emneafgrænsning

Den nationale kliniske anbefaling indeholder handlingsanvisninger for udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger ('punktnedslag i patientforløbet'). Problemstillingerne er prioriteret af den faglige arbejdsgruppe som de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensen. Den nationale kliniske anbefaling beskæftiger sig således med udvalgte dele af behandlingsindsatser. De anvendte effektmål er udvalgt på forhånd af arbejdsgruppen.

Patientperspektivet

I denne nationale kliniske anbefaling er patientperspektivet repræsenteret ved, at anbefalingen har været i bred, offentlig høring, hvor der har været mulighed for at afgive høringssvar til udkastet til den færdige anbefaling. Udvalgte organisationer og foreninger har været opfordret til at afgive høringssvar, herunder Danske Patienter, Ældresagen, Sind, Psykiatrifonden og Psykiatriliancen.

Patientperspektivet er også repræsenteret ved udpegning af en repræsentant fra Ældresagen til arbejdsgruppen. Repræsentanten deltog i arbejdsgruppen til og med 3. arbejdsgruppemøde.

3. Anbefaling for kortvarig farmakologisk behandling af angst- og urosymptomer

Voksne patienter med tilpasnings- og belastningsreaktioner og øvrige nervøse- og stress-relaterede lidelser præsenterer sig hyppigt i almen praksis. Det kan eksempelvis være patienter i krise, sorg eller anden belastning som følge af fx sygdom, død, ulykke eller anden omvæltning i tilværelsen. Patienterne kan præsentere sig med relativt hurtigt opståede angst- og urosymptomer, som kan være pinefulde og funktionshæmmende. Som udgangspunkt skal man til de patienter overveje non-farmakologisk behandling frem for brug af beroligende lægemidler, men i nogle tilfælde kan patienten være så forpint af deres tilstand, at non-farmakologisk behandling alene ikke vil være effektiv, mulig eller relevant. Det kan derfor, efter en klinisk vurdering, være nødvendigt at tilbyde et beroligende lægemiddel til patienter med angst- og urosymptomer med henblik på hurtig symptomlindring.

En del patienter med tilpasnings- og belastningsreaktioner behandles med antipsykotiske lægemidler (Højlund 2021). Mens et fokus på begrænsning i brug af benzodiazepiner gennem mange år har ført til et stort fald i antal patienter i behandling med benzodiazepiner, viser tal fra Sundhedsdatastyrelsen en samtidig stigning i forbruget af andre beroligende lægemidler, som fx det antipsykotiske lægemiddel quetiapin i lav dosis og sederende antihistaminer.

Arbejdsgruppen ønskede at få afklaret de gavnlige og skadelige virkninger ved udvalgte beroligende lægemidler med henblik på at få belyst, hvilket beroligende lægemiddel, der er mest hensigtsmæssigt at bruge til kortvarig behandling af angst- og urosymptomer hos ikke-hospitalsindlagte patienter uden svære psykiske lidelser, hvor der er behov for hurtigt indsættende effekt. Det forudsættes, at non-farmakologisk behandling enten er afprøvet og ikke fundet tilstrækkelig effektiv eller ikke skønnes at være tilstrækkelig eller gennemførlig. Derfor undersøges non-farmakologisk behandling ikke. De lægemidler arbejdsgruppen på forhånd ønskede belyst var benzodiazepiner, lav-dosis antipsykotika med sederende virkning (fx quetiapin op til højst 150 mg dagligt), sederende antidepressiva (mirtazapin, mianserin), sederende antihistaminer (fx phenegan), melatonin og z-stoffer (fx zopiclone, zolpidem).

Svag anbefaling

Overvej benzodiazepin, lavdosis quetiapin eller pregabalin frem for andre lægemidler til kortvarig symptomlindring (højst 4 uger) af nyopståede angst- og urosymptomer hos ikke-hospitalsindlagte voksne, hvor non-farmakologisk behandling alene ikke vil være effektiv, mulig eller relevant.

Benzodiazepiner bør som udgangspunkt foretrækkes frem for quetiapin eller pregabalin, da de er godkendt til brug ved angst- og urotilstande hvorimod quetiapin og pregabalin ikke er godkendt. Behandling med pregabalin og quetiapin til angst- og urosymptomer er "off label". Patienten skal her informeres om, at behandlingen er uden for godkendt indikation, og at indikationen derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen.

Har et af lægemidlerne tidligere været givet med en gavnlig virkning, kan det overvejes at anvende dette frem for et af de øvrige lægemidler.

Patienter i et aktuelt alkohol- eller stofmisbrug bør ikke tilbydes behandling med benzodiazepiner og pregabalin. Patienter i behandling med benzodiazepiner kan udvikle tolerans og der er risiko for misbrug og afhængighed af både benzodiazepiner og pregabalin. Sundhedsstyrelsens vejledning om afhængighedsskabende medicin skal følges.

Benzodiazepiner med kort halveringstid (fx oxazepam) bør foretrækkes frem for øvrige benzodiazepiner.

Følgende dosering bør anvendes, idet der ikke nødvendigvis er behov for optrapning. Lavere dosering bør gives til ældre.

- Oxazepam 7,5-15 mg 1 - 3 gange daglig. Der startes med laveste mulige dosering og trappes op efter vurdering af effekt og bivirkninger.
- Lavdosis quetiapin omfatter dosering op til og med 150 mg quetiapin dagligt, fordelt på 25 - 50 mg 3 gange daglig. Der startes med 25 mg daglig og trappes op efter vurdering af effekt og bivirkninger.
- Pregabalin 150 - 600 mg daglig. Der startes med 150 mg daglig fordelt på 2 - 3 doser og trappes op efter vurdering af effekt og bivirkninger. Dosis kan efter 7 dage øges til 300 mg daglig, efter yderligere 7 dage til 450 mg daglig og efter yderligere 7 dage til maksimalt 600 mg dagligt.

Ved anvendelse af quetiapin bør QTc kontrolleres med EKG før start.

Forsigtighed tilrådes ved bilkørsel under behandling med benzodiazepiner, quetiapin og pregabalin.

Ved anvendelse til skrøbelige ældre, bør der udvises ekstra forsigtighed og anvendes lavere dosering og tæt opfølgning, idet der er øget risiko for alvorlige hændelser, herunder risiko for fald.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der blev ikke fundet studier, der undersøgte hele målgruppen bestående af patienter med angst- og urosymptomer som defineret i det fokuserede spørgsmål. Det er på baggrund af seks randomiserede forsøg hos patienter med tilpasningsreaktion, som blev vurderet til at udgøre en del af målgruppen, uklart om kortvarig behandling med beroligende lægemidler medfører flere gavnlige virkninger end ingen behandling eller om der er forskel mellem beroligende lægemidler. Derfor valgte arbejdsgruppen at supplere evidensgrundlaget med evidens, der belyser effekten af kortvarig behandling med beroligende lægemidler blandt patienter med diagnosticerede angstlidelser, herunder social angst, generaliseret angst og panikangst, i form af en systematisk oversigt med parvise metaanalyser og en netværksmetaanalyse.

Netværksmetaanalysen viste, at der muligvis er en klinisk relevant effekt af kortvarig behandling med benzodiazepin, quetiapin og pregabalin på det kritiske outcome angstsymptomer efter en uges behandling sammenlignet med ingen behandling, mens det for lægemidlerne hydroxyzin, mianserin og agomelatonin er usikkert, om der er effekt af kortvarig behandling. Effekten af kortvarig behandling med z-stoffer som arbejdsgruppen også ønskede undersøgt, var ikke belyst. Netværksmetaanalysen viste ingen sikre forskelle i behandlingseffekt på angstsymptomer mellem benzodiazepin, quetiapin og pregabalin.

De parvise metaanalyser viste, at det er usikkert om kortvarig behandling med benzodiazepin, quetiapin eller pregabalin medfører øget risiko for alvorlige hændelser sammenlignet med ingen behandling eller om der er forskelle mellem lægemidlerne imellem. Outcomet er dårligt belyst.

Det er ligeledes usikkert, om der er en effekt af kortvarig behandling med benzodiazepin, quetiapin og pregabalin på funktionsniveauet, fx i relation til arbejde, familieliv og socialt. Outcomet er dårligt belyst for benzodiazepiner og ikke belyst for quetiapin og pregabalin.

De parvise metaanalyser viste, at kortvarig behandling med benzodiazepin, quetiapin og pregabalin muligvis øger risikoen for abstinenssymptomer. Arbejdsgruppen bemærker, at det er en klinisk erfaring og af produktresuméet fremgår, at psykisk og fysisk afhængighed forekommer ved brug af benzodiazepiner. Af produktresuméet for quetiapin fremgår, at afhængighed, misbrug og ophørssymptomer forekommer og for pregabalin fremgår at afhængighed forekommer.

De parvise metaanalyser viste, at kortvarig behandling med benzodiazepin, quetiapin og pregabalin muligvis øger risikoen for træthed i dagtiden. Arbejdsgruppen bemærker, at det er en klinisk erfaring, at quetiapin behandling kan give træthed og at det af produktresuméet fremgår, at døsighed forekommer ved brug af quetiapin.

De parvise metaanalyser viste, at kortvarig behandling med quetiapin og pregabalin muligvis øger risikoen for svimmelhed, mens det er usikkert for kortvarig behandling med benzodiazepin. Arbejdsgruppen bemærker, at det er en klinisk erfaring og af produktresuméet fremgår at svimmelhed kan forekomme ved brug af benzodiazepiner og quetiapin.

De parvise metaanalyser viste, at det er usikkert om kortvarig behandling med quetiapin påvirker risikoen for vægtændring, mens behandling med benzodiazepin muligvis øger risikoen for vægtændringer. Outcomet er ikke belyst for pregabalin. Arbejdsgruppen bemærker, at det er en klinisk erfaring og fremgår af produktresuméet, at behandling med både quetiapin og pregabalin kan give vægtøgning omend arbejdsgruppen finder det er usikkert om dette også vil være tilfældet ved kortvarig brug.

De parvise metaanalyser viste, at det er usikkert om kortvarig behandling med benzodiazepin og pregabalin påvirker risikoen for kardielle bivirkninger. Outcomet er ikke belyst for quetiapin. Arbejdsgruppen bemærker, at det af produktresuméet fremgår, at kardielle bivirkninger forekommer ved både brug af pregabalin og quetiapin.

De parvise metaanalyser viste, at det er usikkert om kortvarig behandling med benzodiazepin og pregabalin påvirker risikoen for ekstrapyramidale bivirkninger. Outcomet er ikke belyst for benzodiazepin og pregabalin. Arbejdsgruppen bemærker, at det af produktresuméet fremgår, at ekstrapyramidale bivirkninger forekommer ved brug af quetiapin og neurologiske bivirkninger forekommer ved brug af pregabalin.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen er samlet set meget lav, idet der generelt er meget lav tiltro til evidensen for de kritiske outcomes.

Tiltroen til evidensen for det kritiske outcome *angstsymptomer* for de indbyrdes sammenligninger mellem benzodiazepin, quetiapin og pregabalin er lav til meget lav pga. alvorlig risiko for bias og alvorlig manglende overførbarehed (indirekte

population).

Tiltroen til evidensen for det kritiske outcome *angstsymptomer* for både benzodiazepin, quetiapin og pregabalin sammenlignet med ingen behandling er lav pga. alvorlig risiko for bias, upræcise effektestimater og alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population).

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlige hændelser* for både benzodiazepiner, quetiapin og pregabalin sammenlignet med ingen behandling er meget lav pga. alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population) og alvorligt upræcist effektestimat.

Tiltroen til evidensen for det kritiske outcome *funktion* er meget lav for benzodiazepin sammenlignet med ingen behandling pga. alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population) og alvorligt upræcist effektestimat, mens det ikke er belyst for quetiapin eller pregabalin.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Det er arbejdsgruppens forventning, at der er varierende patientpræferencer.

Nogle patienter vil måske ønske behandling med et bestemt lægemiddel, hvis det tidligere har haft en gavnlig effekt.

Patienter med søvnbesvær vil muligvis foretrække et benzodiazepin eller quetiapin, da der er klinisk erfaring for at de to præparater har større sederende effekt end pregabalin.

Eftersom der ikke er sikre forskelle på gavnlige virkninger mellem benzodiazepiner, pregabalin og quetiapin, kan forskelle i bivirkningsprofil være afgørende for nogle patienter.

Der er muligvis risiko for vægtøgning ved behandling med quetiapin, hvorfor vejning og metabolisk kontrol bør overvejes afhængig af dosering og behandlingsvarighed.

Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der bør tages EKG før behandling med quetiapin påbegyndes.

Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Det skønnes ikke at behandlingsmulighederne giver anledning til særlige overvejelser i forhold til lighed i sundhed. Præparaterne er udenfor patentbeskyttelse, relativt prisbillige og uden væsentlige prisforskelle.

Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Kortvarig behandling med benzodiazepiner, pregabalin og quetiapin forventes at være en acceptabel intervention for klinikere og patienter.

Benzodiazepiner bør som udgangspunkt foretrækkes frem for quetiapin eller pregabalin, da de er godkendt til brug ved angst- og urosymptomer, hvorimod behandling med quetiapin og pregabalin til angst- og urosymptomer er "off label". Patienten skal i de tilfælde informeres om at behandlingen er uden for godkendt indikation, og at indikationen derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen (ref.Rationel-Farmakoterapi-9-2020).

Brug af benzodiazepiner, quetiapin og pregabalin er forbundet med en trafiksikkerhedsmæssig risiko og midlertidigt kørselsforbud bør udstedes ved behandlingsstart. Dette er nærmere beskrevet i 'Vejledning om helbredskrav til kørekort (ref.STPS vejl.kørekort, 2017).

Feasibility

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Ved påbegyndelse af beroligende lægemidler til kortvarige angst- og urosymptomer kan den første ordination udstrækkes til

højest 4 uger, men med henblik på hensigtsmæssig dosering, bør lægen have kontakt til patienten inden udløbet af de 4 uger og løbende vurdere patientens tilstand samt effekt og bivirkninger. For den skrøbelige ældre er opfølgning indenfor en uge særligt vigtig.

Patienter i et aktuelt alkohol- eller stofmisbrug bør ikke tilbydes behandling med benzodiazepin og pregabalin. Patienter i behandling med benzodiazepin kan udvikle tolerans og der er risiko for misbrug og afhængighed af både benzodiazepiner og pregabalin. Ordination skal ske i henhold til Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler (Sundheds- og Ældreministeriet 2019).

Ved anvendelse af quetiapin skal gældende vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til personer over 18 år med psykiske lidelser som udgangspunkt følges (VEJ nr 9276 af 06/05/2014). QTc bør kontrolleres med EKG før start.

Ved anvendelse af benzodiazepiner, pregabalin eller quetiapin til skrøbelige ældre bør der udvises ekstra forsigtighed, idet der generelt er øget risiko for skadelige virkninger, herunder risiko for fald.

Quetiapin 25 mg forhandles kun i pakninger á 100 stk. En dosisdispenseret ordination er derfor mest hensigtsmæssig. Hvis lægen vurderer at pakningsstørrelse er en barriere for at udskrive en recept, anbefaler Sundhedsstyrelsen at lægen laver en dosisdispenseret ordination (ref. Rationel farmakoterapi 9, 2020). Det er dog arbejdsgruppens erfaring, at dosisdispensering i praksis kan være vanskeligt at gennemføre. Det kan føre til, at klinikere vil være tilbageholdende med at udskrive lægemidlet til korttidsbehandling. Anvendelse af dosisdispensering bør dog så vidt muligt anvendes også på grund af risiko for forgiftning med quetiapin i suicidalt øjemed.

Rationale

Der er ved formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at benzodiazepiner, quetiapin og pregabalin muligvis har en klinisk relevant effekt på angstsymptomer sammenlignet med ingen behandling, mens der for lægemidlerne hydroxyzin, mianserin og agomelatonin ikke er fundet effekt. Der er desuden lagt vægt på, at der ikke er vist sikre forskelle i effekt på angstsymptomer mellem benzodiazepin, quetiapin og pregabalin.

Op imod de gavnlige virkninger af benzodiazepiner quetiapin og pregabalin, er der blevet lagt vægt på, at det er usikkert om kortvarig behandling med benzodiazepin, quetiapin eller pregabalin øger risikoen for alvorlige hændelser. Der er endvidere lagt vægt på, at der er tale om forventet kortvarigt brug, hvorfor potentialet for misbrug og toleransudvikling skønnes at være mindre end ved længere tids brug. En del patienter, der påbegynder behandling med benzodiazepin, pregabalin og quetiapin fortsætter dog i behandling af længere varighed og det kan derfor ikke udelukkes, at kortvarig brug kan medføre øget risiko for misbrug og toleransudvikling på længere sigt.

Når arbejdsgruppen afvejer de gavnlige og skadelige virkninger, vurderes det, at de gavnlige virkninger ved korterevarende behandling med benzodiazepiner, quetiapin eller pregabalin til patienter med nyopståede angst- og/eller urosymptomer, skønt det er usikkert, opvejer de mulige skadelige virkninger, herunder risiko for afhængighed og misbrug.

Tiltroen til evidensen er samlet set meget lav. Samtidig forventes det, at patienterne vil have varierende præferencer i forhold til korterevarende behandling med benzodiazepiner, quetiapin eller pregabalin.

Med baggrund i disse overvejelser gives en svag anbefaling til fordel for at tilbyde korterevarende behandling med benzodiazepiner, quetiapin eller pregabalin fremfor andre beroligende lægemidler til ikke-hospitalsindlagte patienter med nyopståede angst- og/eller urosymptomer, hvor farmakologisk behandling er fundet indiceret.

Fokuseret Spørgsmål

Population:	Voksne med nyopståede angst- og/eller urosymptomer med behov for kortvarig farmakologisk behandling
Intervention:	Farmakologisk behandling
Sammenligning:	Anden- eller ingen farmakologisk behandling

Sammenfatning

Litteratur

Søgningen efter systematiske reviews identificerede i første omgang et systematisk review (O' Donnell et al. 2018) der

undersøgte effekten af farmakologisk behandling hos voksne med tilpasningsreaktion. Fra dette review blev der inkluderet seks randomiserede forsøg (Ansseau 1996, De Vit 1999, De Leo 1989, Nguyen 2006, Razavi 1999, Stein 2015). Tre af de inkluderede forsøg bidrog dog ikke med data (Ravazzi 1999, De Vit 1999 og De Leo 1989). Da evidensen fra de randomiserede forsøg var meget sparsom og kun belyste to af de interventioner (benzodiazepin og mianserin), der var defineret i det fokuserede spørgsmål, blev det besluttet at inkludere indirekte evidens fra randomiserede forsøg, der inkluderede patienter med angstdiagnoser. Søgningen efter systematiske reviews blev derfor gennemgået igen, og der blev identificeret yderligere tre systematiske reviews. De tre reviews omhandlede henholdsvis farmakologisk behandling hos voksne med generaliseret angst (Slee et al. 2019), farmakologisk behandling hos voksne med social angst (Williams et al. 2020) og behandling med antidepressiva og benzodiazepiner hos voksne med panikangst (Bighelli 2016).

Fra det systematiske review af Slee et al. (Slee 2019) blev der inkluderet 10 randomiserede forsøg (EMEA 205 - study 25/Stein 2008b, Feltner 2003, Llorca 2002, Merideth 2012, Michelson 2013, Møller 2001, Pande 2003, Rickles 2005; Rocca 1997, Stein 2008a), publiceret i ni artikler (alle på nær EMEA 205/Stein 2008b) og et upubliceret forsøg (EMEA 205 - study 25 Scientific discussion/Stein 2008b Stein DJ; Baldwin DS; Baldinetti F; Mandel F. Efficacy of pregabalin in depressive symptoms associated with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of 6 studies. Eur Neuropsychopharmacol 2008;18(6):422-30.) Fra reviewet af Williams et al. (Williams 2020) blev der inkluderet fem randomiserede forsøg publiceret i fem artikler (Liebowitz 1992, Van Vliet 1992, Van Vliet 1997, Versiani 1992, Versiani 1997). Endeligt blev der fra reviewet af Bighelli et al. (Bighelli 2016) inkluderet 9 randomiserede forsøg (Albus 1990, Amore 1999, Bakish 1993, den Boer 1988, Kryger 1999, Lepola 1999, Noyes 1996, Schweizer 1993, Taylor 1990) publiceret i 29 artikler (ref til alle artikler vedr. de 9 forsøg, de er merged i Covidence).

Vi foretog en opdaterende litteratursøgning efter primærstudier og fandt fire randomiserede forsøg publiceret i fire artikler (Khan 2011, Li 2013, Song 2017, Stein 2017).

Evidensgrundlaget for besvarelsen af det fokuserede spørgsmål består således af i alt 34 randomiserede forsøg med i alt 7044 inkluderede deltagere. Ud af de 34 forsøg bidrog 31 forsøg med data (ref til alle). Flow charts findes [her](#) (for høringsversionen se bilag på høringsportalen)

Gennemgang af evidensen

Beskrivelse af inkluderede studier

Tabel over studiekarakteristika kan ses [her](#)

Populationerne omfattede patienter med tilpasningsreaktion i seks af de inkluderede studier (Ansseau 1996, De Vit 1999, De Leo 1989, Nguyen 2006, Razavi 1999, Stein 2015), mens populationerne i de øvrige studier var indirekte, idet de bestod af patienter med generaliseret angst i 14 studier (EMEA 205 - study 25/Stein 2008b, Feltner 2003, Llorca 2002, Merideth 2012, Michelson 2013, Møller 2001, Pande 2003, Razavi 1999, Rickles 2005; Rocca 1997, EMEA 205 - study 25/Stein 2008b, Khan 2011, Li 2013, Song 2017, Stein 2017), patienter med social angst i fem studier (Liebowitz 1992, Van Vliet 1992, Van Vliet 1997, Versiani 1992, Versiani 1997) og patienter med panik angst i ni studier (Albus 1990, Amore 1999, Bakish 1993, den Boer 1988, Kryger 1999, Lepola 1999, Noyes 1996, Schweizer 1993, Taylor 1990).

Alle studier inkluderede både mænd og kvinder, bortset fra studiet af Ravazzi et al., der inkluderede en population bestående af kvinder med brystkræft (Ravazzi 1999). I langt hovedparten af studierne var der en overvægt af kvinder. Studierne inkluderede patienter med en gennemsnitsalder mellem 33 og 57 år. Hovedparten af studierne inkluderede udelukkende ambulante patienter (Ansseau 1996, Bakish 1993, De Leo 1989, den Boer 1988, EMEA 205/Stein 2008b, Feltner 2003, Khan 2011, Li 2013, Llorca 2002, Merideth 2012, Møller 2001, Nguyen 2006, Noyes 1996, Pande 2003, Rickles 2005; Rocca 1997, Schweizer 1993, Stein 2015, Stein 2017, Taylor 1990, Van Vliet 1992, Van Vliet 1997). I et studie bestod populationen af både indlagte og ambulante patienter (Albus 1990) i to studier var patienterne indlagte (Lepola 1999, Song 2017) og i otte studier var der ingen oplysninger om indlæggelsesstatus (Amore 1999, De Vit 1999, Kruger 1999, Li 2013, Michelson 2013, Stein 2008, Versiani 1992, Versiani 1997).

I langt de fleste studier var der ingen oplysninger om, hvorvidt angstsymptomerne var nyopståede, og i de studier der havde oplysninger om varighed, havde patienterne haft angstsymptomer i minimum 1 år (Amore 1999, den Boer 1988, Kruger 1999, Lepola 1990, Liebowitz 1992, Noyes 1996, Rocca 1997, Schweizer 1993, Stein 2008a, Stein 2017, Van Vliet 1992, Van Vliet 1997) bortset fra i studiet af Ansseau et al. (Ansseau 1996), hvor patienterne havde haft symptomer i gennemsnitligt to måneder. Ingen af de inkluderede studier havde oplysninger om, hvorvidt non-farmakologisk behandling havde været overvejet eller afprøvet.

I de fleste studier blev patienter med psykotiske lidelser (Albus 1990, Amore 1999, den Boer 1988; Khan 2011, Kruger 1999, Lepola 1990, Liebowitz 1992, Llorca 2002, Merideth 2012, Møller 2001, Noyes 1996, Ravazzi 1999, Rickles 2005, Rocca 1997, Schweizer 1993, Stein 2008, Stein 2015, Stein 2017, Taylor 1990, Van Vliet 1992, Van Vliet 1997, Versiani 1992, Versiani 1997), svære depressioner (Amore 1999, den Boer 1988, de Wit 1999, Feltner 2003, Khan 2011, Lepola 1990, Liebowitz 1992, Llorca 2002, Møller 2001, Nguyen 2006, Noyes 1996, Pande 2003, Ravazzi 1999, Rocca 1997, Schweizer 1993, Song 2017, Stein 2015, Stein 2017, Van Vliet 1992, Van Vliet 1997) og/eller bipolare lidelser (Albus 1990, Kruger 1999, Lepola 1990, Liebowitz 1992, Møller 2001, Noyes 1996, Ravazzi 1999, Rickles 2005, Rocca 1997, Schweizer

1993, Stein 2008, Stein 2015, Stein 2017, Taylor 1990, Van Vliet 1992, Van Vliet 1997, Versiani 1997) ekskluderet, ligesom kendt alkohol- eller stofmisbrug ofte var et eksklusionskriterie (Albus 1990, Amore 1999, de Wit 1999, Feltner 2003, Khan 2011, Kruger 1999, Liebowitz 1992, Llorca 2002, Merideth 2012, Møller 2001, Noyes 1996, Rickels 2005, Rocca 1997, Schweizer 1993, Song 2017, Stein 2008, Stein 2015, Stein 2017, Taylor 1990, Van Vliet 1992, Van Vliet 1997, Versiani 1992, Versiani 1997).

Interventionerne i de inkluderede studier bestod af behandling med: benzodiazepiner (alprazolam, lormetazepam, clorazepate, lorazepam, bromazepam, diazepam og delorazepam) (Albus 1990, Ansseau 1996, De Leo 1989, De Vit 1999, EMEA 205, Feltner 2003, Lepola 2090, Llorca 2002, Michelson 2013, Møller 2001, Nguyen 2006, Noyes 1996, Pande 2003, Ravazzi 1999, Rickels 2005, Rocca 1997, Schweizer 1993; Song 2017, Stein 2015a, Taylor 1990, Versiani 1997), tricykliske antidepressiva (TCA) (imipramine, clomipramine, maprotiline og opipramol (Albus, Amore 1999, Bakish 1993, Den Boer 1988, Kruger 1999, Lepola 2090, Møller 2001, Rocca 1997, Schweizer 1993, Taylor 1990), Mono-Amino-Oxidase hæmmere (Mao) (bifaromine, moclobemide og phenelzine) (Bakish 1993, Kruger 1999, Liebowitz 1992, VanVliet 1992, Versiani 1992), SSRI-præparater (fluoxetine, fluvoxamine, escitalopram og paroxetine) (Amore 1999, Den Boer 1988, Merideth 2012, Rocca 1997), mianserin (Anseau 1996), atypisk antidepressiva (tianepetine) (Anseau 1996), pregabalin (Emea 205, Feltner 2003, Pande 2003, Rickels 2005), quetiapin (Khan 2011, Li 2013, Merideth 2012), anxiolytika (etifoxine og buspirone) (Nguyen 2006, Stein 2015a, VanVliet 1997), betablokkere (atenolol (Liebowitz 1992), anithistaminer (hydroxyzine) (Llorca 2002) og agomelatin (Stein 2008, Stein 2017). Fra to studier blev der inkluderet kontrolarme der ikke var defineret i PICO-spørgsmålet (homøopatiske lægemidler og NK1 receptor-antagonist (Song 2017, Michelson 2013). I 23 af studierne var der inkluderet en kontrolarm der modtog placebo (Albus 1990, De Leo, Emea 205, Feltner 2003, Khan 2011, Li 2013, Liebowitz 1992, Llorca 2002, Merideth 2012, Michelson 2013, Møller 2001, Noyes 1996, Pande 2003, Rickels 2005, Schweizer 1993, Song 2017, Stein 2008, Stein 2017, Taylor 1990, VanVliet 1992, VanVliet 1997, Versiani 1992, Versiani 1997). I et studie blev interventionerne (benzodiazepiner, homøopatiske lægemidler og placebo) givet i tillæg til paroxetine (Song 2017) og i et andet studie blev quetiapin eller placebo givet i tillæg til uspecifiseret SSRI- eller SNRI-præparater (Khan2011).

Studierne havde en varighed på mellem 4 og 24 uger, data vedrørende de to kritiske outcome *angstsymptomer* og *funktion* var i alle de inkluderede studier opgjort på kort sigt (1-4 uger).

19 af de inkluderede studier havde angivet industrifinansiering (Albus 1990, De Vit 1999, Feltner 2003, Kahn, Kruger; Li, Liebowich, Llorca, Merideth, Michelson, Ngyen, Noyes, ravazzi, Rickles, Schweizer 1993, Stein 2015, Stein 2017, Taylor, Anseau), et studie havde ikke angivet industrifinansiering (Song) og 14 studier havde ikke angivet oplysninger om sponsor (resten af de inkluderede studier).

Resultater fra netværksmetaanalyse for det kritiske outcome angstsymptomer

31 studier (alle på nær Ravazzi 1999, De Vit 1999 og De Leo 1989) indgik i netværksmetaanalysen for det kritiske outcome **angstsymptomer** målt på HAM-A, og resultaterne viste, at det er usikkert, om effekten er forskellig mellem pregabalin, quetiapin og benzodiapiner. Tiltroen til evidensen er lav til meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, upræcise effektestimater og alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population).

Resultaterne viste, at benzodiazepin muligvis nedsætter angstsymptomer i væsentlig grad. Den standardiserede gennemsnitlige forskel blev beregnet til -0.58 (95 % CI: -0.77, -0.40). Det ligger over, hvad arbejdsgruppen har vurderet som mindste kliniske relevante forskel på 0.3. Estimatet på 0.58 svarer til en forskel på 3.0 på HAM-A, omregnet ud fra SD på det endelige gennemsnit i kontrolgruppen fra Albus et al. 1990 (SD: 5.02) (Albus 1990). Tiltroen til evidensen var lav på grund af alvorlig risiko for bias og alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population).

Pregabalin nedsætter muligvis angstsymptomer i væsentlig grad. Den standardiserede gennemsnitlige forskel blev beregnet til -0.58 (95 % CI: -0.87, -0.28). Det ligger over, hvad arbejdsgruppen har vurderet som mindste kliniske relevante forskel på 0.3. Estimatet på 0.58 svarer til en forskel på 3 på HAM-A, omregnet ud fra SD på endelige gennemsnit i kontrolgruppen fra Pande et al. 2003 (SD: 5.09) (Pande 2003). Tiltroen til evidensen er lav, på grund af alvorlig risiko for bias og alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population).

Quetiapin nedsætter muligvis angstsymptomer i væsentlig grad. Den standardiserede gennemsnitlige forskel blev beregnet til -0.51 (95 % CI: -0.90, -0.13). Det ligger over, hvad arbejdsgruppen har vurderet som mindste kliniske relevante forskel på 0.3. Estimatet på 0.51 svarer til en forskel på 2.8 på HAM-A, omregnet ud fra SD på endelige gennemsnit i kontrolgruppen fra Merideth et al. 2012 (SD: 5.56) (Merideth 2012). Tiltroen til evidensen er lav på grund af alvorlig risiko for bias og alvorlig manglende overførbarehed.

De øvrige kritiske outcomes blev ikke undersøgt i netværksmetaanalysen, da outcomes var dårligt belyst og det blev vurderet, at en netværksmetaanalyse ikke ville kunne bidrage yderligere.

Tabel 1: Evidensprofil for netværksmetaanalysen for det kritiske ooutome angstsymptomer målt på HAM-A

Sammenligning	Antal direkte studier	Resultater	Tiltro til estimaterne	Sammendrag
Agomelatin vs placebo	2	-0.22 (-0.67; 0.24)	Meget lav ^{1,3,4,5}	Det er usikkert, om kortvarig behandling med agomelatin påvirker angstsymptomer
Benzodiazepin vs placebo	13	-0.58 (-0.77; -0.40)	Lav ^{1,3}	Kortvarig behandling med benzodiazepin nedsætter muligvis angstsymptomer i væsentlig grad
Hydroxin vs placebo	1	-0.30 (-0.87; 0.26)	Meget lav ^{1,3,4,5}	Det er usikkert, om kortvarig behandling med hydroxyzin påvirker angstsymptomer
Mianserin vs placebo	0	-0.45 (-1.17; 0.27)	Meget lav ^{1,3,4,5}	Det er usikkert, om kortvarig behandling med mianserin påvirker angstsymptomer
Pregabalin vs placebo	4	-0.58 (-0.87; -0.28)	Lav ^{1,3}	Kortvarig behandling med pregabalin nedsætter muligvis angstsymptomer i væsentlig grad
Quetiapin vs placebo	3	-0.51 (-0.90; -0.13)	Lav ^{1,3}	Kortvarig behandling med quetiapin nedsætter muligvis angstsymptomer i væsentlig grad
Agomelatin vs benzodiazepin	0	0.37 (-0.12; 0.86)	Meget lav ^{1,3,4,5}	Det er usikkert, om der er forskel mellem kortvarig behandling med agomelatin og benzodiazepin ift. angstsymptomer
Agomelatin vs hydroxin	0	0.09 (-0.64; 0.81)	Meget lav ^{1,3,4}	Det er usikkert, om der er forskel mellem kortvarig behandling med agomelatin og hydroxin ift. angstsymptomer
Agomelatin vs mianserin	0	0.23 (-0.62; 1.09)	Meget lav ^{1,3,4}	Det er usikkert, om der er forskel mellem kortvarig behandling med agomelatin og mianserin ift. angstsymptomer
Agomelatin vs pregabalin	0	0.36 (-0.18; 0.90)	Meget lav ^{1,3,4,5}	Det er usikkert, om der er forskel mellem kortvarig behandling med agomelatin og pregabalin ift. angstsymptomer
Agomelatin vs quetiapin	0	0.30 (-0.30; 0.90)	Meget lav ^{1,3,4,5}	Det er usikkert, om der er forskel mellem kortvarig behandling med agomelatin og quetiapin ift. angstsymptomer
Benzodiazepin vs hydroxin	1	-0.28 (-0.85; 0.28)	Meget lav ^{1,3,4,5}	Det er usikkert, om der er forskel mellem kortvarig behandling med benzodiazepin og hydroxin ift. angstsymptomer
Benzodiazepin vs mianserin	1	-0.14 (-0.84; 0.56)	Meget lav ^{1,3,4}	Det er usikkert, om der er forskel mellem kortvarig behandling med benzodiazepin og mianserin ift. angstsymptomer
Benzodiazepin vs pregabalin	4	-0.01 (-0.30; 0.28)	Lav ^{1,3}	Der er muligvis ingen væsentlige forskelle mellem kortvarig behandling med benzodiazepin og pregabalin ift. angstsymptomer
Benzodiazepin vs quetiapin	0	-0.07 (-0.49; 0.35)	Meget lav ^{1,3,4}	Det er usikkert, om der er forskel mellem kortvarig behandling med benzodiazepin og quetiapin ift. angstsymptomer
Hydroxin vs mianserin	0	0.15 (-0.75; 1.04)	Meget lav ^{1,3,4}	Det er usikkert, om der er forskel mellem kortvarig behandling med hydroxin og mianserin ift. angstsymptomer
Hydroxin vs pregabalin	0	0.28 (-0.35; 0.90)	Meget lav ^{1,3,4}	Det er usikkert, om der er forskel mellem kortvarig behandling med hydroxin og pregabalin ift. angstsymptomer
Hydroxin vs quetiapin	0	0.21 (-0.47; 0.89)	Meget lav ^{1,3,4}	Det er usikkert, om der er forskel mellem kortvarig behandling med hydroxin og quetiapin ift. angstsymptomer
Mianserin vs pregabalin	0	0.13 (-0.63; 0.89)	Meget lav ^{1,3,4}	Det er usikkert, om der er forskel mellem kortvarig behandling med mianserin og pregabalin ift. angstsymptomer
Mianserin vs quetiapin	0	0.06	Meget	Det er usikkert, om der er forskel mellem kortvarig behandling

		(-0.75; 0.88)	lav ^{1,3,4}	med mianserilin og quetiapin ift. angstsymptomer
Pregabalin vs quetiapin	0	-0.06 (-0.54; 0.42)	Meget lav ^{1,3,4}	Det er usikkert, om der er forskel mellem kortvarig behandling med pregabalin og quetiapin ift. angstsymptomer

Årsager til nedgradering: 1) Within-study bias, 2) Reporting bias, 3) Indirectness, 4) Imprecision, 5) Heterogeneity, 6) Incoherence.

Resultater fra parvise metaanalyser

Benzodiazepin sammenlignet med placebo, kritiske outcomes

Ni studier rapporterede data for det kritiske outcome **alvorlige hændelser**. Resultaterne viste, at det er usikkert, om kortvarig behandling med benzodiazepin nedsætter eller øger antallet af patienter med alvorlige hændelser. Den relative risiko blev beregnet til 1.43 (95 % CI: 0.43, 4.80), hvilket svarer til at 2 flere oplever alvorlige hændelser per 1000 der behandles med benzodiazepin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 2 færre til 15 flere). Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed og alvorligt upræcist effektestimat.

Ét studie rapporterede data for det kritiske outcome **funktion** målt på subskalaerne for funktionsniveau i relation til henholdsvis arbejde, socialliv og familie på Sheehan Disability Scale. Resultaterne viste, at det er usikkert, om kortvarig behandling med benzodiazepin nedsætter eller øger funktionen på nogen af områderne. Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorligt upræcist effektestimat og alvorlig manglende overførbarehed.

Benzodiazepin sammenlignet med placebo, vigtige outcomes

Ét studie rapporterede data for det vigtige outcome **afhængighed** målt som antallet af patienter med abstinenssymptomer og resultaterne viste, at det er usikkert, om kortvarig behandling med benzodiazepin øger antallet af patienter med abstinenssymptomer. Tiltroen til evidensen er meget lav, på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population og intervention) og alvorligt upræcist effektestimat.

Fire studier rapporterede data for det vigtige outcome **afhængighed** målt på Physician Withdrawal Checklist. Resultaterne viste, at det er usikkert om kortvarig behandling med benzodiazepin medfører afhængighedssymptomer. Den standardiserede gennemsnitlige forskel blev beregnet til 0.37 (95 % CI: 0.11, 0.63). Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population og intervention) og alvorligt upræcist effektestimat. Arbejdsgruppen bemærker, at det er en klinisk erfaring og af produktresuméet fremgår, at psykisk og fysisk afhængighed forekommer ved brug af benzodiazepiner.

To studier rapporterede data for det vigtige outcome **selvmordstanker/selvmodsforsøg**. Resultaterne viste, at det er usikkert, om kortvarig behandling med benzodiazepin nedsætter eller øger antallet af patienter med selvmordstanker/selvmodsforsøg. Den relative risiko blev beregnet til 0.33 (95 % CI: 0.01, 7.92), hvilket svarer til at 1 færre får selvmordstanker/selvmodsforsøg per 1000 der behandles med benzodiazepin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 12 færre til 10 flere). Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population og intervention) og alvorligt upræcist effektestimat.

Ti studier rapporterede data for det vigtige outcome **træthed i dagtiden**. Resultaterne viste, at kortvarig behandling med benzodiazepin muligvis øger antallet af patienter med træthed i dagtiden. Den relative risiko blev beregnet til 2.21 (95 % CI: 1.55, 3.16), hvilket svarer til at 226 flere får træthed i dagtiden per 1000 der behandles med benzodiazepin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 103 flere til 404 flere). Tiltroen til evidensen er lav på grund af alvorlig risiko for bias og alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population og intervention).

Ét studie rapporterede data for det vigtige outcome **frakturer**. Resultaterne viste, at det er usikkert, om kortvarig behandling med benzodiazepin nedsætter eller øger antallet af patienter med frakturer. Den relative risiko blev beregnet til 3.09 (95 % CI: 0.13, 74.92), hvilket svarer til at 10 flere får frakturer per 1000 der behandles med benzodiazepin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 17 færre til 36 flere). Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed (indirekte intervention) og på grund af meget alvorlig upræcist effektestimat.

To studier rapporterede data for det vigtige outcome **vægtændring**. Resultaterne viste, at det er usikkert, om kortvarig behandling med benzodiazepin medfører vægtændringer. Den relative risiko blev beregnet til 2.20 (95 % CI: 1.05, 4.62), hvilket svarer til at 92 flere får vægtændring per 1000 der behandles med benzodiazepin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 4 flere til 279 flere). Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed (indirekte intervention), alvorlig inkonsistente resultater og alvorligt upræcist effektestimat.

Ét studie rapporterede data for det vigtige outcome **kardielle bivirkninger**. Resultaterne viste, at det er usikkert, om kortvarig behandling med benzodiazepin medfører kardielle bivirkninger. Den absolutte risikoforskel blev beregnet til 0.00 (95 % CI: -0.02, 0.02), hvilket svarer til at 0 færre får kardielle bivirkninger per 1000 der behandles med benzodiazepin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 21 færre til 21 flere). Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af meget alvorlig upræcist effektestimat og alvorlig manglende overførbarehed (indirekte intervention) og alvorlig risiko for bias.

Syv studier rapporterede data for det vigtige outcome **svimmelhed**. Resultaterne viste, at det er usikkert, om kortvarig behandling med benzodiazepin nedsætter eller øger antallet af patienter med svimmelhed. Den relative risiko blev beregnet til 1.21 (95 % CI: 0.83, 1.76), hvilket svarer til at 27 flere får svimmelhed per 1000 der behandles med benzodiazepin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 22 færre til 97 flere). Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population og intervention) og alvorlig upræcist effektestimat. Arbejdsgruppen bemærker, at der er en klinisk erfaring og af produktresuméet fremgår at svimmelhed kan forekomme ved brug af benzodiazepiner.

De vigtige outcomes livskvalitet, søvnkvalitet og ekstrapyramidale bivirkninger blev ikke belyst i de inkluderede studier.

Pregabalin sammenlignet med placebo, kritiske outcomes

Tre studier rapporterede data for det kritiske outcome **alvorlige hændelser**. Resultaterne viste, at det er usikkert, om kortvarig behandling med pregabalin nedsætter eller øger antallet af patienter med alvorlige hændelser. Den relative risiko blev beregnet til 0.14 (95 % CI: 0.01, 1.31), hvilket svarer til at 6 færre får alvorlige hændelser per 1000 der behandles med pregabalin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 22 færre til 9 flere). Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed og manglende overførbarehed (indirekte population og intervention).

Det kritiske outcome funktion blev ikke belyst i de inkluderede studier.

Pregabalin sammenlignet med placebo, vigtige outcomes

Fire studier rapporterede data for det vigtige outcome **afhængighed** målt på Physician Withdrawal Checklist. Resultaterne viste, at det er usikkert om kortvarig behandling med pregabalin medfører abstinenssymptomer. Den standardiserede gennemsnitlige forskel blev beregnet til 0.22 (95 % CI: 0.06, 0.39). Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population og intervention) og alvorligt upræcist effektestimat. Arbejdsgruppen bemærker, at det af produktresuméet fremgår, at afhængighed forekommer ved brug af pregabalin.

Ét studie rapporterede data for det vigtige outcome **selvmordstanker/selvmodsforsøg**. Resultaterne viste, at det er usikkert, om kortvarig behandling med pregabalin nedsætter eller øger antallet af patienter med selvmordstanker/selvmodsforsøg. Den relative risiko blev beregnet til 0.17 (95 % CI: 0.01, 4.01), hvilket svarer til at 15 færre får selvmordstanker/selvmodsforsøg per 1000 der behandles med pregabalin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 51 færre til 21 flere). Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population og intervention) og alvorligt upræcist effektestimat. Arbejdsgruppen bemærker, at det af produktresuméet fremgår, at selvmordstanker eller adfærd forekommer ved brug af pregabalin.

Ti studier rapporterede data for det vigtige outcome **træthed i dagtiden**. Resultaterne viste, at kortvarig behandling med pregabalin muligvis øger antallet af patienter med træthed i dagtiden i væsentlig grad. Den relative risiko blev beregnet til 2.55 (95 % CI: 1.55, 3.16), hvilket svarer til at 243 flere får træthed i dagtiden per 1000 der behandles med pregabalin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 126 flere til 408 flere). Tiltroen til evidensen er lav på grund af alvorlig risiko for bias og alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population og intervention).

Ét studie rapporterede data for det vigtige outcome **kardielle bivirkninger** og resultaterne viste, at det er usikkert, om kortvarig behandling med pregabalin medfører kardielle bivirkninger. Den absolutte risikoforskel blev beregnet til 0.00 (95 % CI: -0.02, 0.02), hvilket svarer til at 0 færre får kardielle bivirkninger per 1000 der behandles med pregabalin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 16 færre til 16 flere). Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af meget alvorlig upræcist effektestimat, alvorlig manglende overførbarehed (indirekte intervention) og alvorlig risiko for bias. Arbejdsgruppen bemærker, at det af produktresuméet fremgår, at kardielle bivirkninger forekommer ved brug af pregabalin.

Syv studier rapporterede data for det vigtige outcome **svimmelhed**. Resultaterne viste, at kortvarig behandling med pregabalin øger muligvis antallet af patienter med svimmelhed i væsentlig grad. Den relative risiko blev beregnet til 3.79 (95 % CI: 2.39, 6.01), hvilket svarer til at 220 flere får svimmelhed per 1000 der behandles med pregabalin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 110 flere til 396 flere). Tiltroen til evidensen er lav på grund af alvorlig risiko for bias og alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population og intervention).

De vigtige outcomes livskvalitet, søvnkvalitet, frakturer, vægtændring og ekstrapyramidale bivirkninger blev ikke belyst i de inkluderede studier. Arbejdsgruppen bemærker, at det af produktresuméet fremgår, at vægtøgning og neurologiske bivirkninger forekommer ved brug af pregabalin, om end arbejdsgruppen finder det er usikkert om vægtøgning er en risiko ved kortvarig brug.

Quetiapin sammenlignet med placebo, kritiske outcomes

Tre studier rapporterede data for det kritiske outcome **alvorlige hændelser**. Resultaterne viste, at det er usikkert, om kortvarig behandling med quetiapin nedsætter eller øger antallet af patienter med alvorlige hændelser. Den relative risiko blev beregnet til 1.19 (95 % CI: 0.12, 11.32), hvilket svarer til at 3 flere får alvorlige hændelser per 1000 der behandles med

quetiapin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 4 færre til 10 flere). Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population og intervention) og alvorligt upræcist effektestimat.

Det kritiske outcome funktion blev ikke belyst i de inkluderede studier.

Quetiapin sammenlignet med placebo, vigtige outcomes

To studier rapporterede data for det vigtige outcome **afhængighed** målt som antallet af abstinenssymptomer ved ophør indenfor et halvt år efter behandlingsstart. Resultaterne viste, at det er usikkert, om kortvarig behandling med quetiapin medfører abstinenssymptomer. Den standardiserede gennemsnitlige forskel blev beregnet til 0.22 (95 % CI: 0.04, 0.40). Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population og intervention) og alvorligt upræcist effektestimat. Arbejdsgruppen bemærker, at det af produktresumeeet fremgår, at afhængighed og misbrug forekommer ved brug af quetiapin, ligesom at ophørssymptomer også forekommer.

To studier rapporterede data for det vigtige outcome **selvmordstanker/selvmodsforsøg**. Resultaterne viste, at det er usikkert, om kortvarig behandling med quetiapin nedsætter eller øger antallet af patienter med selvmordstanker/selvmodsforsøg. Den relative risiko blev beregnet til 0.36 (95 % CI: 0.02, 8.04), hvilket svarer til at 3 færre får selvmordstanker/selvmodsforsøg per 1000 der behandles med quetiapin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 5 færre til 35 flere). Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population og intervention) og alvorligt upræcist effektestimat. Arbejdsgruppen bemærker, at det af produktresumeeet fremgår, at selvmordstanker- og adfærd forekommer ved brug af quetiapin.

Tre studier rapporterede data for det vigtige outcome **træthed i dagtiden**. Resultaterne viste, at der er usikkert om kortvarig behandling med quetiapin nedsætter eller øger antallet af patienter med træthed i dagtiden. Den relative risiko blev beregnet til 1.56 (95 % CI: 0.67, 3.64), hvilket svarer til at 38 flere får træthed i dagtiden per 1000 der behandles med quetiapin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 22 færre til 180 flere). Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig upræcist effektestimat og alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population og intervention). Arbejdsgruppen bemærker, at det er en klinisk erfaring, at behandling med quetiapin kan give træthed og at det af produktresumeeet fremgår, at døsigheid forekommer ved brug af quetiapin.

Ét studie rapporterede data for det vigtige outcome **vægtændring**. Resultaterne viste, at det er usikkert om kortvarig behandling med quetiapin medfører vægtændringer. Den relative risiko blev beregnet til 4.05 (95 % CI: 0.94, 17.44), hvilket svarer til at 27 flere får vægtændring per 1000 der behandles med quetiapin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 1 færre til 148 flere). Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed (indirekte intervention og intervention) og alvorlig upræcist effektestimat. Arbejdsgruppen bemærker, at det er en klinisk erfaring og fremgår af produktresumeeet, at behandling med quetiapin kan give vægtøgning omend arbejdsgruppen finder det er usikkert om dette også vil være tilfældet ved kortvarig brug.

Tre studier rapporterede data for det vigtige outcome **svimmelhed** og resultaterne viste, at det er usikkert, om kortvarig behandling med quetiapin nedsætter eller øger antallet af patienter med svimmelhed. Den relative risiko blev beregnet til 1.70 (95 % CI: 1.16, 2.49), hvilket svarer til at 54 flere får svimmelhed per 1000 der behandles med quetiapin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 12 flere til 115 flere). Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population og intervention) og alvorlig upræcist effektestimat. Arbejdsgruppen bemærker, at det er en klinisk erfaring og af produktresumeeet fremgår, at svimmelhed forekommer ved brug af quetiapin.

Ét studie rapporterede data for det vigtige outcome **ekstrapyramidale bivirkninger**. Resultaterne viste, det er usikkert om kortvarig behandling med quetiapin medfører ekstrapyramidale bivirkninger. Den relative risiko blev beregnet til 1.52 (95 % CI: 0.73, 3.17), hvilket svarer til at 22 flere får ekstrapyramidale bivirkninger per 1000 der behandles med quetiapin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 11 færre til 91 flere). Tiltroen til evidensen er lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed (indirekte intervention) og alvorlig upræcist effektestimat. Arbejdsgruppen bemærker, at det af produktresumeeet fremgår, at ekstrapyramidale bivirkninger forekommer ved brug af quetiapin.

De vigtige outcomes frakturer, kardielle bivirkninger, livskvalitet, søvnkvalitet blev ikke belyst i de inkluderede studier. Arbejdsgruppen bemærker, at det af produktresumeeet fremgår, at kardielle bivirkninger forekommer ved brug af quetiapin. Arbejdsgruppen vurderer på denne baggrund baggrund at kortvarig behandling med quetiapin muligvis kan øge risikoen for kardielle bivirkninger.

Arbejdsgruppen har indhentet supplerende information fra giftlinjen for perioden oktober 2021 til september 2022, hvoraf det fremgår, at brug af quetiapin udgjorde den næsthypigste årsag til henvendelser, idet der var i alt 1629 henvendelser i perioden. Den hyppigste årsag var indtag i suicidalt øjemed eller i affekt (i alt 994 tilfælde) og den næsthypigste årsag var misbrug (130 tilfælde). 88 af tilfældene blev betragtet som livstruende forgiftning, mens 844 blev betragtet som manifest forgiftning og 238 som begrænset forgiftning.

Agomelatin sammenlignet med placebo, kritiske outcomes

To studier rapporterede data for det kritiske outcome **alvorlige hændelser**. Resultaterne viste, at det er usikkert, om kortvarig behandling med agomelatin nedsætter eller øger antallet af patienter med alvorlige hændelser. Den relative risiko blev beregnet til 1.84 (95 % CI: 0.39, 8.74), hvilket svarer til at 7 flere får alvorlige hændelser per 1000 der behandles med agomelatin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 14 færre til 28 flere). Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population og intervention) og alvorligt upræcist effektestimat.

Det kritiske outcome funktion blev ikke belyst i de inkluderede studier.

Agomelatin sammenlignet med placebo, vigtige outcomes

To studier rapporterede data for det vigtige outcome **afhængighed** målt som antallet af abstinenssymptomer på DESS skalaen ved ophør indenfor et halvt år efter behandlingsstart. Resultaterne viste, at det er usikkert, om kortvarig behandling med agomelatin nedsætter medfører abstinenssymptomer. Den standardiserede gennemsnitlige forskel blev beregnet til 0.06 (95 % CI: -0.29, 0.42). Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population og intervention) og alvorligt upræcist effektestimat.

Ét studie rapporterede data for det vigtige outcome **træthed i dagtiden**. Resultaterne viste, at det er usikkert, om kortvarig behandling med agomelatin nedsætter eller øger antallet af patienter med træthed i dagtiden. Den relative risiko blev beregnet til 1.30 (95 % CI: 0.25, 6.60), hvilket svarer til at 4 flere får træthed i dagtiden per 1000 der behandles med agomelatin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 10 færre til 78 flere). Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig upræcist effektestimat og alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population og intervention).

To studier rapporterede data for det vigtige outcome **svimmelhed**. Resultaterne viste, at det er usikkert, om kortvarig behandling med agomelatin nedsætter eller øger antallet af patienter med svimmelhed. Den relative risiko blev beregnet til 1.56 (95 % CI: 0.54, 4.56), hvilket svarer til at 14 flere får svimmelhed per 1000 der behandles med agomelatin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 11 færre til 89 flere). Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population og intervention) og alvorligt upræcist effektestimat.

De vigtige outcomes frakturer, selvmordstanker/selvmodsforsøg, kardielle bivirkninger, vægtændring, ekstrapyramidale bivirkninger, livskvalitet og søvnkvalitet blev ikke belyst i de inkluderede studier.

Hydroxin sammenlignet med placebo, kritiske outcomes

Ét studie rapporterede data for det kritiske outcome **alvorlige hændelser**. Resultaterne viste, at det er usikkert, om kortvarig behandling med hydroxyzin nedsætter eller øger antallet af patienter med alvorlige hændelser. Den relative risiko blev beregnet til 3.23 (95 % CI: 0.13, 78.34), hvilket svarer til at 10 flere får alvorlige hændelser per 1000 der behandles med hydroxyzin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 16 færre til 35 flere). Tiltroen til evidensen er meget lav, på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population og intervention) og alvorligt upræcist effektestimat.

Det kritiske outcome funktion blev ikke belyst i de inkluderede studier.

Hydroxin sammenlignet med placebo, vigtige outcomes

Ét studie rapporterede data for det vigtige outcome **træthed i dagtiden**. Resultaterne viste, at det er usikkert, om kortvarig behandling med hydroxyzin nedsætter eller øger antallet af patienter med træthed i dagtiden. Den relative risiko blev beregnet til 2.15 (95 % CI: 0.40, 11.51), hvilket svarer til at 21 flere får træthed i dagtiden per 1000 der behandles med agomelatin end ved ingen farmakologisk behandling (95 % CI: 11 færre til 189 flere). Tiltroen til evidensen er meget lav på grund af alvorlig risiko for bias, alvorlig upræcist effektestimat og alvorlig manglende overførbarehed (indirekte population og intervention).

De vigtige outcomes frakturer, afhængighed, vægtændring, selvmordstanker/selvmodsforsøg, kardielle bivirkninger, ekstrapyramidale bivirkninger, livskvalitet og søvnkvalitet blev ikke belyst i de inkluderede studier.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Anden- eller ingen farmakologisk behandling	Intervention Farmakologisk behandling	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Se evidens tabel for netværksmetaan- alysen i tabel 1 under sammenfatning i afsnit 3.1	Baseret på data fra patienter i 31 studier.				

Fokuseret Spørgsmål

Population: Voksne med nyopståede angst- og/eller urosymptomer med behov for kortvarig farmakologisk behandling
Intervention: Kortvarig behandling med benzodiazepin
Sammenligning: Ingen farmakologisk behandling

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen farmakologisk behandling	Intervention Kortvarig behandling med benzodiazepin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alvorlige hændelser Inden for 4 uger 9 Kritisk	Relative risiko 1.43 (CI 95% 0.43 – 4.8) Baseret på data fra 2,218 patienter i 9 studier. ¹ (Randomiserede studier)	4 per 1.000 Forskel:	6 per 1.000 2 flere per 1.000 (CI 95% 2 færre – 15 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²	Det er usikkert om kortvarig behandling med benzodiazepin nedsætter eller øger antallet af patienter med alvorlige hændelser
Afhængighed - abstinenssympto- mer Inden for 1/2 år efter behandlingsstart 6 Vigtig	Relative risiko 8.89 (CI 95% 1.38 – 57.34) Baseret på data fra 37 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	100 per 1.000 Forskel:	889 per 1.000 789 flere per 1.000 (CI 95% 570 flere – 1,000 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Det er usikkert om kortvarig behandling med benzodiazepin øger antallet af patienter med abstinenssymptomer. Arbejdsgruppen bemærker, at det er en klinisk erfaring og af produktresumeeet fremgår, at psykisk og fysisk afhængighed forekommer ved brug af benzodiazepiner.
Selvmodstanker /	Relative risiko 0.33 (CI 95% 0.01 – 7.92)	2	1	Meget lav På grund af	Det er usikkert om kortvarig behandling med

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen farmakologisk behandling	Intervention Kortvarig behandling med benzodiazepin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
selvmordsforsøg 5 Inden for 1 år efter behandlingsstart 6 Vigtig	Baseret på data fra 912 patienter i 2 studier. 6 (Randomiserede studier)	per 1.000 Forskel:	per 1.000 1 færre per 1.000 (CI 95% 12 færre – 10 flere)	alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat 7	benzodiazepin nedsætter eller øger antallet af patienter med selvmordstanker/ selvmordsforsøg
Træthed i dagtiden Inden for 4 uger 6 Vigtig	Relative risiko 2.21 (CI 95% 1.55 – 3.16) Baseret på data fra 2,138 patienter i 10 studier. 8 (Randomiserede studier)	187 per 1.000 Forskel:	413 per 1.000 226 flere per 1.000 (CI 95% 103 flere – 404 flere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed 9	Kortvarig behandling med benzodiazepin øger muligvis antallet af patienter med træthed i dagtiden
Frakturer 10 Inden for 4 uger 6 Vigtig	Relative risiko 3.09 (CI 95% 0.13 – 74.92) Baseret på data fra 207 patienter i 1 studier. 11 (Randomiserede studier)	0 per 1.000 Forskel:	10 per 1.000 10 flere per 1.000 (CI 95% 17 færre – 36 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat 12	Det er usikkert om kortvarig behandling med benzodiazepin nedsætter eller øger antallet af patienter med frakturer
Vægtændring Inden for 4 uger 6 Vigtig	Relative risiko 2.2 (CI 95% 1.05 – 4.62) Baseret på data fra 1,089 patienter i 2 studier. 13 (Randomiserede studier)	77 per 1.000 Forskel:	169 per 1.000 92 flere per 1.000 (CI 95% 4 flere – 279 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat 14	Det er usikkert om kortvarig behandling med benzodiazepin medfører vægtændringer
Kardielle bivirkninger 15 Inden for 4 uger 6 Vigtig	0 (CI 95% -0.02 – 0.02) Baseret på data fra 184 patienter i 1 studier. 16 (Randomiserede studier)	0 per 1.000 Forskel:	0 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 21 færre – 21 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig risiko for bias 17	Det er usikkert om kortvarig behandling med benzodiazepin medfører kardielle bivirkninger
Svimmelhed Inden for 4 uger 6 Vigtig	Relative risiko 1.21 (CI 95% 0.83 – 1.76) Baseret på data fra 1,672 patienter i 7 studier. 18 (Randomiserede studier)	128 per 1.000 Forskel:	155 per 1.000 27 flere per 1.000 (CI 95% 22 færre – 97 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat 19	Det er usikkert om kortvarig behandling med benzodiazepin nedsætter eller øger antallet af patienter med svimmelhed Arbejdsgruppen bemærker, at der er en klinisk erfaring og af produktresuméet fremgår at svimmelhed forekommer ved brug af benzodiazepiner

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen farmakologisk behandling	Intervention Kortvarig behandling med benzodiazepin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Ekstrapyramidale bivirkninger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med benzodiazepin medfører ekstrapyramidale bivirkninger
Angstsymptomer Inden for 4 uger 9 Kritisk	Målt med: HAM-A Baseret på data fra 2,161 patienter i 13 studier. ²⁰ (Randomiserede studier)	Forskel:	SMD 0.6 lavere (CI 95% 0.79 lavere — 0.41 lavere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²¹	Kortvarig behandling med benzodiazepin nedsætter muligvis angstsymptomer i væsentlig grad
Funktion - Arbejde Inden for 4 uger 9 Kritisk	Målt med: Sheehan Disability Scale - arbejde Skala: 0 — 10 Lavere bedre Baseret på data fra 60 patienter i 1 studier. ²² (Randomiserede studier)	Forskel:	SMD 0.57 lavere (CI 95% 1.08 lavere — 0.05 lavere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²³	Det er usikkert om kortvarig behandling med benzodiazepin nedsætter eller øger funktion i relation til arbejde
Funktion - Socialt Inden for 4 uger 9 Kritisk	Målt med: Sheehan Disability Scale - socialt Skala: 0 — 10 Lavere bedre Baseret på data fra 60 patienter i 1 studier. ²⁴ (Randomiserede studier)	Forskel:	SMD 0.59 lavere (CI 95% 1.1 lavere — 0.07 lavere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ²⁵	Det er usikkert om kortvarig behandling med benzodiazepin nedsætter eller øger funktion i relation til socialliv
Funktion - Familie Inden for 4 uger 9 Kritisk	Målt med: Sheehan Disability Scale - familie Skala: 0 — 10 Lavere bedre Baseret på data fra 60 patienter i 1 studier. ²⁶ (Randomiserede studier)	Forskel:	SMD 0.74 lavere (CI 95% 1.27 lavere — 0.22 lavere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ²⁷	Det er usikkert om kortvarig behandling med benzodiazepin nedsætter eller øger funktion i relation til familie
Afhængighed - abstinenssympto mer Inden for 1/2 år efter behandlingsstart 6 Vigtig	Målt med: Physician withdrawal checklist Lavere bedre Baseret på data fra 563 patienter i 4 studier. (Randomiserede studier)	Forskel:	SMD 0.37 højere (CI 95% 0.11 højere — 0.63 højere)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ²⁸	Det er usikkert om kortvarig behandling med benzodiazepin medfører afhængighedssymptomer Arbejdsgruppen bemærker, at det er en klinisk erfaring og af produktresumeeet fremgår, at psykisk og fysisk afhængighed forekommer ved brug af benzodiazepiner.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen farmakologisk behandling	Intervention Kortvarig behandling med benzodiazepin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Livskvalitet Indenfor 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Da kortvarig behandling med benzodiazepin muligvis reducerer angstsymptomer, vurderer arbejdsgruppen, at benzodiazepin muligvis også øger livskvalitet
Søvnkvalitet Indenfor 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med benzodiazepin nedsætter eller øger søvnkvalitet

- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Song 2017, Noyes 1996, Llorca 2002, Pande 2003, Michelson 2013, Feltner 2003, Rickels 2005, Noyes 1996, MÅller 2001, Albus 1990. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder and panic disorder, Differences between the intervention/ comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Few events.
- Systematisk oversigtsartikel [2] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Incomplete data and/or large loss to follow up, Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with panic disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study.
- De absolutte værdier er baseret på en risk difference analyse
- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Albus 1990, Feltner 2003. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder and panic disorder, Differences between the intervention/ comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals, few events.
- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Versiani 1997, Llorca 2002, Pande 2003, Michelson 2013, Feltner 2003, Song 2017, Noyes 1996, Rickels 2005, Noyes 1996, Albus 1990, Schweizer 1993. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with $I^2:81\%$, but the direction of the effect is consistent between the included studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, panic disorder and social anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment..
- De absolutte værdier er baseret på en risk difference analyse
- Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: MÅller 2001. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

12. **Risiko for bias: alvorligt.** Incomplete data and/or large loss to follow up. **Manglende overførbarhed: ingen betydelig.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals, few events.
13. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Noyes 1996, Noyes 1996, Albus 1990. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Risiko for bias: alvorligt.** Manglende rapportering af domæner. Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I^2 : 79%.. **Manglende overførbarhed: ingen betydelig.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with panic disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
15. Estimatet og de absolutte værdier er baseret på en risk difference analyse
16. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Rickels 2005. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
17. **Risiko for bias: alvorligt.** Incomplete data and/or large loss to follow up. **Manglende overførbarhed: ingen betydelig.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients and no events, Only data from one study.
18. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Song 2017, Pande 2003, Michelson 2013, Feltner 2003, Rickels 2005, MÅller 2001, Albus 1990. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
19. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder and panic disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
20. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Noyes 1996, Song 2017, Llorca 2002, Versiani 1997, Michelson 2013, Pande 2003, EMEA 205 - study 25 2008, Feltner 2003, Rickels 2005, Taylor 1990, Albus 1990, MÅller 2001, Schweizer 1993. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
21. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Incomplete data and/or large loss to follow up. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I^2 : 78%.. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, panic disorder and social anxiety disorder.
22. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Versiani 1997. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
23. **Risiko for bias: alvorligt.** Manglende rapportering af domæner. Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Selective outcome reporting, . **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients social anxiety disorder. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study.
24. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Versiani 1997. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
25. **Risiko for bias: alvorligt.** Manglende rapportering af domæner. Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Selective outcome reporting. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with social anxiety disorder. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study.
26. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Versiani 1997. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

27. **Risiko for bias: alvorligt.** Manglende rapportering af domæner. Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Selective outcome reporting.

Manglende overførbarehed: alvorligt. Differences between the population of interest and those studied. Patients with social anxiety disorder. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study.

28. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Incomplete data and/or large loss to follow up. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Voksne med nyopståede angst- og/eller urosymptomer med behov for kortvarig farmakologisk behandling
Intervention: Kortvarig behandling med pregabalin
Sammenligning: Ingen farmakologisk behandling

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen farmakologisk behandling	Intervention Kortvarig behandling med pregabalin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alvorlige hændelser ¹ Inden for 4 uger 9 Kritisk	Relative risiko 0.14 (CI 95% 0.01 – 1.31) Baseret på data fra 772 patienter i 3 studier. ² (Randomiserede studier)	9 per 1.000 Forskel:	3 per 1.000 6 færre per 1.000 (CI 95% 22 færre – 9 flere)	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ³	Det er usikkert om kortvarig behandling med pregabalin nedsætter eller øger antallet af patienter med alvorlige hændelser
Selvmodstanker / selvmordsforsøg ⁴ Inden for 1 år efter behandlingsstart 6 Vigtig	Relative risiko 0.17 (CI 95% 0.01 – 4.01) Baseret på data fra 203 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	15 per 1.000 Forskel:	0 per 1.000 15 færre per 1.000 (CI 95% 51 færre – 21 flere)	Meget lav På grund af alvorlig upræcist effektestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig risiko for bias ⁶	Det er usikkert om kortvarig behandling med pregabalin nedsætter eller øger antallet af patienter med selvmodstanker/ selvmordsforsøg. Arbejdsgruppen bemærker, at det af produktresuméet fremgår, at selvmodstanker eller adfærd forekommer ved brug af pregabalin.
Træthed i dagtiden Inden for 4 uger 6 Vigtig	Relative risiko 2.55 (CI 95% 1.8 – 3.6) Baseret på data fra 772 patienter i 3 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	157 per 1.000 Forskel:	400 per 1.000 243 flere per 1.000 (CI 95% 126 flere – 408 flere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁸	Kortvarig behandling med pregabalin øger muligvis antallet af patienter med træthed i dagtiden i væsentlig grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen farmakologisk behandling	Intervention Kortvarig behandling med pregabalin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Kardielle bivirkninger ⁹ Inden for 4 uger 6 Vigtig	0 (CI 95% -0.02 – 0.02) Baseret på data fra 361 patienter i 1 studier. ¹⁰ (Randomiserede studier)	0 per 1.000 Forskel:	0 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 16 færre – 16 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹¹	Det er usikkert om kortvarig behandling med pregabalin medfører kardielle bivirkninger. Arbejdsgruppen bemærker, at det af produktresumeeet fremgår, at kardielle bivirkninger forekommer ved brug af pregabalin
Svimmelhed Inden for 4 uger 6 Vigtig	Relative risiko 3.79 (CI 95% 2.39 – 6.01) Baseret på data fra 772 patienter i 3 studier. ¹² (Randomiserede studier)	79 per 1.000 Forskel:	299 per 1.000 220 flere per 1.000 (CI 95% 110 flere – 396 flere)	Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹³	Kortvarig behandling med pregabalin øger muligvis antallet af patienter med svimmelhed i væsentlig grad
Frakturer Inden for 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med pregabalin nedsætter eller øger antallet af patienter med frakturer
Vægtændring Inden for 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med pregabalin medfører vægtændringer. Arbejdsgruppen bemærker, at det af produktresumeeet fremgår, at vægtøgning forekommer ved brug af pregabalin, om end arbejdsgruppen finder det er usikkert om vægtøgning er en risiko ved kortvarig brug.
Ekstrapyramidale bivirkninger Inden for 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med pregabalin medfører ekstrapyramidale bivirkninger. Arbejdsgruppen bemærker, at det af produktresumeeet fremgår, at neurologiske bivirkninger forekommer ved brug af pregabalin
Angstsymptomer	Målt med: HAM-A	Forskel:	SMD 0.53 lavere (CI 95% 0.68	Lav På grund af	Kortvarig behandling med pregabalin nedsætter

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen farmakologisk behandling	Intervention Kortvarig behandling med pregabalin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Inden for 4 uger 9 Kritisk	Baseret på data fra 942 patienter i 4 studier. ¹⁴ (Randomiserede studier)		lavere — 0.38 lavere)	alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig risiko for bias ¹⁵	muligvis angstsymptomer i væsentlig grad
Afhængighed - abstinenssymptomer Inden for 1/2 år efter behandlingsstart 6 Vigtig	Målt med: Physician withdrawal checklist Lavere bedre Baseret på data fra 820 patienter i 4 studier. (Randomiserede studier)	Forskel:	SMD 0.22 højere (CI 95% 0.06 højere — 0.39 højere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁶	Det er usikkert om kortvarig behandling med pregabalin medfører abstinenssymptomer. Arbejdsgruppen bemærker, at data af produktresumeeet fremgår, at afhængighed forekommer ved brug af pregabalin
Funktion Inden for 4 uger 9 Kritisk	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med pregabalin nedsætter eller øger funktion
Livskvalitet Inden for 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Da kortvarig behandling med pregabalin muligvis reducerer angstsymptomer, vurderer arbejdsgruppen, at pregabalin muligvis også øger livskvalitet
Søvnkvalitet Inden for 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med pregabalin nedsætter eller øger søvnkvalitet

1. De absolutte værdier er baseret på en risk difference analyse
2. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Feltner 2003, Rickels 2005, Pande 2003. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
3. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Few events.
4. De absolutte værdier er baseret på en risk difference analyse
5. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Feltner 2003. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer

term treatment.. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study, Low number of patients and few events.

7. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Rickels 2005, Pande 2003, Feltner 2003. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

8. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment..

9. Estimater og de absolutte værdier er baseret på en risk difference analyse

10. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Rickels 2005. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

11. **Risiko for bias: alvorligt.** Incomplete data and/or large loss to follow up. **Manglende overførbarehed: ingen betydelig.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, no events.

12. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Rickels 2005, Pande 2003, Feltner 2003. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

13. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment..

14. Systematisk oversigtsartikel [4] med inkluderede studier: Pande 2003, Rickels 2005, EMEA 205 - study 25 2008, Feltner 2003. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

15. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up, Selective outcome reporting. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder.

16. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Voksne med nyopståede angst- og/eller urosymptomer med behov for kortvarig farmakologisk behandling
Intervention: Kortvarig behandling med quetiapin
Sammenligning: Ingen farmakologisk behandling

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen farmakologisk behandling	Intervention Kortvarig behandling med quetiapin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alvorlige hændelser ¹ Inden for 4 uger	Relative risiko 1.19 (CI 95% 0.12 – 11.32) Baseret på data fra 1,069	2 per 1.000	5 per 1.000	Meget lav På grund af alvorlig risiko for	Det er usikkert om kortvarig behandling med quetiapin nedsætter eller

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen farmakologisk behandling	Intervention Kortvarig behandling med quetiapin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
9 Kritisk	patienter i 3 studier. ² (Randomiserede studier)	Forskel:	3 flere per 1.000 (CI 95% 4 færre – 10 flere)	bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ³	øger antallet af patienter med alvorlige hændelser
Selv mordstanker / selvmordsforsøg Inden for 1 år efter behandlingsstart	Relative risiko 0.36 (CI 95% 0.02 – 8.04) Baseret på data fra 432 patienter i 2 studier. ⁴ (Randomiserede studier)	5 per 1.000 Forskel:	2 per 1.000 3 færre per 1.000 (CI 95% 5 færre – 35 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ⁵	Det er usikkert om kortvarig behandling med quetiapin nedsætter eller øger antallet af patienter med selvmordstanker/ selvmordsforsøg. Arbejdsgruppen bemærker, at det af produktresuméet fremgår, at selvmordstanker- og adfærd forekommer ved brug af quetiapin.
Træthed i dagtiden Inden for 4 uger	Relative risiko 1.56 (CI 95% 0.67 – 3.64) Baseret på data fra 1,069 patienter i 3 studier. ⁶ (Randomiserede studier)	68 per 1.000 Forskel:	106 per 1.000 38 flere per 1.000 (CI 95% 22 færre – 180 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ⁷	Det er usikkert om kortvarig behandling med quetiapin nedsætter eller øger antallet af patienter med træthed i dagtiden. Arbejdsgruppen bemærker, at det er en klinisk erfaring, at quetiapin behandling kan give træthed, og at det af produktresuméet fremgår, at døsigthed forekommer ved brug af quetiapin
Vægtændring Inden for 4 uger	Relative risiko 4.05 (CI 95% 0.94 – 17.44) Baseret på data fra 637 patienter i 1 studier. ⁸ (Randomiserede studier)	9 per 1.000 Forskel:	36 per 1.000 27 flere per 1.000 (CI 95% 1 færre – 148 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁹	Det er usikkert om kortvarig behandling med quetiapin medfører vægtændringer. Arbejdsgruppen bemærker, at det er en klinisk erfaring og fremgår af produktresuméet, at behandling med quetiapin kan give vægtøgning omend arbejdsgruppen finder det er usikkert om dette også vil være tilfældet ved kortvarig brug.
Ekstrapyramidale bivirkninger Inden for 4 uger	Relative risiko 1.52 (CI 95% 0.73 – 3.17) Baseret på data fra 637 patienter i 1 studier. ¹⁰ (Randomiserede studier)	42 per 1.000 Forskel:	64 per 1.000 22 flere per 1.000 (CI 95% 11 færre	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimat, På	Det er usikkert om kortvarig behandling med quetiapin medfører ekstrapyramidale bivirkninger. Arbejdsgruppen

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen farmakologisk behandling	Intervention Kortvarig behandling med quetiapin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
			— 91 flere)		bemærker, at det af produktresumeeet fremgår, at ekstrapyramidale bivirkninger forekommer ved brug af quetiapin
Svimmelhed Inden for 4 uger 6 Vigtig	Relative risiko 1.7 (CI 95% 1.16 — 2.49) Baseret på data fra 1,069 patienter i 3 studier. ¹² (Randomiserede studier)	77 per 1.000 Forskel:	131 per 1.000 54 flere per 1.000 (CI 95% 12 flere — 115 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹³	Det er usikkert om kortvarig behandling med quetiapin nedsætter eller øger antallet af patienter med svimmelhed. Arbejdsgruppen bemærker, at det er en klinisk erfaring og af produktresumeeet fremgår, at svimmelhed forekommer ved brug af quetiapin.
Frakturer Inden for 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med quetiapin nedsætter eller øger antallet af patienter med frakturer
Kardielle bivirkninger Inden for 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer på baggrund af oplysninger i produktresumeeet for quetiapin, at kortvarig behandling med quetiapin muligvis kan øge risikoen for kardielle bivirkninger
Angstsymptomer Inden for 4 uger 9 Kritisk	Målt med: HAM-A Baseret på data fra 1,050 patienter i 3 studier. ¹⁴ (Randomiserede studier)	Forskel:	SMD 0.54 lavere (CI 95% 0.66 lavere — 0.41 lavere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig risiko for bias ¹⁵	Kortvarig behandling med quetiapin nedsætter muligvis angstsymptomer i væsentlig grad
Afhængighed - abstinenssympto mer Inden for 1/2 år efter behandlingsstart	Lavere bedre Baseret på data fra 651 patienter i 2 studier. ¹⁶ (Randomiserede studier)	Forskel:	SMD 0.22 højere (CI 95% 0.04 højere — 0.4 højere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁷	Det er usikkert om kortvarig behandling med quetiapin medfører abstinenssymptomer. Arbejdsgruppen bemærker, at det af produktresumeeet fremgår, at afhængighed og misbrug forekommer ved brug af quetiapin, ligesom at ophørssymptomer også forekommer.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen farmakologisk behandling	Intervention Kortvarig behandling med quetiapin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Funktion Inden for 4 uger 9 Kritisk	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med quetiapin nedsætter eller øger funktion
Livskvalitet Inden for 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Da kortvarig behandling med quetiapin muligvis reducerer angstsymptomer, vurderer arbejdsgruppen, at quetiapin muligvis også øger livskvalitet
Søvnkvalitet Inden for 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med quetiapin nedsætter eller øger søvnkvalitet

- De absolutte værdier er baseret på en risk difference analyse
- Systematisk oversigtsartikel [5] med inkluderede studier: Merideth 2012, Li 2016, Khan 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upgrænsede effektestimer: alvorligt.** Few events, Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [5] med inkluderede studier: Li 2016, Khan 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Incomplete data and/or large loss to follow up, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upgrænsede effektestimer: alvorligt.** Few events.
- Systematisk oversigtsartikel [5] med inkluderede studier: Merideth 2012, Li 2016, Khan 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upgrænsede effektestimer: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [5] med inkluderede studier: Merideth 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Incomplete data and/or large loss to follow up. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upgrænsede effektestimer: alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [5] med inkluderede studier: Merideth 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Risiko for bias: alvorligt.** Incomplete data and/or large loss to follow up. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences

between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.

12. Systematisk oversigtsartikel [5] med inkluderede studier: Merideth 2012, Li 2016, Khan 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

13. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

14. Systematisk oversigtsartikel [5] med inkluderede studier: Khan 2011, Li 2016, Merideth 2012. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

15. **Risiko for bias: alvorligt.** Incomplete data and/or large loss to follow up, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder.

16. Systematisk oversigtsartikel [5] med inkluderede studier: Merideth 2012, Khan 2011. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

17. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

Fokuseret Spørgsmål

Population:	Voksne med nyopståede angst- og/eller urosymptomer med behov for kortvarig farmakologisk behandling
Intervention:	Kortvarig behandling med agomelatin
Sammenligning:	Ingen farmakologisk behandling

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen farmakologisk behandling	Intervention Kortvarig behandling med agomelatin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alvorlige hændelser ¹ Inden for 4 uger 9 Kritisk	Relative risiko 1.84 (CI 95% 0.39 – 8.74) Baseret på data fra 533 patienter i 2 studier. ² (Randomiserede studier)	10 per 1.000 Forskel:	17 per 1.000 7 flere per 1.000 (CI 95% 14 færre – 28 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ³	Det er usikkert om kortvarig behandling med agomelatin nedsætter eller øger antallet af patienter med alvorlige hændelser
Træthed i dagtiden Inden for 4 uger 6 Vigtig	Relative risiko 1.3 (CI 95% 0.25 – 6.6) Baseret på data fra 410 patienter i 1 studier. ⁴ (Randomiserede studier)	14 per 1.000 Forskel:	18 per 1.000 4 flere per 1.000 (CI 95% 10 færre – 78 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ⁵	Det er usikkert om kortvarig behandling med agomelatin nedsætter eller øger antallet af patienter med træthed i dagtiden

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen farmakologisk behandling	Intervention Kortvarig behandling med agomelatin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Svimmelhed Inden for 4 uger 6 Vigtig	Relative risiko 1.56 (CI 95% 0.54 – 4.56) Baseret på data fra 431 patienter i 2 studier. ⁶ (Randomiserede studier)	25 per 1.000 Forskel:	39 per 1.000 14 flere per 1.000 (CI 95% 11 færre – 89 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁷	Det er usikkert om kortvarig behandling med agomelatin nedsætter eller øger antallet af patienter med svimmelhed
Selvmodstanker / selvmordsforsøg Inden for 1 år efter behandlingsstart 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med agomelatin nedsætter eller øger antallet af patienter med selvmordstanker/ selvmordsforsøg
Frakturer Inden for 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med agomelatin nedsætter eller øger antallet af patienter med frakturer
Vægtændring 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med agomelatin medfører vægtændringer
Kardielle bivirkninger Inden for 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med agomelatin medfører kardielle bivirkninger
Ekstrapyramidale bivirkninger inden for 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med agomelatin medfører ekstrapyramidale bivirkninger
Angstsymptomer Inden for 4 uger 9 Kritisk	Målt med: HAM-A Baseret på data fra 529 patienter i 2 studier. ⁸ (Randomiserede studier)	Forskel:	SMD 0.22 lavere (CI 95% 0.65 lavere – 0.21 højere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På	Det er usikkert om kortvarig behandling med agomelatin nedsætter eller øger angstsymptomer

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen farmakologisk behandling	Intervention Kortvarig behandling med agomelatin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Afhængighed- abstinenssympto- mer Inden for 1/2 år efter behandlingsstart 6 Vigtig	Målt med: Discontinuation- Emergent Signs and Symptoms (DESS) Scale Lavere bedre Baseret på data fra 121 patienter i 1 studier. ¹⁰ (Randomiserede studier)	Forskel:	SMD 0.06 lavere (CI 95% 0.42 lavere – 0.29 højere)	grund af alvorlig inkonsistente resultater ⁹	
Funktion Inden for 4 uger 9 Kritisk	Baseret på data fra patienter i 0 studier.			Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ¹¹	Det er usikkert om kortvarig behandling med agomelatin medfører abstinenssymptomer
Livskvalitet Inden for 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med agomelatin nedsætter eller øger funktion
Søvnkvalitet Inden for 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med agomelatin nedsætter eller øger livskvalitet

1. De absolutte værdier er baseret på en risk difference analyse
2. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Stein 2017, Stein 2008a. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
3. **Risiko for bias: alvorligt.** Manglende rapportering af domæner. Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up, Selective outcome reporting. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals, few events.
4. Systematisk oversigtsartikel [6] . mangler rigtig ref stein 2017. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
5. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study.

6. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Stein 2017, Stein 2008a. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
7. **Risiko for bias: alvorligt.** Manglende rapportering af domæner. Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up, Selective outcome reporting. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
8. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Stein 2017, Stein 2008a. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
9. **Risiko for bias: alvorligt.** Manglende rapportering af domæner. Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up, Selective outcome reporting. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I^2 : 77 %, The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
10. Systematisk oversigtsartikel [6] med inkluderede studier: Stein 2008a. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
11. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study, Low number of patients.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Voksne med nyopståede angst- og/eller urosymptomer med behov for kortvarig farmakologisk behandling
Intervention: Kortvarig behandling med hydroxyzin
Sammenligning: Ingen farmakologisk behandling

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen farmakologisk behandling	Intervention Kortvarig behandling med hydroxyzin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alvorlige hændelser ¹ Inden for 4 uger 9 Kritisk	Relative risiko 3.23 (CI 95% 0.13 – 78.34) Baseret på data fra 218 patienter i 1 studier. ²	0 per 1.000 Forskel:	10 per 1.000 10 flere per 1.000 16 færre – 35 flere	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ³	Det er usikkert om kortvarig behandling med hydroxyzin nedsætter eller øger antallet af patienter med alvorlige hændelser
Træthed i dagtiden Inden for 4 uger 6 Vigtig	Relative risiko 2.15 (CI 95% 0.4 – 11.51) Baseret på data fra 218 patienter i 1 studier. ⁴	18 per 1.000 Forskel:	39 per 1.000 21 flere per 1.000 (CI 95% 11 færre – 189 flere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist	Det er usikkert om kortvarig behandling med hydroxyzin nedsætter eller øger antallet af patienter med træthed i dagtiden

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen farmakologisk behandling	Intervention Kortvarig behandling med hydroxyzin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
				effektestimat ⁵	
Selvmodstanker / selvmordsforsøg Inden for 1 år efter behandlingsstart 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med hydroxyzin nedsætter eller øger antallet af patienter med selvmordstanker/ selvmordsforsøg
Frakturer Inden for 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med hydroxyzin nedsætter eller øger antallet af patienter med frakturer
Vægtændring Inden for 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med hydroxyzin medfører vægtændringer
Kardielle bivirkninger Inden for 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med hydroxyzin medfører kardielle bivirkninger
Ekstrapyramidale bivirkninger Inden for 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med hydroxyzin medfører ekstrapyramidale bivirkninger
Svimmelhed Inden for 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med hydroxyzin nedsætter eller øger antallet af patienter med svimmelhed
Angstsymptomer inden for 4 uger 9 Kritisk	Målt med: HAM-A Baseret på data fra 210 patienter i 1 studier. ⁶	Forskel:	SMD 0.21 lavere (CI 95% 0.48 lavere — 0.06 højere)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist	Det er usikkert om kortvarig behandling med hydroxyzin nedsætter eller øger angstsymptomer

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Ingen farmakologisk behandling	Intervention Kortvarig behandling med hydroxyzin	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
				effektestimat ⁷	
Funktion Inden for 4 uger 9 Kritisk	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med hydroxyzin nedsætter eller øger funktion
Afhængighed - abstinenssympto mer Inden for 1/2 år efter behandlingsstart 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med hydroxyzin medfører afhængighedssymptomer
Søvnkvalitet Inden for 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med hydroxyzin nedsætter eller øger søvnkvalitet
Livskvalitet Inden for 4 uger 6 Vigtig	Baseret på data fra patienter i 0 studier.				Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om kortvarig behandling med hydroxyzin nedsætter eller øger livskvalitet

1. De absolutte værdier er baseret på en risk difference analyse
2. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Llorca 2002. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
3. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up, Selective outcome reporting. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study with few events.
4. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Llorca 2002. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
5. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up, Selective outcome reporting. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied. We were interested in short term treatment (up to 4 weeks). The outcome was measured after longer term treatment.. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study.
6. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Llorca 2002. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

7. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up, Selective outcome reporting. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. Patients with generalized anxiety disorder. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study.

4. Baggrund

I 2020 fik 653.000 danskere udskrevet medicin, som kan betragtes som et lægemiddel mod søvnløshed og angsttilstande(ref.Sundhedsdata, skift i beh.seneste 10 år, 2021). I 2019 fik ca. 130.000 danskere, svarende til 2% af befolkningen, ordineret et antipsykotisk lægemiddel, hvor en del af lægemidlerne kan have sederende effekt(ref.Medstat, webpage) og i 2020 har 60.000 personer fået udskrevet det antipsykotiske lægemiddel quetiapin i lav dosis (under 150 mg), hvilket er en tredobling af antal brugere siden 2011(ref.Sundhedsdata Tredobling i forbrug, -seneste 10 år,2021). I et nyligt publiceret dansk registerstudie(Højlund, 2021) fandt man, at kun 37% af patienter i behandling med antipsykotiske lægemidler har en psykotisk lidelse eller bipolar affektiv sindslidelse. I dette studie fandt man også, at stigningen i forbruget af antipsykotiske lægemidler især drives af stigende brug blandt grupper med affektive lidelser (eksklusiv bipolar sygdom) samt nervøse og stress-relaterede lidelser (herunder fx tilpasnings- og belastningsreaktioner). Giftlinjen har oplyst Sundhedsstyrelsen om at quetiapin er et af de lægemidler som de får flest henvendelser om. Fra 1. oktober 2021 til 30. september 2022 modtog Giftlinjen i alt 1629 henvendelser angående quetiapin. De to hyppigste årsager for henvendelserne var indtagelse i suicidal øjemed eller i affekt (i alt 994 tilfælde) og misbrug (130 tilfælde). Ud af de 1629 henvendelser blev 88 tilfælde betegnet som livstruende forgiftninger og 844 tilfælde blev betegnet som manifest forgiftning og 238 tilfælde som begrænset forgiftning.

I et studie fra 2016 fandt man, at blandt patienter, som opstartes med antipsykotiske lægemidler og som har en hospitalskontakt, er 14% diagnosticeret med tilpasnings- og belastningsreaktioner (F43 diagnoser) og 6% er diagnosticeret med øvrige nervøse og stress-relaterede lidelser (F4 eksklusiv F43)(Baandrup, 2016). Denne gruppe præsenterer sig hyppigt i almen praksis. Det kan være patienter i krise, sorg eller anden belastning som følge af fx sygdom, død, ulykke eller anden omvæltning i tilværelsen. Som udgangspunkt skal man til de patienter anvende non-farmakologisk behandling frem for brug af beroligende lægemidler, men det er ikke i alle tilfælde, at man kan opnå den nødvendige effekt. Patienten kan præsentere sig med relativt hurtigt opståede angst- og urosymptomer, som kan være pinefulde og funktionshæmmende. Det kan derfor efter en klinisk vurdering være nødvendigt at udskrive et beroligende lægemiddel til patienter med angst- og urosymptomer med henblik på hurtig symptomlindrende virkning.

Fokus på begrænsning i brug af benzodiazepiner gennem mange år har ført til et stort fald i antal patienter i behandling med benzodiazepiner, også færre langtidsbrugere og lavere mængdeforbrug. Tal fra Sundhedsdatastyrelsen viser dog en stigning i forbruget af andre beroligende lægemidler, som fx det antipsykotiske lægemiddel quetiapin i lav dosis og sederende antihistamin. Et nyligt dansk registerstudie fandt, at 92% af quetiapinforbruget blev udskrevet udenfor hospitalerne, og at den gennemsnitlige daglige dosis svarede til 100 mg per bruger per dag (Højlund, 2022). Andelen af quetiapin udskrevet i almen praksis varierede afhængig af aldersgruppe, fra 14% blandt personer under 18 år og 93% blandt personer over 80 år.

Benzodiazepiner har en hurtigt angstdæmpende virkning, men der er risiko for tolerans og afhængighed. Et finsk registerstudie fandt, at blandt personer der fik udskrevet et benzodiazepin for første gang, blev 39% langtidsbrugere (kontinuerligt brug i minimum 6 måneder) (Taipale, 2020). Andre beroligende lægemidler, der bruges i klinisk praksis, som fx antipsykotika, har kendte antikolinerge bivirkninger som mundtørhed, forstoppelse, svimmelhed og neurologiske bivirkninger, kardielle bivirkninger med risiko for forlænget QT interval, men også metaboliske bivirkninger, som fx vægtøgning, der kan have betydning for patienten på længere sigt.

5. Eksempler på patientcases

Case 1

73-årig kvinde ringer til egen læge i telefontiden er grådlabil og kan slet ikke overskue sin situation. Ægtefællen er pludseligt død for få dage siden, og nu overvejer hun at blive væk fra bisættelsen om fire dage. Hun kan slet ikke være i det. Der gives en akut tid.

Lægen har en samtale med kvinden for at forstå ønsket om udeblivelse. Kvinden fortæller, at hun er bange for at bryde sammen i kirken foran de fremmødte. Lægen taler med hende om de mulige efterfølgende psykiske konsekvenser ved ikke at have været med til ægtefællens bisættelse, og de taler om, at det er helt naturligt at græde i kirken ved bisættelsen af en nærtstående.

Samtalen er ikke tilstrækkelig. Hun orienteres om, at beroligende medicin kan gøre det svært for hende efterfølgende at huske bisættelsen.

Det aftales at patienten får recept på mindst mulige mængde oxazepam á 15 mg. Hun skal medbringe ½ tablet i lommen, som hun tage i forbindelse med bisættelsen, såfremt hun psykisk ikke kan være i situationen. Patienten tilrådes at afprøve ½ tablet i hjemmet inden bisættelsen, så hun ved, hvor meget det påvirker hende.

Der gives kørselsforbud i et døgn efter indtagelse af en halv tablet.

Patienten fortæller ved en efterfølgende konsultation, at trygheden ved at have hjælp ved hånden betød, at det slet ikke var nødvendigt at tage medicinen.

Case 2

25-årig mand henvender sig hos egen læge grundet angst, uro og tankemylder. Symptomerne er markant forværret inden for de seneste par uger, og han henvender sig nu grundet besvær med at følge undervisningen på sin uddannelse. Ved samtale viser det sig, at patienten gennem længere tid har været bekymret for sit eget og familiens helbred, har tendens til at gruble over fremtiden og får næsten dagligt egentlige angstanfald.

Han følges af sygeplejersken i praksis over et par uger med kognitivt orienterede støttende samtaler, men situationen forværres. Der tilkommer bekymringsudløste indsovningsproblemer, og patienten føler sig svært belastet. Patienten informeres om de farmakologiske behandlingsmuligheder i form af først benzodiazepiner, som patienten ikke ønsker, da han er bekymret for afhængighedspotentialet. Hernæst diskuteres lavdosis quetiapin og pregabalin, hvor patient og læge foretrækker lavdosis quetiapin, da der vurderes at være behov for en akut indsættende effekt når behovet melder sig, og da der vurderes at være behov for effekt på søvnen fra behandlingens begyndelse. Lægen har hos denne patient ikke betænkeligheder i forhold til pakningsstørrelse for quetiapin. Patienten opstartes, efter at have fået taget EKG, i tablet quetiapin 25 mg til natten og 25 mg efter behov maksimalt 3 gange dagligt.

Efter en uges behandling har patienten opnået stabil søvn og mere overskud om dagen. Han bruger kun quetiapin efter behov i dagtiden i forbindelse med situationer, der gør ham særlig bekymret, og synes at doseringen til natten har god effekt til stabilisering af søvnen. Efter yderligere et par ugers behandling er patienten stabiliseret, og angstsymptomerne er tilbage på et lavt niveau, som ikke påvirker patientens funktionsniveau. Behandlingen med quetiapin seponeres. Det aftales foreløbig at se an og ved ny forværring iværksætte udredning for angst med henblik på indikation for længerevarende egentlig angstdæmpende behandling.

Case 3

42-årig ellers sund og rask kvinde, mellemleder i virksomhed, henvender sig med klassiske stress-symptomer i form af både fysiske (hjerterbanken, sved, hovedpine) og mentale (koncentrationsbesvær, tankemylder, kort lunte, grådlabil). Kvinden fortæller, at hun pludselig ikke kan udføre de mest elementære dagligdags ting, som fx husholdning.

Symptomerne har været tilstede noget tid, og hun har også på eget initiativ været hos psykolog, coach og gået til afspænding og massage.

Nu er hun pga. omlægninger i virksomheden fyringstruet. Samtidig har hendes mand bragt på bane, at han vil skilles. Deres yngste barn af tre er under udredning for ADHD/autisme og trives dårligt i skolen.

Hun har ellers et solidt netværk, men hun har ikke haft ressourcer til at bruge det.

Nu er det væltet for hende, og hun henvender sig udslidt og forgrædt.

Hun har ikke haft sammenhængende søvn i flere uger, og hun har måtte melde sig syg på arbejde. Hun har fortalt på arbejdet, at hun har influenza. Kvindens reaktion vurderes som tilpasningsreaktion, ikke depression.

Her og nu gives støttende samtale og det aftales, at såfremt tilstanden ikke bedres efter nogle dage, kan der gives farmakologisk behandling fx i form af benzodiazepin i lave doser og tæt opfølgning.

Case 4

47-årig kvinde som egen læge kender som plaget af nervøsitet, bekymringer og ængstelighed. Hun henvender sig nu under et billede af tilpasningsreaktion i forbindelse med, at hendes mor har fået konstateret progredierende kræftlidelse og kun har kortere tid tilbage at leve i. Patienten har svært ved at samle tankerne, føler sig trist og urolig, kan ikke overskue sin situation og kan ikke rigtig tage sig sammen til at få tingene gjort. Der er mange praktiske opgaver omkring moren, og patienten kan på ingen måde finde tid eller ro til at aflede sig selv med aktiviteter, afspændingsøvelser el.lign., men vil prøve at samle sig om regelmæssige vaner vedrørende måltider og søvn.

To dage efter ringer patienten op igen og beder om 'noget beroligende' til at håndtere sin situation, fordi hun har brug for mentalt og fysisk overskud til at håndtere det praktiske vedrørende hospice, oprydning og afhændelse af bolig. Patienten har for ca. et årti tilbage haft et ikke ubetydeligt alkoholoverforbrug, hvorfor der er et ønske om at undgå benzodiazepiner. Lægen har hos denne patient ikke betænkeligheder i forhold evt. misbrugspotentiale i forbindelse med pregabalin. Patienten er lettere overvægtig, og lægen er usikker på, om den korte behandlingsvarighed med lave doser vil være tilstrækkeligt hos denne patient, hvorfor der vurderes på sigt at være en metabolisk risiko ved at opstarte behandling med quetiapin. Man enes derfor om opstart af pregabalin til at håndtere tilpasningsreaktionen med mulighed for evt. forlænget behandling af underliggende formodet angstproblematik, hvis situationen omkring moren og patientens voldsomme reaktion herpå varer ved. Patienten opstartes i tablet pregabalin 50 mg 3 gange om dagen og øges efter 7 dage til 100 mg 3 gange om dagen, hvorefter patienten fortæller, at hun føler sig lindret i forhold angst og uro og derfor har større samlet overskud til at se fremad og få tingene gjort.

Case 5

84-årig mand der har haft en mindre apopleksi for et par år siden uden sequelae, herud over kendt med astma og hypertension.

Patienten kommer til egen læge og klager over, at han har svært ved at sove, fordi han har mange tanker om hustruens nyopdagede maligne sygdom. Han går normalt i seng kl. 20, sover til 3.30 og har altid stået op så tidligt. Det aktuelle problem er nu, at han har svært ved at falde i søvn, sover først efter at have vendt og drejet sig i sengen i timevis og føler faktisk slet ikke at han sover overhovedet. Om dagen er han grådlabil, ind imellem også opfarende og irritabel og kan ikke rigtigt samle sig om noget.

Den praktiserende læge afviser i første omgang at udskrive sovemedicin under henvisning til bl.a. faldrisiko (patienten er oppe at tisse et par gange om natten), døsigthed i dagtiden og det afhængighedsskabende potentiale. Lægen informerer grundigt om non-farmakologiske tiltag, gode søvnråd, muligheden for aflastning i hjemmet osv. men de tiltag virker patienten ikke meget interesseret i at forfølge.

Næste dag ringer datteren med faderens samtykke og er både vred og meget bekymret. Hvis ikke faren får hjælp til søvn, er hun overbevist om, at han ikke kan klare at passe hustruen. Hvis sovemedicin ikke er en løsning, beder hun om et alternativ, så hans hverdag kan fungere og han kan hænge sammen. Datteren har en god veninde, der er sygeplejerske og som har foreslået, at han får benzodiazepin fast til natten og til brug i dagtiden ved behov. Dette drøftes med datteren og det aftales, at forsøge behandling med 7,5 mg oxazepam til natten og yderligere 7,5 mg ved behov højst 3 gange dagligt.

Case 6

93-årig kvinde, kendt med forkammerflimmer, knogleskørhed og diabetes type 2.

Til dagligt færdes hun uden hjælpemidler indenfor og med rollator udenfor. Hun har tidligere klaret sig alene i sin lejlighed, men de seneste år har hendes to døtre overtaget flere og flere opgaver i dagligdagen. Kommunen hjælper med medicindosering, medicingivning, rengøring, støttestrømper, af- og påklædning samt personlig hygiejne.

Ved seneste kontrol for sukkersygen hos egen læge for to måneder siden så tingene fint ud, ligesom patienten ikke havde nogle klager. Kvindens datter var med til konsultationen og hun fortalte om tiltagende dårlig hukommelse, og man besluttede at planlægge en tid til opfølgning på dette. Opfølgningen er endnu ikke effektueret.

For syv dage siden flyttede kvinden i plejebolig og nu kontakter personalet egen læge, da hun er voldsomt agiteret og urolig.

Personalet oplyser, at mens den første dag gik stille og roligt, sov patienten dårligt om natten, og de næste dage var hun tiltagende vredladet og afvisende over for hjælp. Hun skiftede imellem at være vredladet og råbende og ulykkelig og grædende, angiveligt fordi hun savnede sit tidligere hjem.

Personalet har prøvet at berolige hende og hjælpe hende med at finde sig til rette, ligesom begge døtre har været forbi af flere omgange. Hun kan godt tales til ro, men bliver hurtigt vredladet og også ulykkelig kort tid efter, især om natten.

Seneste nat kørte det meget op og hun endte med at gå rundt og banke på dørene til flere af de andre beboere, som blev bange for hende. Hun faldt først til ro sidst på natten og sov til midt på formiddagen. Nu er hun igen vred og råbende.

Personalet har undersøgt en urinprøve med en urinstiks og målt blodsukker, puls, BT og temperatur inden de ringer. Alt ser normalt ud.

Patienten er ikke faldet, har spist og drukket her til morgen, taget sine piller, har gang i maven, bevæger sig problemfrit rundt uden hjælpemidler og personalet har ikke bemærket ændret ansigtsmimik eller lignende.

Personalet oplever patienten som svært kriseramt af flytningen og spørger om muligheden for beroligende medicin, som kan hjælpe hende igennem krisen.

Det aftales, at egen læge kommer på hjemmebesøg dagen efter og personalet vil arbejde på, at mindst en af døtrene kan deltage. Indtil da ser man situationen an uden ny medicin, med fokus på ro og støtte samt en aftale om at hvis det spidser til, kontakter personalet læge igen.

Ved hjemmebesøget er kvinden vred og afvisende over for lægen som hun ikke genkender. Hun kan dog overtales til at lade sig undersøge og der findes ikke tegn til akut sygdom. Den ene datter deltager og fortæller, at moderens hukommelse er blevet gradvis dårligere de seneste to år. Det seneste halve år er det blevet meget udtalt og døtrene har måtte skiftes til at være omkring deres mor, så hun sjældent er alene mere end en time eller to i løbet af dagen.

Egen læge mistænker, at adfærden er udtryk for adfærdsforstyrrelser pga. demenssygdom og håndterer i samarbejde med personale og døtre tilstanden efter den udarbejdede vejledning inden for det område.

Case 7

En 78-årig kvinde henvender sig til egen læge med ønske om at få en recept på beroligende medicin, da hun har tendens til at blive meget urolig og få angstsymptomer i forbindelse med tandlægebesøg. Kvinden er ny patient i praksis. Hun har et tandsæt, som kræver en del tandarbejde og har tidligere fået apozepam, som hun taget i forbindelse med tandlægebehandling og af og til også i andre situationer. Kvinden fastholder, at hun ikke er i stand til at få passet sine tænder, såfremt hun ikke får udskrevet en recept på apozepam. Kvindens øvrige medicin udgøres af eltroxin-behandling. Hun har apozepam til et kommende tandlægebesøg som hun vil anvende.

Patienten ses senere, hvor hun er grådlabil over udsigten til ikke at kunne få yderligere beroligende medicin til tandlægebesøgene. Kompromiset bliver, at skifte til behandling med tablet oxapam á 7,5 mg til anvendelse udelukkende forud for tandlægebesøg. Det fungerer gennem flere år uden tegn på, at aftalen ikke overholdes.

6. Implementering

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

For almen praksis indebærer det, at anbefalinger fra den nationale kliniske anbefaling indarbejdes i de patientvejledninger, som alment praktiserende læger allerede anvender, og som forholder sig til organisering i øvrigt i den pågældende region.

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

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

Desuden foreslås, at anbefalingens indhold formidles til patienterne, og at relevante patientforeninger, som fx Angstforeningen, kan spille en rolle heri.

Implementering af den nationale kliniske anbefaling for brug af beroligende lægemidler er som udgangspunkt et regionalt og kommunalt ansvar. Dog ønsker Sundhedsstyrelsen at understøtte implementeringen. I foråret 2014 publicerede Sundhedsstyrelsen således en værktøjskasse med konkrete redskaber til implementering. Den er tilgængelig som et elektronisk opslagsværk på www.sst.dk. Værktøjsskassen bygger på evidensen for effekten af interventioner, og den er tænkt som en hjælp til lederen eller projektlederen, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang.

7. Monitorering

Proces- og effektindikatorer

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

Arbejdsgruppen finder det vanskeligt at pege på indikatorer, baseret på eksisterende data, der kan anvendes til at vurdere anbefalingens implementering, men foreslår, at følgende kan monitoreres vha. registerdata:

- Antal personer i korttidsbehandling med benzodiazepiner, quetiapin og pregabalin.
- Antal personer der indlægges på baggrund af faldepisode og som samtidig er i behandling med benzodiazepiner, quetiapin eller pregabalin.
- Det overordnede forbrug af antipsykotika, sederende antidepressiva, sederende antihistaminer og benzodiazepiner.
- Antal personer med tilpasningsreaktioner og belastningsreaktioner, der får udskrevet benzodiazepiner, quetiapin og pregabalin.

8. Opdatering og videre forskning

Opdatering

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

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

Videre forskning

Denne anbefaling har klarlagt, at den eksisterende videnskabelige litteratur på området er mangelfuld. Der mangler overordnet studier af patientpopulationen, som er karakteriseret ved at være heterogen. Tilpasnings- og belastningsreaktioner behandles i praksis overvejende med ikke-farmakologiske tiltag, hvilket kan have resulteret i, at der er foretaget meget få lodtrækningsforsøg med lægemidler i studiepopulationen. Endvidere har kun få studier opgjort relevante outcomes indenfor fire uger.

Arbejdsgruppen vurderer således, at der er behov for placebo-kontrollerede studier og sammenlignende studier af de gavnlige og skadelige virkninger af benzodiazepiner, quetiapin og pregabalin og evt. af lignende lægemidler, med opfølgning af relevante outcomes indenfor fire uger.

9. Beskrivelse af anvendt metode

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

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

Udover de metoder der er beskrevet i metodehåndbogen, har vi for denne nationale kliniske anbefaling udarbejdet en netværksmetaanalyse for det kritiske outcome angst- og urosymptomer. For en detaljeret beskrivelse af metoden ved netværksmetaanalysen se selvstændig rapport her (for høringsversionen se bilag på høringsportalen).

10. Fokuserede spørgsmål

Fokuseret spørgsmål: Beroligende lægemidler til kortvarig symptomlindring af angst- og/eller urosymptomer

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

Baggrund for valg af spørgsmål: Det er usikkert hvilket beroligende lægemiddel, der bør anvendes frem for andre lægemidler til kortvarig symptomlindring af angst- og/eller urosymptomer hos ikke -hospitalsindlagte patienter hvor det er vurderet at farmakologisk behandling er indiceret.

Population

Voksne (over 18 år) ikke hospitalsindlagte patienter med nyopståede angst- og urosymptomer inklusiv eventuelle søvnproblemer med behov for farmakologisk behandling med hurtigt indsættende effekt, hvor det farmakologiske behandlingsbehov forventes at være kortvarigt (maksimalt op til 4 uger). Det kan fx være patienter i krise, sorg eller anden belastning som følge af sygdom, død, ulykke eller anden omvæltning i tilværelsen, der eksempelvis opfylder kriterierne for akut belastningsreaktion eller tilpasningsreaktion, og som præsenterer sig med angst- og urosymptomer. Det kan både være patienter uden forudgående kendt psykiatrisk lidelse, men også patienter med let til moderat depression eller angst. Med farmakologisk behandlingsbehov menes angst- og urosymptomer, som påvirker patienten i en sådan grad, at non-farmakologisk behandling - efter lægens kliniske vurdering af patientens funktionsniveau eller forpinthet - ikke vil være effektiv, mulig eller relevant. Det skal derfor være afklaret, at der er indikation for behandling med et beroligende lægemiddel, hvilket forudsætter at non-farmakologisk behandling er forsøgt eller overvejet. Såfremt der er en psykisk komorbiditet, er det en forudsætning, at grundlidelsen behandles i henhold til gældende retningslinjer, og at behandlingen af grundlidelsen er optimeret. Tillæg af kortvarig behandling med beroligende lægemiddel til patienter med kendt psykisk lidelse er således kun omfattet, hvis patienten har behov for kortvarig behandling med hurtigt indsættende beroligende effekt, og såfremt angst- og urosymptomerne vurderes at være af mere forbigående karakter. Patienter i et udredningsforløb er også omfattet.

Intervention

Kortvarig behandling (op til 4 uger) med:

- Benzodiazepiner
- Antipsykotika med sederende virkning givet i lav dosis (fx quetiapin, olanzapin)
- Sederende antidepressiva (mirtazapin, mianserin)
- Antihistamin med sederende virkning (fx phenegan)
- Melatonin
- Z-stoffer (Benzodiazepin-lignende stoffer zopiclone, zolpidem)
- Pregabalin

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

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

Sammenligning

Ingen farmakologisk behandling eller lægemidlerne inkluderet under intervention.

Outcomes	Prioriteret skala og angivelse af mindste klinisk relevante forskel	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Alvorlige hændelser		Indenfor 4 uger	Kritisk
Angst- og urosymptomer	1. Hamilton Rating scale for anxiety (HAM-A) 2. Beck Anxiety Inventory Andre fx. State Trait Anxiety Inventory (STAI) (selvrapportering)	Indenfor 4 uger	Kritisk

	<i>Vi vil få udarbejdet en rapport fra McMaster University, der beregner estimater for den mindste kliniske relevante forskel (MCID) på HAM-A.</i>		
Funktion	<p>1. Skalaer bygget på semi-strukturerede interviews fx WHODAS 12-item.</p> <p>2. Selvrapporteringsskalaer som Sheehan Disability Scale eller Social Adjustment Scale-Self report (SAS-SR)</p> <p>3. Uspecifikke skalaer som fx GAS og GAF</p> <p><i>Vi vil få udarbejdet en rapport fra McMaster University, der beregner estimater for den mindste kliniske relevante forskel (MCID) på WHODAS 12-item.</i></p>	Indenfor 4 uger	Kritisk
Livskvalitet	<i>Fx. målt med fx SF-36, SF-12 eller EuroQol-5 Domain</i>	Indenfor 4 uger	Vigtigt
Selvmdatanker/forsøg		Indenfor 1 år efter behandlingsstart af kortvarig behandling (op til 4 uger)	Vigtigt
Afhængighed	<i>Fx beskrevet ved seponeringssymptomer, craving, tolerans</i>	Indenfor ½ år efter behandlingsstart af kortvarig behandling (op til 4 uger)	Vigtigt
Frakturer	<p>1. Frakturer</p> <p>2. Fald</p>	Indenfor 4 uger	Vigtigt
Vægtændring	<p>1. Vægtøgning</p> <p>2. Vægtreduktion</p>	Indenfor 4 uger	Vigtigt
Kardielle bivirkninger	<i>Fx QTc forlængelse og arytmier</i>	Indenfor 4 uger	Vigtigt
Ekstrapyramidale bivirkninger		Indenfor 4 uger	Vigtigt
Søvnkvalitet	<i>Fx målt på kompositskala som Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) eller enkeltstående rapporteringer af fx indsovningstid, antal opvågninger i løbet af natten, total søvntid.</i>	Indenfor 4 uger	Vigtigt
Træthed i dagtiden		Indenfor 4 uger	Vigtigt

Ændringslog:

11.02.22 Ændringer for det kritiske outcome angst- og urosymptomer

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

11.02.22 Ændringer for det kritiske outcome funktion

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

07.06.22 Ændringer for interventioner

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

12.10.22 Ændring for det kritiske outcome alvorlige hændelser

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

11. Søgebeskrivelse

Søgebeskrivelse

Litteratursøgningen til denne kliniske anbefaling er foretaget i henhold til metodehåndbogen for udarbejdelse af nationale kliniske anbefalinger. Databaserne er udvalgt til søgning efter nationale kliniske anbefalinger som defineret i metodehåndbogen.

Der er foretaget tre systematiske søgninger:

- 1) En søgning efter kliniske retningslinjer og guidelines fra 2016 til 23. september 2021
- 2) en opfølgende søgning efter sekundærlitteratur (systematiske reviews og metaanalyser) fra 2016 til 14. januar 2022;
- 3) en søgning efter supplerende primærlitteratur fra 2015 til 11. februar 2022.

Søgeprotokollerne med søgestrategier for de enkelte databaser er tilgængelige på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: <https://www.sst.dk/da/>

Generelle søgetermer

Engelske: Anxiety, sedative hypnotics, anxiolytic, sedative, Sedation, depression, Anti- Anxiety Agents, Benzodiazepines

Norske: beroligende midler, sedative

Svenske: anxiolytisk or sedative or lugnande medel

Guidelines-søgningen

Den systematiske søgning efter kliniske retningslinjer og guidelines blev foretaget i følgende informationskilder: Guidelines International Network (G-I-N), NICE (UK), Trip (gratis klinisk søgemaskine), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), CRD/HTA database, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Helsedirektoratet (Norge), Folkehelseinstituttet (Norge), Helsedirektoratet (Norge), CADTH (Canada), Center For Kliniske Retningslinjer (CFKR) samt Medline, Embase, Cinahl og PsycInfo.

Generelle søgekriterier

Publikations år: 2016 til 23. september 2021 - Gælder kun for søgningen på guidelines

Sprog: Engelsk, tysk, dansk, norsk og svensk

Dokumenttyper: Guidelines, clinical guidelines, practical guidelines, MTV, HTA, systematiske reviews, metaanalyser og RCT.

Søgning efter systematiske reviews og metaanalyser

Den opfølgende søgning efter systematiske reviews og metaanalyser blev foretaget fra 2016 til 14. januar 2022. I søgningen indgik søgestrategier for hvert enkelt fokuseret spørgsmål i databaserne *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library* og *PsycInfo*.

For detaljer, se søgeprotokol for søgningen efter sekundærlitteratur og flowcharts.

Søgning efter primære studier

Søgningen blev foretaget fra 2015 til 11. februar 2022 i databaserne *Medline*, *Embase* og *PsycInfo*. For detaljer, se søgeprotokol for søgningen efter primærlitteratur og flowcharts.

Søgeprotokoller

Søgeprotokoller for alle fokuserede spørgsmål, kan tilgås herunder:

- Guidelines
- Sekundærlitteratur
- Primærlitteratur

Flowcharts

Flowcharts for alle fokuserede spørgsmål, søgeperiode X, kan tilgås [her](#) (for høringsversionen, se bilag på høringsportalen).

12. Evidensvurderinger

Risiko for bias-vurderinger og metaanalyser samt beskrivelse af in- og ekskluderede studier kan tilgås via [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Arbejdsgruppens AMSTAR-vurderinger kan ligeledes tilgås via [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

13. Arbejds- og referencegruppe

Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen for den nationale kliniske retningslinje for beroligende lægemidler består af følgende personer:

- Gitte Krogh Madsen, speciallæge i almen medicin, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
- Niels Saxtrup, speciallæge i almen medicin, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
- Tove Kristjansen, speciallæge i almen medicin, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
- Mikkel Erik Juul Jensen, afdelingslæge, udpeget af Dansk Selskab for Geriatri
- Bjørn Ebdrup, professor, overlæge, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab
- Lone Baandrup, klinikchef, overlæge, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab
- Maria Brink, overlæge, udpeget af Dansk Psykiatrisk Selskab
- Casper Kierulf Lassen, afdelingslæge, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
- Rikke Hamfeldt, seniorkonsulent, udpeget af Ældre Sagen (til og med 3. arbejdsgruppemøde)

Danske Patienter blev forespurgt om deltagelse, men havde ikke mulighed for at stille med repræsentanter til arbejdsgruppen.

Habilitetsforhold

En person, der virker inden for det offentlige, og som har en personlig interesse i udfaldet af en konkret sag, må ikke deltage i behandlingen af denne sag. Hvis en person er inhabil, er der risiko for, at han eller hun ikke er uvildig ved vurderingen af en sag. Der foreligger habilitetserklæringer for alle arbejdsgruppemedlemmer. Habilitetserklæringerne kan tilgås på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#). Erklæringerne fjernes som udgangspunkt en måned efter at samarbejdet med Sundhedsstyrelsen ophører.

Sekretariat

Sekretariatet for arbejdsgruppen består af følgende personer:

- Simon Tarp, formand, Sundhedsstyrelsen
- Iben Lund Thonesen, projektleder, Sundhedsstyrelsen
- Marie-Louise Kirkegaard Mikkelsen projektleder, Sundhedsstyrelsen
- Anja Ussing, metodekonsulent, Sundhedsstyrelsen
- Birgitte Holm Petersen, søgespecialist, Sundhedsstyrelsen
- Kristine Søgaard Dahl, fagkonsulent til og med 2. arbejdsgruppemøde, Sundhedsstyrelsen
- Klaus Munkholm, fagkonsulent fra 3. arbejdsgruppemøde, Sundhedsstyrelsen

Derudover har sekretariatet fået hjælp og rådgivning fra:

- Bo Christensen, fast sagkyndig rådgiver i almen medicin, Sundhedsstyrelsen
- Poul Videbech, fast sagkyndig rådgiver i psykiatri, Sundhedsstyrelsen
- Sabrina Mai Nielsen, postdoc, Parker Institut
- Robin Christensen, professor, Parker Institut

Kristine Søgaard Dahl har som en del af sekretariatet været overordnet ansvarlig for udarbejdelse af baggrund og formulering af det fokuserede spørgsmål.

Klaus Munkholm har som en del af sekretariatet været overordnet ansvarlig for litteraturgennemgangen og for at udarbejde udkast til anbefalingen til drøftelse i arbejdsgruppen.

Referencegruppe

Medlemmerne af referencegruppen er udpeget af regioner og andre interessenter på området og deres opgave har bestået i at kommentere på afgrænsningen af og det faglige indhold i anbefalingen. Referencegruppen for den nationale kliniske anbefaling for beroligende lægemidler består af følgende personer:

- Martin Balslev Jørgensen, professor, Region Hovedstaden
- Per Balling, ledende overlæge, Region Sjælland
- Ulla Kirkegaard Madsen, sektionsleder, Lægemeddelstyrelsen
- Josefina Hindenburg Krausing, chefrådgiver, Danske Regioner
- Anders Meinert Pedersen, lægefaglig direktør, Region Syddanmark

Peer review og høring

Den nationale kliniske anbefaling for beroligende lægemidler har forud for udgivelsen været i offentlig høring. Anbefalingerne er samtidig sendt direkte til følgende høringsparter med opfordring til at give høringssvar:

- Dansk Selskab for Almen Medicin
- Dansk Selskab for Geriatri
- Dansk Psykiatrisk Selskab
- Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
- Danske Patienter
- Ældre Sagen
- Sind
- Psykiatrifonden
- Psykiatriliancen
- Lægemiddelstyrelsen
- Styrelsen for Patientsikkerhed
- Danske Regioner

Anbefalingen er desuden i samme periode peer reviewet af:

- Raben Rosenberg, professor, speciallæge i psykiatri
- Kaj Sparle Christensen, professor, praktiserende læge

14. Begreber og forkortelser

Begreb	Forklaring
Absolut effekt	Effekten af en given intervention målt i absolutte tal. Hvis risikoen for at dø af en sygdom f.eks. er 3 per 1,000 og en behandling nedsætter denne risiko til 2 per 1,000, er den absolutte effekt 1 per 1,000. Den tilsvarende relative effekt er en 33% reduktion af dødeligheden, hvilket kan synes mere imponerende, men kan give et misvisende indtryk af den virkelige effekt. Derfor foretrækkes det normalt at præsentere absolutte frem for relative effekter. Bemærk, at den absolutte effekt vil variere med hyppigheden (prævalensen) af et givent udfald, selvom den relative effekt er konstant. Dette kan have betydning, f.eks. ved vurdering af behandlings relevans i forskellige subgrupper af patienter.
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation. Værktøj til kvalitetsvurdering af guidelines.
AMSTAR	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews. Værktøj til kvalitetsvurdering af systematiske oversigtsartikler.
Baseline risiko	Ved dikotome udfald ("enten-eller" udfald) betegner det risikoen for et givet udfald ved forsøgets begyndelse. Ved kontinuerte udfald ("udfald målt på en skala") betegner det en gennemsnitlig målt værdi ved forsøgets begyndelse. Et relateret begreb, assumed risk, findes i Summary of Findings tabellen, hvor det betegner risikoen for et givet udfald i forsøgets kontrolgruppe, eller en risiko i en kontrolgruppe hentet fra f.eks. befolkningsstatistik eller observationelle studier.
Bias	Bias er systematiske fejl i et studie, der fører til over- eller underestimering af effekten
Blinding	Blinding indebærer, at det under forsøget er ukendt hvilken gruppe en deltagerne er fordelt til. Flere parter kan være blindet, f.eks. deltageren, behandleren, den der vurderer udfald, og den der analyserer data.
95% CI	95% Konfidensinterval
Confounding	En confounder er et fænomen, som kan mudre et forskningsresultat således, at man drager ukorrekte konklusioner om sammenhænge mellem årsag og virkning.
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system er et internationalt brugt systematisk og transparent system til at vurdere kvaliteten af evidens og til at give anbefalinger. GRADE-processen starter med fokuserede spørgsmål, hvor også alle de kritiske og vigtige outcome er specificerede. Efter at evidensen er identificeret, giver GRADE eksplicite kriterier, hvormed man kan vurdere tiltroen til evidensen fra meget lav til høj. Kriterierne er: risiko for bias, inkonsistens, unøjagtighed, overførbare samt risikoen for publikations bias. Graderingen af evidensen sker i to etaper. Først graderes tiltroen til estimerne af effekten for de enkelte outcome. Herefter graderes den samlede evidens for det fokuserede spørgsmål.
Hazard ratio (HR)	Betegner en ratio mellem to rater af udfald. Hvis raten af dødsfald i en interventionsgruppe for eksempel er 10 per 100, mens den er 20 per 100 i kontrolgruppen, er hazard ratio 2. Angives normalt med et sikkerhedsinterval (konfidensinterval).
Heterogenitet	Inkonsistens i mellem resultater fra forskellige studier. Måles f.eks. ved I^2 , se nedenfor
I^2	Angiver den procentdel af variansen i en meta-analyse som skyldes heterogenitet. Heterogenitet udtrykker forskelle i resultaterne i de inkluderede studier. Hvis I^2 er høj (>50%) kan det være et udtryk for de inkluderede studier viser forskellige resultater
Incident	Ny begivenhed eller hændelse. Forstås som optrædende for første gang
Intervention	Den behandling/indsats man vil komme med en anbefaling vedrørende.
Klinisk relevant	Et resultat er klinisk relevant, hvis størrelsen af estimatet er relevant for patienterne.
Mean Difference (MD)	Den gennemsnitlige forskel mellem to grupper.

Metaanalyse	En statistisk metode til at sammenfatte resultaterne af individuelle videnskabelige forsøg, til et overordnet estimat af størrelsen på behandlingseffekter. Behandlingseffektens samlede størrelse kan angives på forskellig måde, for eksempel som en relativ risiko, en odds ratio, eller en standardiseret, gennemsnitlig forskel mellem grupperne (SMD).
Outcome	Udfald. Forhold, man ønsker at måle en effekt på f.eks. smerte, livskvalitet eller død. Outcome vurderes som enten kritiske eller vigtige for at kunne give en anbefaling. De kritiske outcome er styrende for anbefalingen.
PICO	De fokuserede spørgsmål udgør grundlaget for den efterfølgende udarbejdelse af litteratursøgningsstrategi, inklusions- og eksklusionskriterier, fokus ved læsning af litteratur, samt formulering af anbefalinger. De fokuserede spørgsmål specificerer patientgruppen, interventionen og effekter. Dette afspejles i akronymet PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcomes). For yderligere beskrivelse henvises til NKR metodehåndbogen.
PIRO	PIRO Fokuserede spørgsmål omhandler diagnostiske test afspejles i akronymet PIRO (Population, Index test, Reference standard and Outcome). For yderligere beskrivelse henvises til NKR metodehåndbogen.
Population	Målgruppen for anbefalingen.
Prospektivt kohortestudie	Et studie, som omhandler en afgrænset gruppe af personer som følges gennem et afgrænset tidsinterval
Prævalens	Andelen af en population med en bestemt tilstand
Randomiserede forsøg	Studier hvor forsøgsdeltagere fordeles tilfældigt mellem to eller flere grupper, der får forskellig (eller ingen) behandling. Den tilfældige fordeling skal sikre, at de to studiegrupper bliver så ens, at den eneste variation mellem grupperne udgøres af, hvilken behandling personerne tilbydes
RCT	(eng. randomised controlled trial), forkortelse for randomiseret forsøg
Relativ effekt	Se under Absolut effekt.
Relativ risiko (RR)	Betegner en ratio mellem to rater af udfald. Hvis raten af dødsfald i en interventionsgruppe fx er 10 pr. 100, mens den er 20 pr. 100 i kontrolgruppen, er den relative risiko 2. Angives normal med et sikkerhedsinterval.
Sensitivitet	Andelen af de syge, der er korrekt identificerede som syge (sandt positive). Opgøres som decimaltal i intervallet 0,00 til 1,00 eller som procent i intervallet 0 til 100 %
Statistisk signifikant	Statistisk signifikans betegner, om estimatet af en behandlingseffekt er tilstrækkeligt præcist til, at man vil anse det for usandsynligt, at resultatet er fremkommet ved en tilfældighed. Oftest benytter man et konfidensinterval på 95 % omkring effektestimatet, hvilket vil sige, at det sande effektestimat vil være inkluderet i konfidensintervallet i 95 af 100 forsøg udført på samme måde. Denne grænse er valgt ud fra en konvention, ikke en naturlov, og der er derfor ikke tale om et egentligt videnskabeligt bevis for en effekt, hvis et resultat er statistisk signifikant – der er tale om en sandsynliggørelse.
Standardiseret gennemsnitlige forskel (SMD)	Kommer af standardised mean difference. For outcome, der bliver målt med forskellige skalaer i de inkluderede studier, for eksempel smerte målt på en 10 punktsskala i et studie og på en 7 punktsskala i et andet studie, er det nødvendigt at standardisere for at kunne lave en meta-analyse. Enheden bliver nu standardafvigelse i stedet for de enheder skaler oprindeligt brugte, eksempelvis point på en given skala. Som en tommelfingerregel kan resultater under 0,3 tolkes som en lille effekt, 0,3 til 0,8 som en mellem effekt og over 0,8 som en stor effekt
Specificitet	Andelen af de raske, der er korrekt identificerede som raske (sandt negative). Opgøres som decimaltal i intervallet 0,00 til 1,00 eller som procent i intervallet 0 til 100 %
Standard Deviation (SD)	Standardafvigelse
Standard Error (SE)	Standardfejl
TAU	(eng. treatment as usual), vanlig behandling

15. Referencer

NKA 63 Beroligende lægemidler referenceliste til høringsversionen (020922/BHP)

- (1) Sundhedsdata – Indblik: Skift i behandlingen af søvnløshed og angsttilstande over de seneste 10 år. Sundhedsdatastyrelsen 2021.
- (2) Medtstat.dk, Link: <https://medstat.dk/>.
- (3) Sundhedsdata – Indblik: Tredobling i forbrug af det antipsykotiske middel quetiapin i lavdosis gennem de sidste 10 år. Sundhedsdatastyrelsen 2021.
- (4) Albus M, Lecrubier Y, Maier W, Buller R, Rosenberg R, Hippus H. Drug treatment of panic disorder: early response to treatment as a predictor of final outcome. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82(5):359-365.
- (5) Albus M, Maier W, Shera D, Bech P. Consistencies and discrepancies in self- and observer-rated anxiety scales. A comparison between the self- and observer-rated Marks-Sheehan scales. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1990;240(2):96-102.
- (6) Amore M, Magnani K, Cerisoli M, Casagrande C, Ferrari G. Panic disorder. A long-term treatment study: fluoxetine vs imipramine. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental* 1999;14(6):429-34.
- (7) Andersch S, Rosenberg NK, Kullingsjö H, Ottosson JO, Bech P, Bruun-Hansen J, et al. Efficacy and safety of alprazolam, imipramine and placebo in treating panic disorder. A Scandinavian multicenter study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1991;365:18-27.
- (8) Ansseau M, Bataille M, Briole G, de Nayer A, Fauchere, P. A., et al. Controlled comparison of tianeptine, alprazolam and mianserin in the treatment of adjustment disorders with anxiety and depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 1996;11(4):293-298.
- (9) Baandrup L, Kruse M. Incident users of antipsychotics: who are they and how do they fare? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51(4):505-512.
- (10) Bakish D, Saxena BM, Bowen R, D'Souza J. Reversible monoamine oxidase-A inhibitors in panic disorder. *Clin Neuropharmacol* 1993;16 Suppl 2:S77-82.
- (11) Bighelli I, Trespici C, Castellazzi M, Cipriani A, Furukawa TA, Girlanda F, et al. Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD011567.
- (12) Buller R, Maier W, Goldenberg IM, Lavori PW, Benkert O. Chronology of panic and avoidance, age of onset in panic disorder, and prediction of treatment response. A report from the Cross-National Collaborative Panic Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;240(3):163-168.
- (13) Cassano GB, Toni C, Petracca A, Deltito J, Benkert O, Curtis G, et al. Adverse effects associated with the short-term treatment of panic disorder with imipramine, alprazolam or placebo. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994;4(1):47-53.
- (14) Clark DB, Taylor CB, Roth WT, Hayward C, Ehlers A, Margraf J, et al. Surreptitious drug use by patients in a panic disorder study. *Am J Psychiatry* 1990;147(4):507-509.
- (15) CNCPs. Drug treatment of panic disorder. Comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo. Cross-National Collaborative Panic Study, Second Phase Investigators. *Br J Psychiatry* 1992;160:191-202; discussion 202-5.
- (16) Coryell W, Noyes R, Jr, Schlechte J. The significance of HPA axis disturbance in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1989;25(8):989-1002.
- (17) Curtis GC, Massana J, Udina C, Ayuso JL, Cassano GB, Perugi G. Maintenance drug therapy of panic disorder. *J Psychiatr Res* 1993;27 Suppl 1:127-142.
- (18) De Leo D. Treatment of adjustment disorders: a comparative evaluation. *Psychol Rep* 1989;64(1):51-54.
- (19) De Wit S, Cremers L, Hirsch D, Zulian C, Clumeck N, Kormoss N. Efficacy and safety of trazodone versus clorazepate in the treatment of HIV-positive subjects with adjustment disorders: a pilot study. *J Int Med Res* 1999;27(5):223-232.
- (20) Deltito JA, Argyle N, Buller R, Nutting D, Ottosson JO, Brandon S, et al. The sequence of improvement of the symptoms encountered in patients with panic disorder. *Compr Psychiatry* 1991;32(2):120-129.
- (21) Deltito JA, Argyle N, Klerman GL. Patients with panic disorder unaccompanied by depression improve with alprazolam and imipramine treatment. *J Clin Psychiatry* 1991;52(3):121-127.
- (22) Den Boer JA, Westenberg HG. Effect of a serotonin and noradrenaline uptake inhibitor in panic disorder; a double-blind

comparative study with fluvoxamine and maprotiline. *Int Clin Psychopharmacol* 1988;3(1):59-74.

(23) European Medicines Agency EMA. . Scientific discussion from EMA.Product name: LYRICA Product no: MEA/H/C/000546/II/0004 . Opdateret: 20. march 2005.28. februar 2022. Link: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000546/WC500046605.pdf.

(24) 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. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(3):240-249.

(25) Green MA, Curtis GC. Personality disorders in panic patients: Response to termination of antipanic medication. . *Journal of Personality Disorders* 1988;2(4):303-14.

(26) Højlund M, Andersen JH, Andersen K, Correll CU, Hallas J. Use of antipsychotics in Denmark 1997-2018: a nation-wide drug utilisation study with focus on off-label use and associated diagnoses. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2021;30:e28.

(27) Højlund M, Rasmussen L, Olesen M, Munk-Olsen T, Pottegård A. Who prescribes quetiapine in Denmark? *Br J Clin Pharmacol* 2022;88(9):4224-4229.

(28) Khan A, Atkinson S, Mezhebovsky I, She F, Leathers T, Pathak S. Extended Release Quetiapine Fumarate (Quetiapine XR) as Adjunct Therapy in Patients with Generalized Anxiety Disorder and a History of Inadequate Treatment Response: A Randomized, Double-Blind Study. *Psychopharmacol Bull* 2011;44(2):5-31.

(29) Klerman GL. Depression and panic anxiety: the effect of depressive co-morbidity on response to drug treatment of patients with panic disorder and agoraphobia. *J Psychiatr Res* 1990;24 Suppl 2:27-41.

(30) Krüger MB, Dahl AA. The efficacy and safety of moclobemide compared to clomipramine in the treatment of panic disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249 Suppl 1:S19-24.

(31) Lepola U, Heikkinen H, Rimon RR, P. Clinical evaluation of alprazolam in patients with panic disorder; a double-blind comparison with imipramine. . *Human Psychopharmacology* 1990;5:159-63 1990;5:159-63.

(32) Li R, Wu R, Chen J, Kemp DE, Ren M, Conroy C, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study of Quetiapine-XR Monotherapy or Adjunctive Therapy to Antidepressant in Acute Major Depressive Disorder with Current Generalized Anxiety Disorder. *Psychopharmacol Bull* 2016;46(1):8-23.

(33) Liebowitz MR, Schneier F, Campeas R, Hollander E, Hatterer J, Fyer A, et al. Phenelzine vs atenolol in social phobia. A placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(4):290-300.

(34) Llorca PM, Spadone C, Sol O, Danniau A, Bougerol T, Corruble E, et al. Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002;63(11):1020-1027.

(35) Lomholt Larsen H. Misbrug af gabapentin og pregabalin – forsigtighed ved behandling af personer med opioidmisbrug. . *Rationel Farmakoterapi* 2018(7).

(36) Lopez AL, Kathol RG, Noyes R,Jr. Reduction in urinary free cortisol during benzodiazepine treatment of panic disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1990;15(1):23-28.

(37) Margraf J, Ehlers A, Roth WT, Clark DB, Sheikh J, Agras WSea. How "blind" are double-blind studies?. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1991;59(1):184-7.

(38) Merideth C, Cutler AJ, She F, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy in the acute treatment of generalized anxiety disorder: a randomized, placebo controlled and active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27(1):40-54.

(39) Michelson D, Hargreaves R, Alexander R, Ceesay P, Hietala J, Lines C, et al. Lack of efficacy of L-759274, a novel neurokinin 1 (substance P) receptor antagonist, for the treatment of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16(1):1-11.

(40) Möller HJ, Volz HP, Reimann IW, Stoll KD. Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):59-65.

(41) Nguyen N, Fakra E, Pradel V, Jouve E, Alquier C, Le Guern M, et al. Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: A doubleblind controlled study in general practice. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 2006;21:139-149.

(42) Noyes R,Jr, Burrows GD, Reich JH, Judd FK, Garvey MJ, Norman TR, et al. Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic

disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57(8):349-355.

(43) Noyes R,Jr, Garvey MJ, Cook B, Suelzer M. Controlled discontinuation of benzodiazepine treatment for patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1991;148(4):517-523.

(44) O'Donnell M,L., Metcalf O, Watson L, Phelps A, Varker T. A Systematic Review of Psychological and Pharmacological Treatments for Adjustment Disorder in Adults. *J Trauma Stress* 2018;31(3):321-331.

(45) 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.

(46) Rationel Farmakoterapi I. Når pakningsstørrelsen er større end behandlingsbehovet – dosisdispensering eller udlevering fra praksis? Artikel fra Rationel Farmakoterapi 9, 2020. Rationel Farmakoterapi 2020(9).

(47) Razavi D, Kormoss N, Collard A, Farvacques C, Delvaux N. Comparative study of the efficacy and safety of trazodone versus clorazepate in the treatment of adjustment disorders in cancer patients: a pilot study. *J Int Med Res* 1999;27(6):264-272.

(48) Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(9):1022-1030.

(49) Rickels K, Schweizer E. Panic disorder: long-term pharmacotherapy and discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(6 Suppl 2):12S-18S.

(50) Rickels K, Schweizer E, Weiss S, Zavodnick S. Maintenance drug treatment for panic disorder. II. Short- and long-term outcome after drug taper. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(1):61-68.

(51) Rimón R. Spectral electroencephalogram and clinical follow-up during alprazolam and imipramine treatment in panic disorder. . *Nordic Journal of Psychiatry* 1998;52(3):245-9 1998;52(3):245-9.

(52) Rocca P, Fonzo V, Scotta M, Zanalda E, Ravizza L. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95(5):444-450.

(53) Saxena B, Bakish D, Bowen R, D'Souza J. Brofaromine and clomipramine in panic disorder: a double-blind study. . *Clinical Neuropharmacology* 1992;15(Pt B):60.

(54) Schweizer E, Rickels K, Weiss S, Zavodnick S. Maintenance drug treatment of panic disorder. I. Results of a prospective, placebo-controlled comparison of alprazolam and imipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(1):51-60.

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

(56) Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. "Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis": Correction. *The Lancet* 2019;393(10182):1698.

(57) Song M, Hu L, Liu W, Liu Y, Tao X, Wang T, et al. Modified Suanzaorentang Had the Treatment Effect for Generalized Anxiety Disorder for the First 4 Weeks of Paroxetine Medication: A Pragmatic Randomized Controlled Study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017;2017:8391637.

(58) Stein DJ. Etifoxine versus alprazolam for the treatment of adjustment disorder with anxiety: a randomized controlled trial. *Adv Ther* 2015;32(1):57-68.

(59) Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(5):561-566.

(60) Stein DJ, Baldwin DS, Baldinetti F, Mandel F. Efficacy of pregabalin in depressive symptoms associated with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of 6 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(6):422-430.

(61) Stein DJ, Ahokas A, Jarema M, Avedisova AS, Vavrusova L, Chaban O, et al. Efficacy and safety of agomelatine (10 or 25 mg/day) in non-depressed out-patients with generalized anxiety disorder: A 12-week, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27(5):526-537.

(62) Styrelsen for Patientsikkerhed S. Vejledning om helbreds krav til kørekort august 2017 (version: 1.0).

(63) Sundhedsstyrelsen S. Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler. VEJ nr 9523 af 19/06/2019, 2019.

(64) Sundhedsstyrelsen S. Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til patienter over 18 år. VEJ nr 9763 af 28/06/2007, 2007.

(65) Taipale H, Särkilä H, Tanskanen A, Kurko T, Taiminen T, Tiihonen J, et al. Incidence of and Characteristics Associated With Long-term Benzodiazepine Use in Finland. *JAMA Netw Open* 2020;3(10):e2019029.

(66) Taylor CB, Hayward C, King R, Ehlers A, Margraf J, Maddock R, et al. Cardiovascular and symptomatic reduction effects of alprazolam and imipramine in patients with panic disorder: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10(2):112-118.

(67) van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG. Psychopharmacological treatment of social phobia: clinical and biochemical effects of brofaromine, a selective MAO-A inhibitor. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992;2(1):21-29.

(68) van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG, Pian KL. Clinical effects of buspirone in social phobia: a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 1997;58(4):164-168.

(69) Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, Alves AB, Liebowitz MR, Amrein R. Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenelzine. *Br J Psychiatry* 1992;161:353-360.

(70) Versiani, M., Nardi AE, Figueira I, Mendlowicz M, Marques C. Double-blind placebo controlled trial with bromazepam in social phobia. *J bras psiquiatr* 1997;46(3):167-171.

(71) Williams T, McCaul M, Schwarzer G, Cipriani A, Stein DJ, Ipser J. Pharmacological treatments for social anxiety disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *ACTA NEUROPSYCHIATR* 2020;32(4):169-176.

Referencer

1. NKR_38_opdat_Supervised training for men with prostate cancer in ADT_treatment.
2. [Intervention] for [health problem].
3. [Intervention] for [health problem].
4. [Intervention] for [health problem].
5. [Intervention] for [health problem].
6. [Intervention] for [health problem].
7. Søgeprotokol , NKA for brug af beroligende lægemidler – søgning på Guidelines. 2022; [Link](#)
8. Søgeprotokol, NKA for brug af beroligende lægemidler – søgning på PICO – Sekundær litteratur 2022. [Link](#)
9. Søgeprotokol, NKA for brug af beroligende lægemidler – søgning på PICO – Primær litteratur og opdateret søgning. [Link](#)
10. Tabel over studiekarakteristika NKA 63. [Link](#)