

Behandling av ångestsyndrom

En systematisk litteraturöversikt

Volym 1

September 2005



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering

The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) är en statlig myndighet som utvärderar sjukvårdens metoder. SBU analyserar nytta och kostnader för olika medicinska metoder och jämför vetenskapens ståndpunkt med svensk vårdpraxis. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas. Välkommen att besöka SBU:s hemsida, www.sbu.se

SBU ger ut tre serier av rapporter. I den första serien presenteras utvärderingar som utförts av SBU:s projektgrupper. Dessa utvärderingar åtföljs alltid av en sammanfattning och slutsatser fastställda av SBU:s styrelse och råd. Denna rapportserie ges ut med gula omslag. I den andra serien, med vita omslag, presenteras aktuella kunskaper inom något område av sjukvården där behov av utvärdering kan föreligga. Den tredje serien, Alert-rapporterna, avser tidiga bedömningar av nya metoder inom hälso- och sjukvården.

Rapporten "Behandling av ångestsyndrom" består av två volymer (nr 171/1+2) och kan beställas från:

SBU, Box 5650, 114 86 Stockholm
Besöksadress: Tyrgatan 7
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60
Internet: www.sbu.se • E-post: info@sbu.se

Grafisk produktion av abc på mac
Tryckt av Elanders Infologistics Väst AB, Mölnlycke 2005
Rapportnr: 171/1 • ISBN 91-87890-98-4 • ISSN 1400-1403

Behandling av ångestsyndrom

En systematisk litteraturöversikt

Volym 1

Projektgrupp

Lars von Knorring (ordförande)	Ingrid Håkanson (projektassistent)
Viveka Alton Lundberg	Agneta Pettersson (projektledare under perioden 2004–2005)
Vanna Beckman (deltog 1995–2002)	Per-Anders Rydelius
Susanne Bejerot	Sten Thelander (projektledare under perioden 1995–2004)
Roland Berg (deltog 1995–2002)	Helene Törnqvist (deltog 1999–2005)
Cecilia Björkelund	Kristian Wahlbeck (deltog 2002–2005)
Per Carlsson (deltog 1995–1999)	Hans Ågren
Elias Eriksson (deltog 1995–2001)	
Tom Fahlén	
Mats Fredrikson	

Externa granskare

Fredrik Almqvist	Per Høglend
Alv A. Dahl	Raben Rosenberg

Innehåll, Volym 1

SBU:s sammanfattning och slutsatser	9
Introduktion	37
1. Upptäckt och behandling av ångest i primärvård	75
2. Behandling av paniksyndrom	109
Appendix 1. Kvalitetsmall för granskning av studier om ångestsyndrom	287
Ordlista	293
Presentation av projektgruppen och externa granskare	301
Bindningar och jäv	303

Innehållsförteckningen för Volym 2 återfinns på sid 305

SBU:s sammanfattning och slutsatser



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

SBU:s sammanfattning och slutsatser

Slutsatser

- ❑ För samtliga ångestsyndrom finns behandlingsmetoder med dokumenterad effekt (Evidensstyrka 1). Med undantag för specifika fobier är effekterna av såväl farmakologisk som psykoterapeutisk behandling måttliga. Symtomen lindras men det är sällan som full symtomfrihet uppnås. Med få undantag återkommer symtomen när behandlingen avslutats.
- ❑ Samhällskostnaderna, främst i form av nedsatt produktivitet, ökad sjuklighet och dödlighet och ökad konsumtion av somatisk vård är höga. Kostnadseffektiviteten för olika behandlingsalternativ är inte klarlagd.
- ❑ Det vetenskapliga underlaget för att jämföra såväl effekter som kostnadseffektivitet mellan olika behandlingsmetoder är otillräckligt.
- ❑ Studier av psykodynamiskt inriktade behandlingar saknas nästan helt.
- ❑ Några bensodiazepiner har dokumenterad effekt vid vissa ångestsyndrom. Samtidigt är det väl belagt att preparaten ger betydande problem i form av biverkningar, beroende eller att symtomen förvärras igen efter en tids behandling.
- ❑ Det finns inga studier som entydigt belyser varför ångestsyndrom är förknippat med överdödlighet. Långtidsstudier som undersöker huruvida man kan minska överdödligheten med hjälp av någon behandling saknas.

Paniksyndrom, med eller utan agorafobi (skräck att vistas på vissa platser)

- ❑ De antidepressiva läkemedlen sertralin, paroxetin, imipramin och klomipramin minskar antalet panikattacker (Evidensstyrka 1), liksom sannolikt även citalopram och moklobemid (Evidensstyrka 3). Agorafobi påverkas i ringa utsträckning av antidepressiva läkemedel (Evidensstyrka 2).
- ❑ Exponering för de situationer som framkallar panik, lindrar symtomen på agorafobi vid paniksyndrom (Evidensstyrka 2).
- ❑ Kognitiv beteendeterapi (KBT), som inkluderar exponering, lindrar symtomen vid paniksyndrom utan agorafobi eller med lindrig till måttlig agorafobi (Evidensstyrka 1). Effekten på paniksyndrom med svår agorafobi är inte säkerställd. Exponering givet som enda terapi lindrar symtomen på agorafobi (Evidensstyrka 2).
- ❑ Effekten av psykoterapi är mer bestående än effekten av psyko-farmaka (Evidensstyrka 2).
- ❑ Antidepressiva läkemedel kombinerade med kognitiv beteendeterapi eller exponering har visat förstärkt effekt jämfört med behandlingarna givna var för sig (Evidensstyrka 2).

Specifik fobi

- ❑ Exponering, modellinläring och deltagande modellinläring, där patienterna lär sig hantera det som utlöser fruktan, har en god och bestående effekt vid specifik fobi (Evidensstyrka 1).
- ❑ Det saknas stöd för att läkemedelsbehandling är till nytta för patienter med specifik fobi.

Social fobi

- ❑ Läkemedlen fluvoxamin, sertralin, paroxetin, venlafaxin och escitalopram lindrar symtomen vid social fobi (Evidensstyrka 1).

- ❑ Kognitiv beteendeterapi, speciellt i grupp, lindrar symtomen vid social fobi (Evidensstyrka 1).

- ❑ Kombinationer av antidepressiva läkemedel och psykologiska terapier har inte gett bättre resultat än behandling med vardera terapin för sig (Evidensstyrka 2).

Tvångssyndrom

- ❑ Läkemedlen klomipramin, sertralin, paroxetin, fluoxetin och fluvoxamin lindrar symtomen på såväl tvångshandlingar som tvångstankar (Evidensstyrka 1) liksom citalopram (Evidensstyrka 2). Effekten kvarstår så länge som behandlingen pågår men de flesta återfaller när behandlingen avbryts (Evidensstyrka 2).
- ❑ Beteendeterapi (exponering plus responsprevention) förbättrar symtomen hos cirka hälften av patienterna med tvångshandlingar (Evidensstyrka 1). Effekten kvarstår vid uppföljningstider upp till två år (Evidensstyrka 2).

Posttraumatiskt stressyndrom, PTSD

- ❑ Läkemedlen fluoxetin, sertralin och paroxetin lindrar symtomen vid posttraumatiskt stressyndrom (Evidensstyrka 1). För sertralin har effekten kvarstått vid uppföljning efter upp till ett års behandling (Evidensstyrka 1).
- ❑ Olika former av upprepad exponering för sådant som påminner om den traumatiska händelsen lindrar symtomen vid PTSD (Evidensstyrka 1) liksom kognitiv beteendeterapi (Evidensstyrka 2).
- ❑ EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing), som omfattar en kombination av ögonrörelser och beteendeterapi, har effekt vid PTSD (Evidensstyrka 2) men ögonrörelserna saknar specifik terapeutisk betydelse (Evidensstyrka 1).

Generaliserat ångestsyndrom

- ❑ Behandling med läkemedlen paroxetin och venlafaxin lindrar symtomen vid generaliserat ångestsyndrom (Evidensstyrka 1) liksom sertralin och escitalopram (Evidensstyrka 2).
- ❑ Kognitiv beteendeterapi har effekt vid generaliserat ångestsyndrom (Evidensstyrka 2).

Behandling av barn och unga

- ❑ Vid separationsångest, överdriven ängslan, generaliserad ångest och social fobi lindrar kognitiv beteendeterapi symtomen (Evidensstyrka 1). Effekten kvarstår vid uppföljningar upp till två år (Evidensstyrka 2). Fluoxetin, paroxetin, sertralin och fluvoxamin har visat symtomlindrande effekt men inget av preparaten är godkänt på dessa indikationer för unga patienter.
- ❑ För patienter med specifik fobi är exponering för det fruktade föremålet eller situationen av nytta (Evidensstyrka 1).
- ❑ Vid tvångssyndrom lindrar behandling med läkemedlen klomipramin, sertralin och fluoxetin symtomen (Evidensstyrka 1) liksom paroxetin och fluvoxamin (Evidensstyrka 2). Av dessa är sertralin, fluvoxamin och klomipramin godkända för behandling av unga patienter.
- ❑ Vid tvångssyndrom har beteendeterapi, med eller utan kognitiva inslag, likvärdig effekt på symtomen som antidepressiva läkemedel (Evidensstyrka 1). Kombinationsbehandling ger en viss ytterligare effekt (Evidensstyrka 1).
- ❑ Vid posttraumatiskt stressyndrom lindrar kognitiv beteendeterapi symtomen (Evidensstyrka 2).

Inledning

Psykisk ohälsa står för 12 procent av den samlade sjukdomsburden i världen, enligt WHO:s uppskattningar. Den typ av ångesttillstånd som benämns paniksyndrom är den elfte vanligaste orsaken till ohälsa i åldrarna 15–44 år.

De samhällsekonomiska kostnaderna för ångestsjukdomar är höga. En beräkning utförd 1996 visade att de indirekta kostnaderna, framför allt för sjukskrivningar och förtidspensioner, uppgick till drygt 17 miljarder kronor per år i Sverige. De direkta sjukvårdskostnaderna uppgick till 1,5 miljarder kronor, varav 0,3 miljarder för läkemedel.

Ångest definieras som olustkänslor eller kroppsliga spänningssymtom inför en förväntad fara eller olycka där det upplevda hotet kan komma utifrån eller inifrån. Ängslan och ångest som enskilda symtom är vanliga och förekommer vid flera psykiska störningar, t ex depression och psykoser.

Med ångestsyndrom avses att flera symtom på ångest förekommer samtidigt på ett specifikt sätt och med en viss varaktighet. Ångesten ska vara av en sådan svårighetsgrad att den leder till stora inskränkningar i patientens dagliga liv eller andra funktionsnedsättningar. Indelningen i syndrom baseras på observationer att vissa tillstånd karakteriseras av en grupp av symtom och inte på någon kunskap om bakomliggande mekanismer. Det finns inte heller några kända biologiska markörer som kan användas för att ställa diagnosen.

Uppdraget

Uppdraget var att granska olika metoder att behandla de etablerade ångestsyndromen. Symtomlindrande behandling av ospecifika symtom vid oro, ängslan och ångest ingick inte i uppdraget.

Utvärderingen innefattade behandling av barn, ungdomar och vuxna med:

- Paniksyndrom
- Tvångssyndrom
- Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)
- Generaliserat ångestsyndrom (GAD)
- Fobier.

Eftersom ångestsyndrom ofta har ett långdraget förlopp lades ett speciellt fokus på att finna studier som värderar behandlingseffekterna på lång sikt.

Rapporten grundas på en systematisk genomgång av litteraturen. Granskningen inleddes med en bred databassökning för att identifiera alla publikationer om behandling av ångestsyndrom. I en stegvis process valdes de studier ut som uppfyllde kraven i SBU:s kvalitetsgraderingsmall för psykiatriprojekt.

Värderingen av läkemedelseffekter baserades på studier där läkemedlet jämförts med placebo eller med annan aktiv behandling. När det gäller psykoterapier har även studier där kontrollgruppen stått på väntelista för behandling accepterats för granskning.

Sammanställningen av studier och deras respektive bevisvärden utgör grunden för slutsatserna om behandlingseffekter. Det sammanlagda vetenskapliga underlaget värderas som en evidensstyrka (se Faktaruta 1).

Faktaruta 1

Krav för evidensgradering av SBU:s slutsatser.

Evidensstyrka 1 – starkt vetenskapligt underlag

Slutsatsen stöds av minst två studier med högt bevisvärde eller en god systematisk översikt.

Evidensstyrka 2 – måttligt starkt vetenskapligt underlag

Slutsatsen stöds av en studie med högt bevisvärde och minst två studier med medelhögt bevisvärde.

Evidensstyrka 3 – begränsat vetenskapligt underlag

Slutsatsen stöds av minst två studier med medelhögt bevisvärde.

Otillräckligt vetenskapligt underlag

Inga slutsatser kan dras när det saknas studier som uppfyller kraven på bevisvärde.

Motsägande vetenskapligt underlag

Inga slutsatser kan dras när det finns studier som har samma bevisvärde men vilkas resultat är motstridiga.

Graderingen förutsätter att studierna pekar i samma riktning. Vid mindre avvikelser kan evidensgraden sänkas. En mycket stor och välgjord randomiserad, kontrollerad studie utförd på ett stort antal centra kan ersätta två mindre studier.

Det är viktigt att vara medveten om den allmänt kända risken för publikationsbias, dvs att studier med positivt resultat, är överrepresenterade i litteraturen. Problemet har uppmärksamats av registreringsmyndigheter, bl a Läkemedelsverket, som i en rapport har påvisat att studier på antidepressiva läkemedel har publicerats selektivt.

I genomgången av litteraturen har gruppen funnit stora, randomiserade studier som endast presenterats summariskt i översiktsartiklar eller som sammanfattningar för kongresser, men som inte har publicerats i vetenskapliga tidskrifter. Om detta är ett tecken på publikationsbias kan det innebära att effekterna för såväl vissa läkemedel som för psykoterapier har överskattats.

Symtom/definitioner

Ångesttillstånd kan medföra panikattacker, fobier och tvångstankar/tvångshandlingar.

Panikattacker definieras som avgränsade, hastigt påkommande attacker av intensiv rädsla, fruktan eller skräck. Paniken förenas ofta med känslor av en förestående undergång och rent fysiska symtom som extraslag av hjärtat och kvävningsskänslor.

Tvångstankar är återkommande, påträngande tankar. En tvångshandling är ett upprepat beteende som förefaller målinriktat och som utförs som svar på en tvångstanke eller i enlighet med en regel som personen känner sig tvingad att följa.

Fobier slutligen, definieras som en bestående irrationell rädsla för ett specifikt stimulus (en utlösande företeelse, aktivitet eller situation). Fobin resulterar i att personen antingen försöker undvika det stimulus som utlöser fruktan eller uthärdar den under lidande.

Diagnostik

Det finns två stora diagnossystem för psykiatriska sjukdomar; ICD (International Classification of Diseases) framtaget av WHO, samt DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) utvecklat av amerikanska psykiatriska föreningen. Båda diagnossystemen har reviderats vid flera tillfällen. Sedan drygt tio år tillbaka används versionerna DSM-IV och ICD-10.

Ångestsyndromen har fått olika innebörd i de olika versionerna av ICD eller DSM. Oftast definieras de likartat i ICD-10 och DSM-IV men i vissa fall kan begränsade skillnader bli väsentliga när det gäller avgränsning, spontanförlopp och svar på behandling. I viss utsträckning uppstår problem även då studier som använder olika versioner av samma diagnossystem ska jämföras. Ett exempel är kriterierna för generaliserat ångestsyndrom där endast DSM-IV kräver att tillståndet ska ha varat minst sex månader samt att störningen ska orsaka signifikant lidande. Det finns alltså risk för att ett urval av patienter som har gjorts med DSM-III-kriterier inte överensstämmer med ett urval som bygger på DSM-IV.

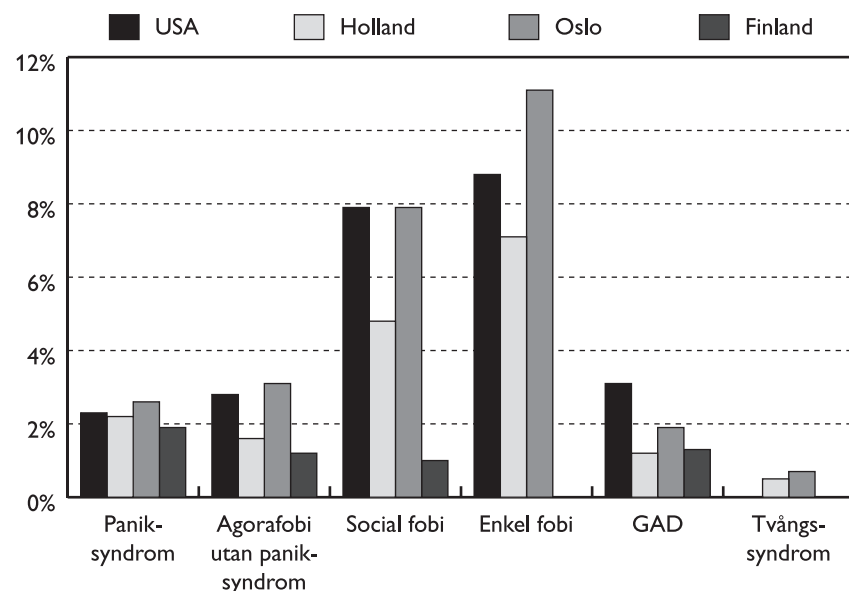
Vid värderingen av behandlingseffekter har därför hänsyn tagits till vilket diagnossystem som har använts och i vilken version.

Tillståndets svårighetsgrad och effekter av behandling följs ofta med hjälp av skattningsskalor. Det finns ett stort antal skalor utvecklade för respektive syndrom.

Ångestsyndrom är vanliga

Ångestsyndrom är vanligt förekommande. Punktprevalensen, dvs andelen individer som under en 12-månaders period har lidit av något ångestsyndrom, varierar mellan 12 och 17 procent i olika epidemiologiska studier. Man har uppskattat att var fjärde individ någon gång i livet kommer att drabbas av ett ångestsyndrom.

Det finns flera epidemiologiska studier från olika länder och kulturer och dessa visar i huvudsak likartad förekomst av de olika syndromen (se Figur 1). Sannolikt är uppgifterna tillämpliga på svenska förhållanden. Ett undantag kan vara social fobi, där förekomsten antas vara mer beroende av sociala och kulturella förhållanden.

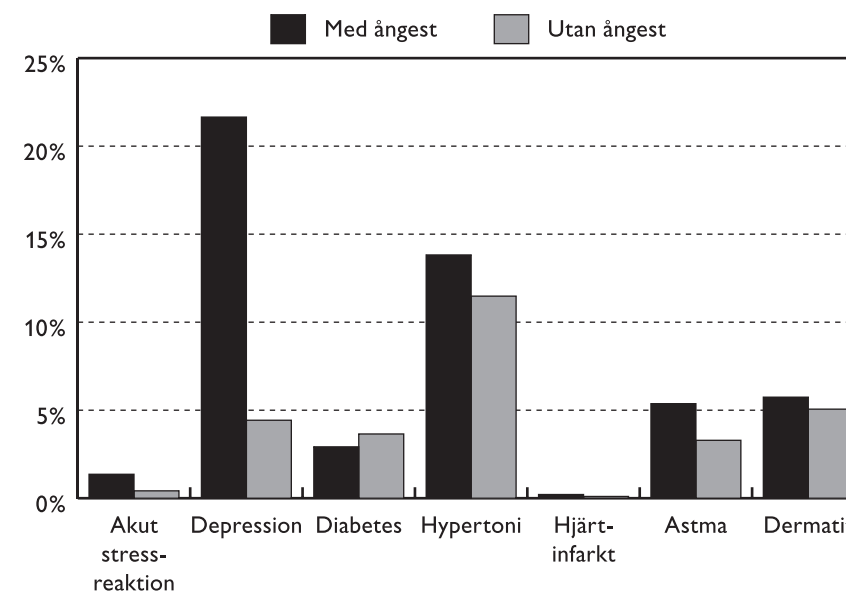


Figur 1 Förekomsten av ångestsyndrom (procent) hos vuxna (20–60 år) under ett år i USA (National Comorbidity Survey), Holland (Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study), Oslo (Kringlen m fl) och Finland (Health 2000 Study).

Kvinnor löper högre risk än män att insjukna i ett ångestsyndrom. Studier från USA och Nederländerna anger att mellan 13 och 20 procent av männen och mellan 25 och 30 procent av kvinnorna riskerar att drabbas någon gång i livet. För vissa ångestsyndrom har man kunnat visa att symtom och förlopp skiljer sig mellan män och kvinnor. Detta måste man ta hänsyn till då effekten av behandling ska utvärderas.

Samsjuklighet och överdödlighet

Personer som lider av något ångestsyndrom har ofta andra sjukdomar samtidigt. En stor epidemiologisk studie visade t ex att individerna i genomsnitt hade mer än två psykiska störningar samtidigt men att några hade upp till sju olika psykiatriska diagnoser. Individer med fobier har



Figur 2 Jämförelse av frekvensen av några psykiska och kroppsliga sjukdomar hos 1 900 individer med ångest och 1 900 individer utan ångest (Marciniak och medarbetare, *Depress Anxiety* 2004;19:112-20).

visat samsjuklighet med annan psykisk sjukdom i mer än 80 procent av fallen och med generaliserad ångest i 90 procent. Samtidigt drogmissbruk är också vanligt. En amerikansk studie anger att mer än 35 procent av dem som har generaliserat ångestsyndrom eller fobi missbrukar alkohol eller andra droger.

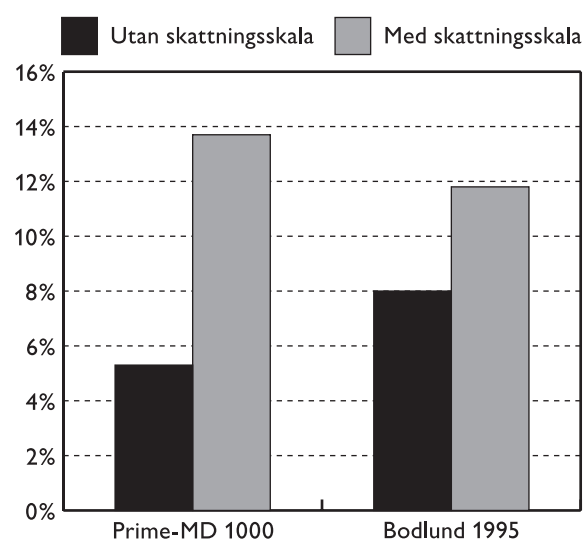
Kroppsliga sjukdomar som t ex hjärtbesvär, diarré, förstoppning, förhöjda blodfetter och astma är vanligare hos patienter med ångestsyndrom än hos normalbefolkningen (se Figur 2).

Vid många av ångestsyndromen finns en betydande överdödlighet. Det gäller t ex paniksyndrom som, enligt en metaanalys, är förknippad med dubbelt så hög dödlighet för de drabbade som för normalbefolkningen, och betydligt högre än vid depression.

Var finns patienterna?

Kunskaperna om handläggning och behandlingseffekter grundar sig på studier som utförts inom specialistvården där patienterna i allmänhet har svårare problem. Cirka 70 procent av de vuxna patienterna återfinns däremot inom primärvården. Deras symtom är ofta lindrigare och uppfattas inte som ”typiska” för ångestsyndrom. Många patienter uppsöker inte heller primärvården för ångest utan för kroppsliga symtom som bröstsmärtor, hjärtklappning eller magbesvär. I en del fall kommer patienten hinna utredas för andra tillstånd innan diagnosen ångestsyndrom ställs och behandling sätts in.

Åtskilliga studier, från internationella såväl som svenska förhållanden, bekräftar att en mindre del av patienterna med ångestsyndrom får sin diagnos i ett tidigt skede. En stor amerikansk studie, Prime-MD 1000, anger t ex att 61 procent av patienterna inte diagnostiserats trots att de hade en läkarkontakt sedan lång tid tillbaka.



Figur 3 Andelen patienter med ångestsyndrom som upptäcks i primärvården med och utan diagnoshjälpmiddel. Källor: Prime-MD 1000 och Bodlund 1995.

Diagnostiken kan förbättras genom användning av hjälpmedel, som t ex strukturerade intervjuunderlag eller skattningsskalor (se Figur 3).

Det finns ett fåtal studier som belyser hur vårdens organisation påverkar behandlingsresultatet. En amerikansk studie fann att ett tillägg av utbildning av patienterna, telefonuppföljning och tillgång till psykiatrisk konsult förbättrade behandlingseffekten jämfört med en kontrollgrupp som enbart fick standardbehandling. Detta antyder att behandlingen kan göras mer effektiv genom ett samarbete mellan primärvården och psykiatrisk specialistvård.

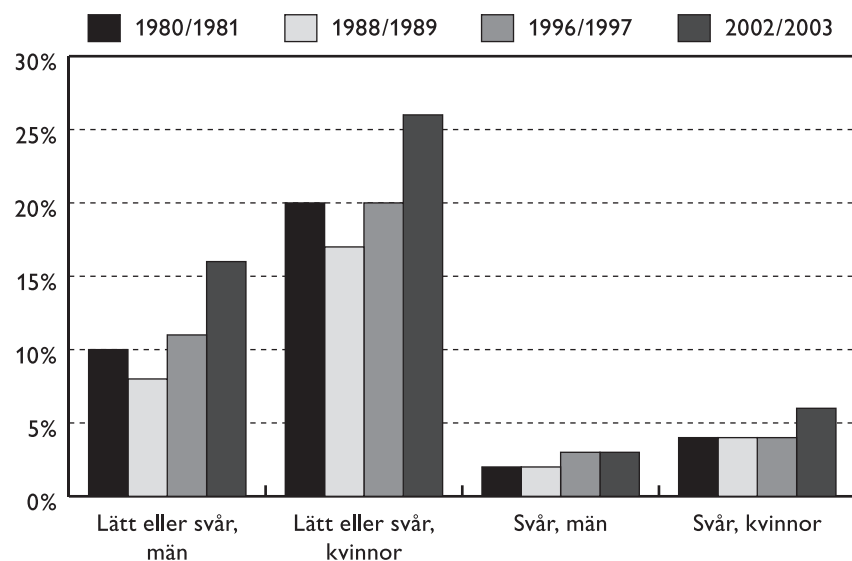
Ångestsjukdomarnas konsekvenser för samhället

Såväl hälsoekonomiska studier som officiell statistik över hälsorelaterade kostnader bekräftar att ångestsyndrom är resurskrävande för samhället. Tillgänglig svensk statistik grundas på ångesttillstånd i vidare bemärkelse vilket medför att andelen av individerna med ”oro, ängslan och ångest” som lider av ett ångestsyndrom inte är känd.

Sjukvårdskonsumtionen är hög och studier utförda på patienter med ångestsyndrom visar att nära 60 procent av kostnaderna beräknas hänföra sig till icke-psykiatrisk vård. En studie kom fram till att patienter med astma som led av samtidigt ångestsyndrom hade tre gånger högre vårdkonsumtion på sjukhus jämfört med patienter med astma utan ångest.

Många patienter med ångestsyndrom blir oförmögna till arbete under kortare eller längre perioder och data antyder att nära hälften av dem står helt utanför arbetslivet. Vissa individer, framför allt kvinnor, riskerar att inte komma in på arbetsmarknaden över huvud taget.

Psykisk ohälsa är ett växande problem, något som bl a kan avläsas av Statistiska Centralbyråns årliga undersökning om levnadsförhållanden (se Figur 4). En femårsuppföljning av individer som uppgett sig ha ångest, oro eller ängslan visade en förhöjd relativ risk för självmordsförsök och sjukhusvård med psykiatrisk diagnos. Riksförsäkringsverket redovisade 2003 en ökning av antalet som långtidssjukskrivs eller förtidspensioneras



Figur 4 Andel av befolkningen i Sverige med ängslan, oro eller ångest (åldersstandardiserat). Källa: Socialstyrelsen, Folkhälsorapport 2005.

pga depression och ångesttillstånd med 6 procentenheter mellan perioden 1995 och 2002.

Behandling av ångestsyndrom

Litteraturen omfattar i huvudsak behandling med läkemedel eller med psykoterapi.

Farmakologisk behandling

Huvuddelen av litteraturen om farmakologisk behandling avser anti-depressiva läkemedel och bensodiazepiner. Bensodiazepiner har en väldokumenterad effekt vid ospecifika ångesttillstånd. Samtidigt är det väl belagt att bensodiazepiner har stora nackdelar. Vid utsättning kan patienterna drabbas av symtom som störningar i lukt- och känselsinnet, förvirring och parestesier (domningar, yrsel, förändrat luktsinne etc). Det är vanligt att ångesten återkommer efter en tids behandling, ofta

starkare än före behandling. Dessutom finns en stor risk för att patienten blir beroende av läkemedlet.

Psykoterapi

De beteendeterapeutiska metoder som används vid ångestsyndrom är framför allt exponering och avslappning. Exponering innebär att patienter utsätter sig för den fruktade situationen antingen stegvis eller direkt ("flooding" eller "implosion therapy"). Patienten ska förmås att utvärda fobiska stimuli och rädsla så länge som möjligt utan att fly från situationen.

Kognitiv terapi inriktar sig på att påverka tankemönster. Det finns ett flertal metoder, varav några är utvecklade för att behandla ångesttillstånd.

Kognitiv beteendeterapi, KBT, kombinerar inslag från både beteendeterapi och kognitiv terapi, med hemuppgifter som en viktig del. Gränsdragningen mellan de olika terapierna är inte entydig och ofta är det svårt att avgöra vilken terapiform som använts i studier. Oftast avses dock en blandform, dvs KBT.

Terapier baserade på psykodynamiska teorier har studerats i mycket liten omfattning vid ångestsyndrom.

Effekt av olika behandlingsmetoder vid ångestsyndrom

De behandlingsmetoder för vilka det finns stöd för effekt redovisas i Tabellerna I–III.

Paniksyndrom

Paniksyndrom innefattar fler symtom än de återkommande panikattackerna. Yrsel, svårigheter att andas och frossbrytningar är symtom som gör att många misstolkar tillståndet som en kroppslig sjukdom. Symtomen kommer plötsligt, når snabbt sitt maximum och varar bara några minuter. Panikattackerna kan ge upphov till rädsla för nya attacker (förväntansångest). Agorafobi, "torgskräck" är en annan vanlig konsekvens

av panikattackerna. Det innebär att man försöker undvika platser och situationer där det vore genant att få en panikattack eller där det är svårt att få hjälp. Den drabbade undviker t ex att vistas utomhus ensam, att stå i kö eller åka allmänna färdmedel.

Paniksyndrom är dubbelt så vanligt hos kvinnor som hos män.

Flera antidepressiva läkemedel har dokumenterad effekt på panikattackerna medan de har en begränsad effekt på agorafobi. Det finns inga tillförlitliga data på hur länge en farmakologisk behandling ska pågå men oberoende av behandlingstidens längd återinsjuknar en stor del av patienterna inom ett år.

Om inslaget av agorafobi är lindrigt eller måttligt har kognitiv beteendeterapi, KBT, med exponering dokumenterad effekt och det finns begränsat vetenskapligt stöd för att behandlingen ger en mer långvarig symtomfrihet. Däremot är det inte visat att KBT ger effekt vid svår agorafobi.

Specifik fobi

De specifika fobierna är de vanligaste ångestsyndromen och drabbar en av tio i befolkningen någon gång i livet. Fobin utmärks av en irrationell rädsla för särskilda företeelser som t ex tandläkarbesök, flygresor, höga höjder, åsyn av blod eller spindlar. Oftast innebär fobin ingen större inskränkning i det dagliga livet men i vissa fall kan rädslan utgöra ett stort hinder och handikapp.

Den enda behandling som har säkerställd effekt är beteendeterapi med exponering. Uppläggningsen av behandlingen avgörs av vilken ångest som patienten förmår utstå. Effekten är mycket god och flertalet med specifik fobi blir helt eller nästan återställda vid uppföljningar upp till ett år efter avslutad terapi.

Social fobi

Social fobi karakteriseras av en stark rädsla för att dra till sig andras uppmärksamhet i vanliga sociala situationer genom att röda, börja darra eller verka avvikande. Rädslan medför en överdriven uppmärksamhet på

det egna beteendet, som kan bli stelt och tillgjort. Den drabbade undviker socialt samspel som kafferaster och muntliga presentationer och avstår från att söka anställningar som han/hon är formellt kvalificerad för. I svårare fall är social fobi starkt handikappande och förenat med en försämrad livskvalitet.

Gränsdragningen mellan vanlig blyghet och social fobi är svår att göra och varierar mellan olika kulturer. I de flesta befolkningsstudier har social fobi varit något vanligare hos kvinnor.

Några läkemedel liksom kognitiv beteendeterapi har en kliniskt relevant effekt. Behandlingseffekterna är ofta otillräckliga.

Tvångssyndrom (Obsessivt–kompulsivt syndrom)

Tvångssyndrom kännetecknas av tvångstankar och tvångshandlingar. Tvångstankarna har oftast destruktivt eller sexuellt innehåll och väcker stark ångest och motvilja eftersom de strider mot personens normala uppfattning. Tvångshandlingarna fokuserar ofta på kontroll (renlighet, låsta dörrar, avstängda plattor på spisen) men kan också utgöras av ritualiserade rörelsemönster eller ett extremt samlarbete. Symtomen uppfattas visserligen som onormala för den drabbade men att inte utföra tvångshandlingarna är förknippat med en stark ångest.

Begränsade inslag av tvångstankar och tvångshandlingar förekommer hos många utan att vara uttryck för sjukdom. Tvångssyndrom drabbar några procent av befolkningen. Tillståndet debuterar tidigare hos män som ofta också har en svårare form av sjukdomen. Tvångssyndrom kan vara handikappande genom att ritualerna upptar all tid och omöjliggör arbete.

Beteendeterapi med responsprevention är den bäst dokumenterade behandlingen, framför allt för tvångshandlingar. Terapin innebär att patienten förhindras att genomföra tvångshandlingarna. Flertalet patienter har kvarstående besvär men effekten av terapin verkar kvarstå upp till två år efter avslutad behandling.

Flera antidepressiva läkemedel har visat en kliniskt relevant effekt men patienterna blir oftast inte symtomfria. De flesta återfaller när behandlingen avbryts.

Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)

PTSD beskrevs ursprungligen som en reaktion på stridserfarenheter eller vistelse i fångläger. Efterhand har diagnosen kommit att omfatta alla slags allvarliga trauman. För diagnos krävs att tillståndet ska ha föregåtts av en händelse som uppfattats som livshotande. Centrala symtom är plötsliga, intensiva minnesbilder, sömnproblem, koncentrationssvårigheter, irritabilitet och muskelspänningar.

Risken att utveckla PTSD ökar om individen tidigare haft psykiska problem eller upprepade trauman. Kvinnor och individer med personlighetsstörning har högre risk att drabbas.

Enstaka studier talar för att kortvariga kognitiva terapier som ges redan när de första tecknen på posttraumatisk stress inträder, kan förhindra att ett kroniskt tillstånd utvecklas. Däremot saknas stöd för att så kallad psykologisk debriefing kan förebygga ett kroniskt stressyndrom.

Olika former av exponering samt två antidepressiva läkemedel har visat kliniskt relevant effekt.

Patienterna blir dock sällan helt återställda.

Generaliserat ångestsyndrom

Vid generaliserat ångestsyndrom dominerar en malande oro med kroppsliga obehag som t ex spänningar, svettningar, orolig mage och störd nattsömn. Oron är ofta utan fokus men kan också handla om en överdriven rädsla för att drabbas av olyckor och sjukdomar. En person med generaliserat ångestsyndrom kan aldrig slappna av.

Tillståndet är i huvudsak livslångt men med fluktuerande förlopp. Syndromet förekommer vanligen tillsammans med andra ångestsjukdomar eller med depression. Patienterna uppsöker vården pga kroppsliga sym-

tom. I den mån diagnosen ställs, är det oftast i primärvården eller den somatiska sjukvården.

Ett flertal läkemedel liksom kognitiv beteendeterapi har säkerställd effekt på generaliserat ångestsyndrom.

Behandling av ångestsyndrom hos barn och unga

Ångestsyndrom förefaller yttra sig på samma sätt hos barn och vuxna. Undantaget är separationsångest som endast förekommer hos barn under en begränsad period.

Några antidepressiva läkemedel har visat effekt vid korttidsbehandling av tvångssyndrom, generaliserat ångestsyndrom och social fobi men läkemedelsbehandling är endast godkänd för tvångssyndrom.

Av de psykoterapeutiska metoderna har beteendeterapi visat effekt vid tvångssyndrom och exponering vid specifika fobier. Kognitiv beteendeterapi är effektivt vid generaliserat ångestsyndrom och social fobi och har visat en måttlig effekt vid posttraumatiskt stressyndrom.

Några studier från Australien och USA tyder på att förebyggande ”psykopedagogiska” insatser för barn med förhöjd ångestnivå kan fördröja utvecklingen av ångestsyndrom med flera år men det är oklart om behandling av unga påverkar den psykiska hälsan upp i vuxen ålder.

Behov av forskning

Granskningen av befintlig litteratur avslöjar att det finns brister i kunskaperna om behandling av ångestsyndrom. Det är angeläget med ytterligare forskning inom följande områden:

- Det är oklart hur länge en läkemedelsbehandling ska pågå, när det är motiverat att byta behandling och i vilken utsträckning kombinationsbehandling med antidepressiva läkemedel och psykoterapi ökar behandlingseffekten.

- Det vetenskapliga underlaget för att bedöma vilka strategier för diagnos och omhändertagande som är effektiva för primärvårdens patienter är otillräckligt.
- Trots den omfattande samsjukligheten finns det få studier som värderar effekten av behandling av patienter med samtidig depression eller flera samtidiga ångestsyndrom.
- En stor del av vuxnas ångestsyndrom debuterar i barn- och ungdomsåren, men det är oklart om risken för ångestsyndrom i vuxen ålder kan minska genom primärprevention eller tidig behandling av barn och ungdom.
- Psykodynamisk terapi och familjeterapi är de oftast använda psykologiska behandlingarna för ångestsyndrom hos barn och vuxna. Deras effekt har inte visats i vetenskapligt adekvata studier.
- Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma vilket omhändertagande av individer med ångestsyndrom som är mest kostnadseffektivt.

Tabell I Antidepressiva läkemedel med stöd för effekt vid behandling av vuxna med ångestsyndrom (siffran i tabellen motsvarar evidensstyrkan).

Ångest-syndrom	Paroxetin	Sertralin	Fluoxetin	Fluvoxamin	Citalopram	Escitalopram	Venlafaxin	Imipramin	Klomi-pramin	Fenelzin	Moklobemid
Panik-syndrom	1	1			3			1	1		3
Specifika fobier											
Social fobi	1	1		1		1	1			2	2
Tvångs-syndrom	1	1	1	1	2				1		
PTSD	1	1	1								
GAD	1	2				2	1	2			

PTSD = posttraumatiskt stressyndrom
 GAD = generaliserat ångestsyndrom

Tabell II Övriga läkemedel som visat effekt vid behandling av ångestsyndrom hos vuxna.

Ångest-syndrom	Buspiron	Hydroxyzin	Alprazolam	Lorazepam	Klonazepam	Diazepam
Panik-syndrom			1		1	
Specifika fobier						
Social fobi					3	
Tvångs-syndrom						
PTSD						
GAD	3	2	1	1		1

PTSD = posttraumatiskt stressyndrom
GAD = generaliserat ångestsyndrom

Tabell III Psykoterapier som visat effekt vid behandling av ångestsyndrom hos vuxna.

Ångest-syndrom	Kognitiv beteendeterapi, KBT	Beteendeterapi med exponering	Avslappning	Kognitiv terapi, KT	Psykodynamisk terapi	EMDR
Panik-syndrom	1	2	3			
Specifika fobier	1	1				
Social fobi	1					
Tvångs-syndrom		1		3		
PTSD	2	1				2
GAD	2					

PTSD = posttraumatiskt stressyndrom
GAD = generaliserat ångestsyndrom
EMDR = eye movement desensitization and reprocessing

Introduktion

I psykiatriskt språkbruk används begreppet ångest för att beteckna en grupp ospecifika, obehagliga symtom som liknar upplevelserna av, och reaktionerna på, skräck och fruktan [51]. Ångest har varit känt för mänskligheten sedan urminnes tider. Roten ”angh”, som betyder tryck eller kvävningsskänsla, kan spåras tillbaka till det rekonstruerade proto-indoeuropeiska språket. Begreppet återkommer som ”angcho” i grekiskan, som ”angustus”, ”angor”, ”anxietas” och ”angina” i latinet och finns som ångest och ängslan i svenskan. I latinet används ”angor” för att beteckna en övergående upplevelse medan ”anxietas” används som beteckning på ett mer stabilt, långvarigt tillstånd. Detta kan väl förebåda den idag allmänt accepterade uppdelningen mellan mer stabil generaliserad ångest (generaliserat ångestsyndrom) [5,45,46,47] respektive ångest vid mer avgränsade panikattacker (paniksyndrom) [5,45,46,47].

I den svenska översättningen av de diagnostiska kriterierna i DSM-IV (se avsnittet Diagnostiska kriterier/diagnostiska avgränsningar för närmare beskrivning) definieras *ångest* som olustkänslor eller somatiska spänningssymtom inför en förväntad fara eller olycka [6]. Det upplevda hotet kan vara såväl yttre som inre. Till ångestområdet räknas även *fobier* som definieras som bestående irrationell rädsla för en särskild företeelse, aktivitet eller situation (det fobiska stimuli) vilket resulterar i en stark önskan att undvika den fruktade företeelsen, aktiviteten eller situationen. Detta leder vanligen till undvikandebeteende eller till att personen uthärdar konfrontationen under påtagligt lidande [6].

Panikattacker definieras som avgränsade, hastigt påkommande attacker av intensiv rädsla, fruktan eller skräck som ofta förenas med undergångskänslor. Under attackerna upplever patienten olika symtom som t ex en känsla av att tappa andan, extraslag av hjärtat, bultande hjärta eller hastig puls, smärta eller obehag i bröstet, kvävningsskänslor, rädsla för att bli tokig eller att mista kontrollen [6]. I den svenska översättningen av DSM-III-R definieras *tvångstankar* som återkommande envist påträng-

ande, meningslösa idéer, tankar, bilder eller impulser som är jagdystona, dvs som inte upplevs som medvetet framkallade, utan snarare som idéer som tränger in i medvetandet [4]. *Tvångshandlingar* definieras som upprepat beteende som förefaller målinriktat och som utförs som svar på en tvångstanke, eller i enlighet med vissa regler eller på ett stereotypt sätt. Beteendet är inte ett mål i sig, utan är ägnat att åstadkomma eller förhindra en framtida situation eller ett framtida sakförhållande. Aktiviteten är emellertid antingen starkt överdriven, eller också är den inte på något realistiskt sätt kopplad till den situation den avser att åstadkomma eller förhindra. Handlingen utförs med en känsla av subjektiv tvång, kopplad till en önskan att motstå tvånget (åtminstone till en början). Själva handlingen i fråga är inte lustfylld, även om den kan ge en viss spänningsreduktion.

Även om såväl ångest som fobier, tvångshandlingar och tvångstankar räknas till ångestsyndromen så är det inte helt klarlagt att dessa olika syndrom verkligen bör klassificeras tillsammans.

Hos små barn förekommer ett tillstånd som brukar kallas *pavor nocturnus* (nattskräck) [26]. Det karakteriseras av ett plötsligt uppvaknande en halv till tre timmar efter insomnandet, vanligtvis förenat med skrik. Samtidigt brukar man se en intensiv oro och tecken på aktivering av autonoma nervsystemet med hjärtklappning, snabb andning, vidgade pupiller och hårresning. Hos något äldre barn är den vanligaste ångeststörningen så kallad separationsångest [26]. Ängslan vid separation är ett normalfenomen hos barn mellan ett halvt år och upp till några års ålder. Från sex års ålder är ängslighet och ångest vid separation från närstående patologiskt i vardagsituationer. I tonåren förekommer paniksyndrom, generaliserad ångest och tvångssyndrom med kliniska bilder som mer liknar de vuxnas [26].

Symtomatisk lindring av ospecifik ångest gentemot behandling av ångestsyndrom

Ängslan och ångest som enskilda symtom är vanliga och förekommer som delsymtom vid de flesta psykiska störningar. Det gäller inte bara ångestsyndrom utan även depressiva syndrom och psykoser.

Ängslan och ångest som symtom kan akut, symtomatiskt lindras med t ex alkohol eller bensodiazepiner. Bensodiazepinernas goda, akuta ångestlindrande effekt har bedömts som väldokumenterad och en lång rad olika bensodiazepiner har registrerats av Läkemedelsverket [33]. Begränsningen i användningen av bensodiazepiner ligger inte i bristfällig symtomatisk effekt vid ångest utan i risk för missbruk och beroende [49]. Denna översikt granskar inte symtomatisk behandling av ängslan och ångest. Det är i överensstämmelse med de riktlinjer som utfärdats av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA för kliniska undersökningar av produkter för ångestbehandling [14].

När flera symtom förekommer samtidigt på ett typiskt sätt brukar man tala om *syndrom*. De flesta ångesttillstånden är i nuvarande klassifikationssystem definierade som syndrom. Denna översikt har begränsats till att granska vilken eller vilka behandlingar som har dokumenterad effekt på de olika etablerade ångestsyndromen.

Ångestsyndromen har i regel ett mycket långdraget spontanförlopp, oftast med kvarstående symtom under många år. Det är därför av speciellt intresse att försöka värdera vilken eller vilka behandlingar som verkligen påverkar långtidsutfallet och som ger den bästa funktionsförmågan och livskvaliteten sett över flera års sikt.

Diagnostiska kriterier/diagnostiska avgränsningar

Traditionellt har Världshälsoorganisationen (WHO) under det senaste århundradet ansvarat för klassifikationssystem som ska garantera en likformig användning av olika diagnoser på olika håll i världen. Fram till den åttonde versionen av the International Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death (ICD-8) [41], som introducerades i svensk översättning 1968 [42], klassificerades ångestsyndromen under beteckningen *neuros*. Man kunde här finna *neurosis angoris*, *neurosis hysterica*, *neurosis phobica* och *neurosis obsessiva-compulsiva*. Det fanns ingen systematisk beskrivning av syndromen och strikta diagnostiska avgränsningar saknades. Det ter sig således vanskligt att jämföra behandlingsstudier där diagnostiken baseras på ICD-8.

År 1978 utkom den nionde versionen av the International Classification of Diseases, (ICD-9) [43], i Sverige introducerad 1987 [44]. Utgåvan åtföljdes av beskrivningar av de olika diagnoserna men utan diagnostiska kriterier eller avgränsningar och de översattes aldrig till svenska. I ICD-9 förekom fortfarande neurosbegreppet och ångestsyndromen klassificerades som ångestneuros, hysteri, fobi och tvångsneuros. Inte heller ICD-9 utgör någon solid bas för att jämföra behandlingsstudier från olika länder och kulturer.

År 1980 introducerade amerikanska psykiatriska föreningen (APA) den tredje revisionen av the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III) [1], utgiven på svenska 1984 [2]. Här fick psykiatri för första gången tillgång till strikta diagnostiska kriterier som entydigt avgränsade tillstånden. I DSM-III klassificerades paniksyndrom, generaliserat ångestsyndrom, tvångssyndrom, posttraumatiskt stressyndrom, och atypiskt ångestsyndrom. DSM-III kom att få stort genomslag i klinik och i forskning världen över och det är därför meningsfullt att jämföra behandlingsstudier från olika länder och kulturer där patienterna inkluderats enligt DSM-III-kriterier. DSM-systemet har senare reviderats 1987 [3] och 1994 [5].

År 1992 introducerade WHO den tionde revisionen av the International Statistical Classification of Diseases and Related Health problems, ICD-10 [46] som åtföljdes av Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines 1992 [45] samt speciella forskningskriterier 1993 [47]. Även dessa forskningskriterier utgör en solid grund för att avgränsa patientgrupper som ska ingå i behandlingsstudier. ICD-10 har översatts till svenska 1997 [48]. Varken de kliniska beskrivningarna och den diagnostiska vägledningen eller forskningskriterierna har utkommit i någon officiell svensk utgåva.

För närvarande används DSM-IV [5] och ICD-10:s forskningskriterier [47] parallellt. De flesta behandlingsstudier som publicerats har dock genomförts med patienterna klassificerade enligt DSM-III [1] eller DSM-III-R [3]. Uppdelningen av ångestsyndromen enligt DSM-III-R, DSM-IV och ICD-10 framgår av Tabell 1.

Tabell 1 Uppdelning av ångestsyndromen enligt DSM-III-R [3], DSM-IV [5] och ICD-10 [46].

Ångestsyndrom enligt DSM-III-R	Ångestsyndrom enligt DSM-IV	Ångestsyndrom enligt ICD-10
Paniksyndrom – med agorafobi – utan agorafobi	Paniksyndrom – med agorafobi – utan agorafobi	Paniksyndrom
Agorafobi – utan paniksyndrom	Agorafobi – utan paniksyndrom	
Enkel fobi	Specificerad fobi Specificera typ, t ex levande varelser, blod, sprutor, skador, specifika situationer eller annan form	Fobier – agorafobi – social fobi – specifika (avgränsade) fobier – ospecificerad fobi
Social fobi Specificera om generaliserad	Social fobi Specificera om generaliserad	
Tvångssyndrom	Tvångssyndrom Specificera om bristande insikt	Tvångssyndrom – tvångstankar – tvångshandlingar – tvångstankar med tvångshandlingar – andra specificerade tvångssyndrom – ospecificerade tvångssyndrom
Posttraumatiskt stressyndrom Specificera om fördröjd debut	Posttraumatiskt stressyndrom Specificera akut/kroniskt Specificera om försenad debut	Posttraumatiskt stressyndrom
	Akut stressyndrom	Akut stressyndrom
		Anpassningsstörning
		Andra specificerade reaktioner på svår stress

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Ångestsyndrom enligt DSM-III-R	Ångestsyndrom enligt DSM-IV	Ångestsyndrom enligt ICD-10
Generaliserat ångestsyndrom	Generaliserat ångestsyndrom Ångestsyndrom orsakat av: – substansbetingat, t ex alkohol, amfetamin, koffein, cannabis, kokain m m – betingat av somatisk sjukdom, t ex endokrina störningar, sjukdomar i andningsorganen, kardiovaskulära sjukdomar, metabola sjukdomar och neurologiska sjukdomar	Generaliserat ångestsyndrom
Ångestsyndrom UNS	Ångestsyndrom UNS	Blandade ångest- och depressionstillstånd. Andra blandade ångesttillstånd. Andra specificerade ångesttillstånd. Ospecificerade ångesttillstånd

Likheterna mellan ICD-10 och DSM-IV är påtagliga för de flesta ångestsyndromen, något som exemplifieras av definitionerna av paniksyndrom (se Tabell 16). I vissa fall kan dock de begränsade skillnaderna vara väsentliga när det gäller avgränsning, spontanförlopp eller svar på behandling.

Likheter och skillnader mellan olika versioner av DSM

Det är inte bara skillnader mellan de olika diagnossystemen ICD respektive DSM som är betydelsefulla utan även skillnader mellan olika versioner av samma klassifikationssystem. Om man t ex studerar kriterierna för

generaliserat ångestsyndrom som de formulerats i DSM-III, DSM-III-R och DSM-IV (se Tabell 17) så finns naturligtvis många likheter men också vissa betydelsefulla skillnader. En viktig skillnad är att DSM-III krävde att individen skulle vara minst 18 år medan DSM-IV inkluderar överdriven ångslighet hos barn. Överdriven rädsla och oro ska ha förelagat under minst en månad enligt DSM-III medan DSM-IV skärpt kraven till ”flertalet dagar under minst sex månader”. Såväl DSM-III-R som DSM-IV poängterar att störningen ska orsaka kliniskt signifikant lidande eller försämrad funktion.

Skillnaderna mellan de olika versionerna av DSM gör att man knappast kan uttala sig om huruvida en viss behandling har dokumenterad effekt vid generaliserat ångestsyndrom utan att lägga till vilket klassifikationssystem samt vilken version som använts. Detta görs också när det t ex gäller registrering av läkemedel. Buspiron (Buspar) t ex har indikationen ”långtidsbehandling av kroniskt generaliserat ångestsyndrom enligt DSM-III” [30].

Hur vanliga är ångestsyndrom?

Livstidsprevalens

Ångestsyndromen är vanliga tillstånd. I National Comorbidity Survey i USA fann man en livstidsrisk för något ångestsyndrom på 24,9 procent, vilket innebär att var fjärde person någon gång i livet kommer att lida av ett ångestsyndrom [25].

Det finns en lång rad välgjorda epidemiologiska studier från olika länder och kulturer. De mest omfattande studierna, som är baserade på DSM-kriterier, har utförts i USA. Under åren 1994–1997 genomfördes också en stor norsk epidemiologisk studie i Oslo-området [28]. Studierna visar likartad 12-månadersprevalens och livstidsprevalens i Norge och i USA och sannolikt är de jämförbara i Sverige. I Tabell 2 redovisas livstidsprevalensen av ångestsyndrom utifrån National Comorbidity Survey i USA [25], Netherlands Mental Health Survey [9] samt den norska studien [28]. Samtliga har använt DSM-III-R-kriterier.

Tabell 2 Livstidsprevalens av ångestsyndrom (procent) i USA, National Comorbidity Survey [25], Holland, Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS) [9] och Oslo [28].

	USA Totalt DSM-III-R	Holland Totalt DSM-III-R	Oslo Totalt DSM-III-R
Paniksyndrom	3,5	3,8	4,5
Agorafobi utan paniksyndrom	5,3	3,4	6,1
Social fobi	13,3	7,8	13,7
Enkel fobi	11,3	10,1	14,4
Generaliserat ångestsyndrom	5,1	2,3	4,5
Tvångssyndrom		0,9	1,6
Någon ångeststörning	24,9	19,3	

Som framgår av tabellen var livstidsrisken för ett ångestsyndrom 19 procent i Holland och 25 procent i USA. Det kan jämföras med en epidemiologisk studie i München som fann en livstidsrisk på 14 procent [38] men då användes DSM-III-kriterier. Detta belyser åter det väsentliga i att ta hänsyn till vilket diagnossystem respektive vilken version av diagnossystemet som använts i olika studier.

Punktprevalens (12 månaders prevalens)

Med DSM-III-R-kriterierna kan man räkna med att 12–17 procent haft något ångestsyndrom under det senaste året (se Tabell 3). Det faktum att prevalensen under det senaste året var cirka 65 procent av livstidsprevalensen (69 procent i USA och 64 procent i Holland) illustrerar att ångesttillstånden är långdragna, ofta kroniska tillstånd.

Tabell 3 Punktprevalens av ångesttillstånd (procent) i USA, National Comorbidity Survey [25], Holland, Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS) [9] och Oslo [28].

	USA Totalt DSM-III-R 12 månader	Holland Totalt DSM-III-R 12 månader	Oslo Totalt DSM-III-R 12 månader
Paniksyndrom	2,3	2,2	2,6
Agorafobi utan paniksyndrom	2,8	1,6	3,1
Social fobi	7,9	4,8	7,9
Enkel fobi	8,8	7,1	11,1
Generaliserat ångestsyndrom	3,1	1,2	1,9
Tvångssyndrom		0,5	0,7
Någon ångeststörning	17,2	12,4	

Prevalens i relation till grad av funktionsnedsättning

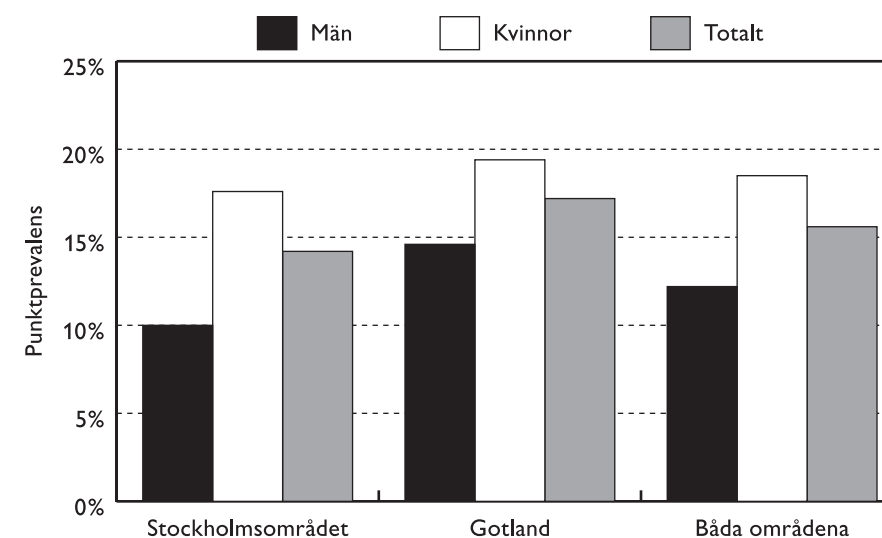
En viktig metodologisk aspekt är att man måste ta hänsyn till svårighetsgraden. Som tidigare illustrerats har kraven på lidande och funktionsnedsättning vid generaliserat ångestsyndrom skärpts från DSM-III till DSM-IV. På samma sätt kräver DSM-IV att fobin vid social fobi i betydande grad stör ett normalt fungerande i vardagen, i yrkeslivet, i sociala aktiviteter/relationer, eller att individen lider påtagligt av att ha fobin. Det får stor betydelse för punktprevalensen hur detta kriterium hanteras (se Tabell 4). Beroende på hur graden av lidande respektive graden av funktionsnedsättning definieras kan man få en punktprevalens av social fobi som varierar från 1,9 procent till 20,4 procent [17]. På samma sätt är det givetvis viktigt i behandlingsstudier att notera hur man gjort denna avgränsning då studierna annars kan komma att innehålla mycket olika patientgrupper med varierande svårighetsgrad av störningen.

Tabell 4 Punktprevalensen för social fobi enligt DSM-IV i relation till hur många områden funktionen är nedsatt på (yrkesliv, sociala relationer etc) [6].

Diagnostiska frågor	Lidande (distress)	Funktionsnedsättning	Prevalens
Ja	Nej	≥ 1 område	20,4
Ja	≥ 3	≥ 1 område	15,6
Ja	Nej	≥ 2 områden	7,6
Ja	= 4	≥ 1 område	7,5
Ja	≥ 3	≥ 2 områden	7,0
Ja	= 4	≥ 2 områden	4,2
Ja	Nej	= 3 områden	2,8
Ja	≥ 3	= 3 områden	2,6
Ja	= 4	= 3 områden	1,9

Svenska epidemiologiska data

Social fobi är ett tillstånd där det sannolikt finns sociala och kulturella skillnader och där det således är speciellt viktigt med svenska data. I två studier från storstad (Stockholm) respektive glesbygd (Gotland) redovisas punktprevalensen för social fobi definierad enligt DSM-IV (se Figur 1) [17]. Social fobi är, enligt dessa studier, vanligare i glesbygd (17,2 procent) jämfört med storstad (14,2 procent). Från USA respektive Holland rapporteras en 1-års punktprevalens av 7,9 procent respektive 4,8 procent (se Tabell 3). Om detta beror på att man använt olika DSM-versioner, att USA och Holland är mer tätbefolkade, eller på andra skillnader kan vara svårt att avgöra.



Figur 1 Punktprevalens (procent) av social fobi på Gotland respektive i Stockholm [17].

Även när det gäller specifika fobier tycks det finnas kulturella variationer. Svenska data är sammanställda i Tabell 5 och ger en punktprevalens på 19,9 procent enligt DSM-IV-kriterierna [16]. Studier från USA och Holland redovisar däremot en lägre punktprevalens på 8,8 procent respektive 7,1 procent (se Tabell 3) för enkla fobier enligt DSM-III-R-kriterierna.

Tabell 5 Punktprevalens av specifika fobier i Sverige [16].

Typ av fobi	Män (procent)	Kvinnor (procent)	Totalt (procent)
Ormar	2,4	8,3	5,5
Spindlar	1,2	5,6	3,5
Någon djurfobi	3,3	12,1	7,9
Höjder	6,3	8,6	7,5
Att flyga	1,8	3,2	2,6
Någon situationsfobi	8,5	17,4	13,2
Injektioner	1,2	1,9	1,6
Tandvård	2,1	2,1	2,1
Någon skaderelaterad fobi	2,7	3,2	3,0
Någon fobi	12,4	26,5	19,9

Samsjuklighet

Våra nuvarande diagnostiska system är deskriptiva och ateoretiska. Det innebär bl a att man ger diagnostiska beskrivningar för en rad olika tillstånd utan någon underliggande hypotes om att de är klart avgränsade sjukdomar [5]. Antalet definierade psykiska störningar har ökat, från 106 i DSM-I till 400 i DSM-IV. Det medför att enskilda patienter numera ofta fyller kriterierna för mer än en psykisk störning. I DSM-III fanns en hierarkisk uppbyggnad som innebar att enbart den mest genomgripande störningen klassificerades. I DSM-III-R och DSM-IV har den hierarkiska organisationen inte fått samma framträdande plats vilket gjort att det blivit vanligt med så kallade multipla diagnoser, något som även gäller ångestsyndrom.

Ångestsyndrom har en hög grad av samsjuklighet med såväl andra psykiska störningar som med somatiska sjukdomar. En större epidemiologisk studie visade en genomsnittsfrekvens i befolkningen av 2,1 psykiska störningar med en spridning från 0 till 7 [7]. Det fanns också ett starkt samband mellan att fylla kriterierna för flera psykiska störningar och allvarligare svårighetsgrad.

Det har påpekats, att vid generaliserat ångestsyndrom är det karakteristiskt med andra samtidiga psykiska störningar (se Tabell 6) [24]. Faktum är att patienter som någon gång under livstiden uppfyllt kriterierna för ett generaliserat ångestsyndrom i 90,4 procent av fallen också har fyllt kriterierna för någon annan psykisk störning. Detta är sannolikt i viss mån en artefakt beroende på att generaliserat ångestsyndrom är en dåligt avgränsad diagnos.

Tabell 6 Samsjuklighet mellan generaliserat ångestsyndrom (DSM-III-R) och andra psykiska störningar (National Comorbidity Survey, USA) [39].

Generaliserat ångestsyndrom någon gång under livstiden – samsjuklighet med:	Procent	Odds ratio (OR)
Någon psykisk störning	90,4	11,56
Egentlig depression	62,4	9,72
Dystymi	39,5	13,52
Alkoholmissbruk eller beroende	37,6	2,04
Enkel fobi	35,1	4,88
Social fobi	34,4	3,77
Drogmissbruk eller beroende	27,6	3,08
Agorafobi	25,7	5,80
Paniksyndrom	23,5	12,32
Mani	10,5	9,91

Samsjukligheten utgör ett stort metodologiskt problem i behandlingsstudier av generaliserat ångestsyndrom. Om patienter med samtidiga psykiska störningar inkluderas finns det risk för att behandlingen endast har effekt på den komorbida störningen men att ändå patienten förbättras som helhet. Omvänt, om studien enbart inkluderar patienter utan annan psykisk störning blir populationen endast representativ för cirka 10 procent av patienterna med generaliserat ångestsyndrom. Detta är viktigt att ta hänsyn till då behandlingsstudier ska värderas.

Problemet med samsjuklighet gäller inte bara för patienter med generaliserat ångestsyndrom. Så har t ex mer än 80 procent av patienterna med fobier andra samtidiga psykiska störningar (se Tabell 7).

Tabell 7 Samsjuklighet under livstiden mellan agorafobi, enkel fobi respektive social fobi (DSM-III-R) och andra psykiska sjukdomar (National Comorbidity Survey, USA) [32].

Samsjuklighet med:	Agorafobi (procent)	Enkel fobi (procent)	Social fobi (procent)
Egentlig depression	45,9	42,3	37,2
Dystymi	16,0	15,8	14,6
Mani	8,6	8,0	5,1
Någon affektiv störning	50,9	46,8	41,4
Generaliserat ångestsyndrom	19,8	16,0	13,3
Agorafobi		27,0	23,3
Enkel fobi	45,6		37,6
Social fobi	46,5	44,5	
Panikstörning	21,6	14,6	10,9
Posttraumatiskt stressyndrom	22,6	19,7	15,8
Någon ångeststörning	74,1	68,7	56,9
Något missbruk	36,3	39,4	39,6
Någon psykisk sjukdom	87,6	83,4	81,0

När det gäller posttraumatiskt stressyndrom som drabbar individer som utsatts för stora yttre påfrestningar skulle man kunna tänka sig att tillståndet i högre grad är relaterat till vad individen utsatts för än till individens sårbarhet och tendens att reagera med andra psykiska sjukdomar. Det har dock kunnat visas att det finns en betydande samsjuklighet med andra psykiska störningar även vid posttraumatiskt stressyndrom (se Tabell 8). Sannolikt beror det på att individens underliggande sårbarhet ökar risken för såväl posttraumatiskt stressyndrom som för andra psykiska störningar.

Tabell 8 Samsjuklighet mellan posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) (DSM-III-R) och andra psykiska sjukdomar i Israel [10].

PTSD och samsjuklighet med:	Livstid, procent	Aktuell, procent
Egentlig depression	95	50
Fobi	25	18
Tvångssyndrom	22	20
Paniksyndrom	18	12
Generaliserat ångestsyndrom	12	8
Alkoholism	12	7
Hypomani	10	0
Drogmissbruk	7	5
Dystymi	7	3

Det är också vanligt att ångestsyndrom förekommer samtidigt med somatiska symtom. I en epidemiologisk studie på 94 197 personer i Nord-Trøndelag i Norge sågs ångeststörning, mätt med skattningsskalan Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), hos 15,3 procent av befolkningen [23]. Det fanns klara samband med somatiska symtom som illamående, hjärtbesvär, diarré och förstoppning.

Överdödlighet vid ångestsjukdomar

Många psykiska sjukdomar har en betydande överdödlighet vilket också gäller flera ångestsyndrom [22]. Individer med paniksyndrom har två gångers överdödlighet jämfört med normalbefolkningen (se Tabell 9), dvs en högre överdödlighet än vad som ses vid t ex alkoholmissbruk/beroende eller cigarettökning.

Tabell 9 Överdödlighet vid olika psykiska sjukdomar enligt en metaanalys. "Standardized Mortality Ratio" (SMR) innebär en jämförelse med normalbefolkningen. Vid SMR 100 föreligger ingen överdödlighet. Vid SMR 1000 föreligger 10 gångers överdödlighet [22].

	Standardised Mortality Ratio (SMR)
Bulimia nervosa	938
Opiatmissbruk	638
Anorexia nervosa	493
Paniksyndrom	206
Bipolär störning	202
Alkoholmissbruk/-beroende	197
Cigarettökning (män)	197
Personlighetsstörning	184
Cigarettökning (kvinnor)	182
Egentlig depression	136
Anpassningsstörning	108

Den förhöjda dödligheten sågs också i den svenska Lundby-studien. De individer som insjuknade i ångestsyndrom (kriterier specifika för Lundby-studien men väsentligen överensstämmande med DSM-III-R) hade en fördubblad dödlighet jämfört med kontrollgruppen, framför allt som följd av sjukdomar i cirkulationsorganen. Inga av individerna med ångestsyndrom begick självmord.

Könsskillnader

Livstidsrisken för att insjukna i ett ångestsyndrom ligger i storleksordningen 25 procent men risken är betydligt högre för kvinnor än för män. Utifrån de amerikanska siffrorna, kan man uppskatta att var tredje kvinna och var femte man någon gång under livstiden kommer att drabbas av ett ångesttillstånd (se Tabell 10 och 11).

Det är i och för sig inte anmärkningsvärt att det finns könsskillnader i livstidsrisk och punktprevalens för ångestsyndrom. Det är tvärtom så att de flesta psykiska störningarna förekommer i olika frekvens hos män respektive kvinnor [29].

Direkta könsskillnader är sannolikt åtminstone till en del beroende på könshormoner [27]. Könshormonerna påverkar hjärnans utveckling och ger upphov till olika anatomi i hjärnans organisation. Det finns också gott om receptorer för det kvinnliga könshormonet östrogen i olika delar av hjärnan, bl a i kärnorna i det limbiska systemet. Det medför att friska män och kvinnor har olika affektiva reaktioner. Man har t ex kunnat visa att standardiserade bilder som ska utlösa njutning, nedstämdhet och avsky resulterar i mer uttalade svar hos kvinnor än hos män, något som även går att mäta som större förändringar i de mimiska musklerna

Tabell 10 Könsskillnader i livstidsprevalens av ångeststörningar i USA (National Comorbidity Survey) [25], Holland (Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS)) [9] och Oslo [28].

	USA Män DSM- III-R	USA Kvinnor DSM- III-R	Holland Män DSM- III-R	Holland Kvinnor DSM- III-R	Oslo Män DSM- III-R	Oslo Kvinnor DSM- III-R
Panik- syndrom	2,0	5,0	1,9	5,7	2,5	6,0
Agorafobi utan panik- syndrom	3,5	7,0	1,9	4,9	2,9	8,6
Social fobi	11,1	15,5	5,9	9,7	9,3	17,2
Enkel fobi	6,7	15,7	6,6	13,6	8,0	19,5
Gene- raliserat ångest- syndrom	3,6	6,6	1,6	2,9	2,4	6,1
Tvångs- syndrom			0,9	0,8	0,7	2,3
Någon ångest- störning	19,2	30,5	13,8	25,0		

i ansiktet [27]. De kvinnliga könshormonerna östrogen och progesteron har i djurförsök också visat sig ha effekter som medieras via GABA-receptorerna. Dessa receptorer är centrala för upplevelsen av ångest och är målreceptorer för vanliga ångestdämpande läkemedel som t ex benso-diazepiner [50].

Det finns också påtagliga genusskillnader, dvs sådana som är relaterade till könsrollerna. Kvinnors och mäns sociala situation skiljer sig avsevärt. Det gäller t ex traumatiska upplevelser som kan ligga till grund för ett posttraumatiskt stressyndrom [12]. En amerikansk befolkningsstudie visade att kvinnor under sin livstid utsattes för färre trauman än män.

Tabell 11 Könsskillnader i punktprevalens av ångeststörningar i USA (National Comorbidity Survey) [25] och Holland (Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS)) [9] och Oslo [28].

	USA Män DSM- III-R 12 mån	USA Kvinnor DSM- III-R 12 mån	Holland Män DSM- III-R 12 mån	Holland Kvinnor DSM- III-R 12 mån	Oslo Män DSM- III-R 12 mån	Oslo kvinnor DSM- III-R 12 mån
Panik- syndrom	1,3	3,2	1,1	3,4	1,5	3,4
Agorafobi utan panik- syndrom	1,7	3,8	0,9	2,2	1,3	4,5
Social fobi	6,6	9,1	3,5	6,1	4,5	11,1
Enkel fobi	4,4	13,2	4,1	10,1	6,1	15,1
Gene- raliserat ångest- syndrom	2,0	4,3	0,8	1,5	0,9	2,7
Tvångs- syndrom			0,5	0,4	0,3	1,0
Någon ångest- störning	11,8	22,6	8,3	16,6		

Trots detta var risken för ett posttraumatiskt stresstillstånd dubbelt så hög för kvinnor som för män bland dem som utsatts för något trauma under livstiden.

Köns- och genusskillnader är vanliga inte bara när det gäller risken att drabbas av ångestsyndromen utan även när det gäller symtom och förlopp [29]. Det innebär att man kan förvänta sig olika långtidsutfall hos män respektive kvinnor, vilket är viktigt att ta hänsyn till vid utvärdering av behandlingseffekter. Rent generellt borde man därför kunna

kräva att en viss behandling dokumenterats ha effekt hos såväl kvinnor som män.

Ångestsyndrom inom sjukvården

En omfattande studie, som inkluderade 558 läkare och över 20 000 patienter, visade att trots att läkarna kunde identifiera påtagliga emotionella problem hos 72,5 procent av patienterna med generaliserat ångestsyndrom så var det endast 34,4 procent av patienterna som fick en korrekt diagnos [40]. Ett problem i sammanhanget var att endast 56,9 procent av läkarna såg generaliserat ångestsyndrom som en verklig psykisk störning.

En amerikansk studie visade att man genom att använda en relativt enkel standardiserad intervju i öppenvården kunde identifiera betydligt fler patienter med ångestsyndrom än vad man tidigare gjort (se Tabell 12) [35]. I studien hade 13,7 procent av patienterna någon form av ångeststörning.

Tabell 12 The Prime-MD 1000 Study, visar den andel av öppenvårdspatienter som kan diagnostiseras med hjälp av en enkel strukturerad intervju samt den andel av de kända patienterna som tidigare inte uppmärksammats och diagnostiserats [35].

	Andel diagnostiserade med Prime-MD (procent)	Andel tidigare odiagnostiserade (procent)
Någon psykisk störning	28,7	48
Affektiv störning	19,1	67
Ångeststörning	13,7	61
Somatoform störning	10,6	71
Alkoholmissbruk/-beroende	3,6	42
Ätstörning	2,4	48

Av patienterna hade 61 procent inte tidigare diagnostiserats trots att de var välkända för de undersökande läkarna. Dessa siffror stämmer tämligen väl med svenska data (se Tabell 13) [11].

Tabell 13 Diagnostik av ångestsyndrom och depressiva syndrom inom primärvården [11].

	Diagnostiserade enligt HADS (procent)	Klinisk diagnos enligt journal (procent)	Överensstämmelse Cohens kapp
Ångestsyndrom	11,8	8,0	0,22
Depressivt syndrom	3,7	4,0	0,18

Motsvarande erfarenheter har gjorts i Norge där man lade in en skattning med Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) i samband med en större hälsoundersökning [36]. Patienter med höga värden hänvisades till sin distriktsläkare. För att underlätta distriktsläkarens handläggning av dessa patienter utvecklades en strukturerad intervju som var något mer omfattande än Prime-MD, nämligen Strukturerad Psykiatrisk Intervju för Allmänpraxis (SPIFA). Även i Nord-Trøndelag har man funnit många tidigare odiagnostiserade patienter med depressioner och ångesttillstånd. Ångesttillstånd diagnostiserade enligt HADS fanns hos 15,3 procent av befolkningen [23].

Det tycks vara så att man världen över har svårt att känna igen och diagnostisera patienter med ångestsyndrom när de söker hjälp inom primärvården. Med hjälp av skattningsskalor som Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [11] eller en strukturerad intervju som t ex Prime-MD [35] kan man i betydande grad förbättra underlaget för diagnos.

Problem med kontrollgrupper

Traditionellt har många nya behandlingsformer introducerats utifrån naturalistiska studier med framför allt historiska kontroller. Grundtanken har varit ”post hoc ergo propter hoc” (efter och därför på grund av). Redan 1952 påpekade dock Eysenck att spontanförloppet resulterade i förbättringar i samma storleksordning som de som då rapporterades för psykoterapi och psykoanalys [15]. Även om de flesta ångestsyndromen är långdragna och kroniska så rör det sig ofta om ett fluktuerande förlopp. Då många patienter söker behandling när de är som sämst resulterar detta normalt i att de efter en tid förbättras. Detta brukar betecknas som ”regression towards the mean”, dvs en återgång till det genomsnittliga hälsotillståndet.

Ett exempel kan hämtas från den tidigare nämnda Lundby-studien som bedrevs under perioden 1947–1972. Av de individer som insjuknat i ett ångestsyndrom hade 54 procent av männen och 71 procent av kvinnorna tillfrisknat vid uppföljningen 1972 [20]. Endast 27 procent av deltagarna hade fått någon form av psykiatrisk behandling. Det är därför en självklarhet att nya behandlingar måste jämföras med etablerade behandlingar eller placebo, dvs med någon form av kontrollgrupp.

För läkemedelsstudier används de två metoderna randomisering och dubbelblind kontroll för att minska riskerna för att studierna ska belastas av andra faktorer än specifik effekt av läkemedlet. Med randomisering avses att deltagarna i en studie fördelas slumpmässigt mellan de olika behandlingalternativen [8,21,34]. På det sättet kommer andelen som spontanförbättras fördelas lika över grupperna. Dubbelblind kontroll innebär att varken läkare eller patient känner till vilken behandling patienten får. Syftet är att förhindra att patient och läkare förväntar sig en viss effekt.

Situationen blir mer komplicerad vid psykoterapistudier. Det torde vara ofrånkomligt att åtminstone terapeuten och ofta även patienten känner till vad som är behandling och vad som är psykologisk placebo. Det är därför oerhört viktigt att utvärderingen genomförs av en oberoende bedömare som inte känner till vilken behandling patienten har fått.

Det är värt att notera att placebo i psykologiska studier är av en annan karaktär än placebo i läkemedelsstudier.

Även med randomisering och dubbelblind kontroll kvarstår faktorer som kan påverka behandlingsutfallet olika i de olika grupperna. Förutom de specifika behandlingseffekterna har man nämligen också förväntanseffekter som är beroende på patientens kunskaper, förväntningar och målsättningar med att ingå i behandlingsstudien. Förväntanseffekter kan påverka resultatet både positivt och negativt. Ett exempel som har stor praktisk betydelse är användningen av väntelistekontroller vid psykoterapistudier. Det har länge påpekats att väntelistekontroller är en inadekvat metod [8]. Så snart en patient fått information och beslutat sig för att delta i en studie uppstår nämligen klara förväntanseffekter, ofta med förhoppningar om förbättring av tillståndet. En randomisering till väntelista innebär då en besvikelse som kommer att fungera som en så kallad noceboeffekt, dvs förväntningarna och besvikelsen resulterar i en försämring som gör att den aktiva behandlingen kan framstå som bättre än den är.

Detta illustrerar en studie av Goldstein [18]. En grupp patienter med paniksyndrom med agorafobi behandlades med ögonrörelseterapi (EMDR) eller en trovärdig uppmärksamhets-/placeboterapi. Båda grupperna jämfördes med en kontrollgrupp på väntelista. EMDR var signifikant bättre än väntelista medan man inte kunde påvisa några statistiskt signifikanta skillnader mellan EMDR och placebobehandling. På samma sätt visade Crits-Christoph (1992) i en metaanalys av effekterna av kortvarig dynamisk psykoterapi att terapin har påtagliga positiva effekter jämfört med väntelista [13]. Däremot var effekten likvärdig med andra psykoterapier eller läkemedel och endast obetydligt bättre än icke-psykiatrisk behandling. I en metaanalys av kognitiv–beteendeterapeutiska behandlingar för social fobi visade Taylor att alla typer av interventioner, inkluderande placebo, har större effektstorlek än väntelista, se Tabell 14 [37]. Man bör alltså undvika att dra långtgående slutsatser från studier där patienter på väntelista utgör enda kontrollgruppen/jämförelsegruppen.

Tabell 14 Metaanalys av kognitiv–beteendeterapeutiska behandlingar för social fobi [37].

Behandling	Effektstorlek efter behandling	
	Medelvärde	Standardavvikelse
Väntelistekontroll	-0,127	0,146
Placebo	0,481	0,260
Exponering	0,817	0,248
Kognitiv psykoterapi	0,629	0,315
Kognitiv psykoterapi + exponering	1,062	0,342
Social färdighetsträning	0,646	0,460
ANOVA	F (5,32) = 11,23, p < 0,001	
Tukey test	Väntelistekontroll ger signifikant mindre effektstorlek än exponering, kognitiv psykoterapi, kognitiv psykoterapi + exponering och social färdighetsträning (p < 0,05). Kognitiv psykoterapi + exponering ger signifikant högre effektstorlek än placebo (p < 0,05)	

Värdering av behandlingseffekt

Normalt brukar man anse att en behandling har dokumenterad effekt om två av varandra oberoende studier av acceptabel kvalitet visat att behandlingen är bättre än placebo (adekvat kontrollgrupp). När detta kriterium är uppfyllt kan ett läkemedel registreras för försäljning under förutsättning att man har ett acceptabelt risk–nyttförhållande. Det är rimligt att tänka sig att samma krav ska gälla innan t ex en ny psykoterapimetod introduceras som behandling i rutinsjukvården. Tills kravet är uppfyllt bör verksamheten ses som experimentell och varje behandlingsförsök underkastas prövning av etiknämnd.

När det gäller en del behandlingar som förekommit länge inom sjukvården kan man dock konstatera att kraven på bevisad effekt i två av varan-

dra oberoende studier av acceptabel kvalitet ofta inte är uppfyllda. Ofta saknas studier över huvud taget. Det innebär naturligtvis inte att man dokumenterat att behandlingen saknar effekt utan att det tills vidare är en experimentell behandling där man har en hypotes om att den skulle kunna vara effektiv.

På samma sätt utformas studier normalt utifrån förutsättningen att den nya behandlingen är effektiv. Om en signifikant skillnad gentemot placebo kan påvisas innebär detta ett gott stöd. Avsaknad av skillnader säger dock inte så mycket om behandlingens effektivitet eller brist på effektivitet. Det kan lika väl handla om grundläggande brister i studien som t ex för små inkluderade patientmaterial eller för stort bortfall.

Gällande riktlinjer för utvärdering av läkemedel för ångestbehandling

De nuvarande riktlinjerna för utvärdering av läkemedel avsedda för behandling av ångesttillstånd antogs i november 1993 och trädde i kraft i maj 1994 [14]. Riktlinjerna framhåller att ångeststörningen ska klassificeras utifrån något av de välkända och accepterade klassifikationssystemen. Vidare ska varaktighet, svårighetsgrad och utveckling av ångeststörningen beskrivas i detalj. Riktlinjerna understryker också att det är viktigt att ta hänsyn till eventuellt samtidigt förekommande depressiva symtom. Patienter med alkohol- eller drogmissbruk ska exkluderas i studier i tidig fas. Om patienter med missbruksproblem inkluderas i senare faser så måste detta dokumenteras i detalj.

Nya behandlingsmetoder för ångestsyndrom måste prövas gentemot placebo och vanligtvis också gentemot en etablerad standardbehandling varför det normalt blir fråga om en trearmad studie. Det förefaller också klart att så kallade överkorsningsstudier ("crossover") inte är att rekommendera pga risken för okontrollerbara kvarstående effekter av den först givna behandlingen. Riktlinjerna betonar vikten av att standardisera och dokumentera samtidigt given psykoterapi samt att ha kontroll över livshändelser av betydelse för sjukdomsutvecklingen.

Vid generaliserade ångesttillstånd rekommenderas 4–6 veckors studier, vid paniksyndrom minst 8 veckors behandling och vid tvångssyndrom 8–12 veckors behandling. Långtidseffekterna är viktiga pga ångestsyndromens långdragna natur. För att påvisa sådana effekter krävs minst sex månaders placebokontrollerad behandling.

Varje val av utvärderingsmått måste kunna motiveras utifrån kvalitetskriterier, dvs reliabilitet, validitet och tillgång på normdata för den aktuella patientpopulationen.

Sökstrategier vid litteraturgenomgången

Sökningen har gjorts så brett som möjligt, bl a genom att använda flera olika databaser. Detta är viktigt då MacDonald och medarbetare visade att det finns 977 psykiatriska tidskrifter i Ulrich's International Periodicals Directory [31]. Av dessa var endast 38 procent indexerade i PsycLit, 34 procent i Embase, 25 procent i Biosis och 24 procent i Medline. Man kunde identifiera totalt 213 informationsdatabaser vilket gör att det idag är i stort sett lika svårt att få överblick över de olika databaserna och deras täckningsområden som det tidigare var svårt att få överblick över de olika tidskrifterna.

Rent allmänt kan man säga att de olika databaserna i relativt begränsad omfattning täcker varandra (se Tabell 15). Därför har det varit väsentligt att komplettera med andra källor samt att söka ytterligare titlar från referenslistorna i de identifierade artiklarna.

Tabell 15 Överlappning mellan databaserna Medline, PsycInfo och Embase 1980–1996 (april) vid sökning på sociala fobier.

	Antal referenser	Antal referenser även i Medline
Medline	198	
PsycInfo	208	85 (41%)
Embase	236	99 (42%)
Tripletter (Medline, PsycInfo, Embase)	65 (10%)	
Dubletter (Medline, PsycInfo)	20 (3%)	
Randomiserade kontrollerade studier		
– Medline	28	
– Embase	8	
Totalt	33	

Kvalitetsmall

I samband med granskningen utarbetades en kvalitetsgraderingsmall som successivt testats och förfinats av SBU:s projektgrupper för utvärdering av behandling av ångestsyndrom och för utvärdering av behandling av depressionssjukdomar.

I Appendix 1, sist i Volym 1 och 2, redovisas den vägledning som legat till grund för arbetet i gruppen.

Tabell 16 Paniksyndrom i ICD-10 [47] och DSM-IV [5].

Paniksyndrom (episodisk paroxysmal ångest) (ICD-10)	Paniksyndrom utan agorafobi (DSM-IV)
<p>A. Individens upplever återkommande panikattacker som inte konsistent är associerade till en specifik situation eller till ett specifikt objekt utan ofta uppträder spontant (dvs episoden är oförutsägbar). Panikattackerna är inte associerade med uttalad utmattning eller med att man utsatts för fara eller livshotande situationer</p>	<p>A. Både (1) och (2)</p> <p>(1) Återkommande oväntade panikattacker, dvs en avgränsad episod av intensiv rädsla eller obehag, där minst 4 av följande symtom utvecklas hastigt och når sin kulmen inom 10 minuter.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Palpitationer 2. Svette 3. Darrning eller skakning 4. Känsla av att tappa andan 5. Kvävningsskänsla 6. Smärta eller obehag i bröstet 7. Illamående eller obehag i magen 8. Svindel, ostadighetskänslor eller matthet 9. Derealiserings- eller depersonaliseringskänslor 10. Rädsla att mista kontrollen eller bli tokig 11. Dödsskräck 12. Stickningar och domningar 13. Frossa eller värmevallningar <p>(2) Minst ett av följande har åtföljt minst en av attackerna under minst en månads tid</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Ihållande ångslan för att få nya attacker b. Oro för betydelsen eller följderna av attacken (t ex att mista kontrollen, få en hjärtattack, bli tokig) c. En betydande beteendeförändring med anledning av attackerna

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 16 fortsättning

Paniksyndrom (episodisk paroxysmal ångest) (ICD-10)	Paniksyndrom utan agorafobi (DSM-IV)
<p>B. En panikattack karakteriseras av allt följande:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Det finns en diskret episod av intensiv rädsla eller obehagskänsla 2. Den startar abrupt 3. Den når sitt maximum på några få minuter och varar åtminstone några minuter 4. Minst 4 av symtomen listade här nedan måste finnas, 1 av dem måste vara från a till d. <p>Autonoma ("arousal") symtom</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Palpitationer eller hjärtklappning, ökad hjärtfrekvens b. Svette c. Darrar eller skälver d. Torr mun (ej beroende på medicinering eller uttorkning) <p>Symtom som involverar bröst eller mage</p> <ol style="list-style-type: none"> e. Andningssvårigheter f. Kvävningsskänslor g. Smärtor eller obehagskänslor i bröstet h. Illamående eller magbesvär (såsom uppkördhet) <p>Symtom som involverar det psykiska tillståndet</p> <ol style="list-style-type: none"> i. yrsel, ostadighetskänslor, svimningskänslor j. Upplever att föremål är överkliga (derealiseringskänslor); eller att man själv är långt borta "inte riktigt med" (depersonalisation) k. Rädsla för att förlora kontrollen, "bli tokig" eller svimma l. Rädsla för att dö <p>Generella symtom</p> <ol style="list-style-type: none"> m. Heta blodvallningar eller kalla kårar n. Domningar eller klåda 	<p>B. Ej agorafobi</p>

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 16 fortsättning

Paniksyndrom (episodisk paroxysmal ångest) (ICD-10)	Paniksyndrom utan agorafobi (DSM-IV)
<p>C. De vanligaste exklusionskriterierna är att panikattackerna är beroende på en fysisk sjukdom, organiskt psykiskt syndrom eller andra psykiska syndrom såsom schizofreni och schizofreniliknande tillstånd, förstämningssyndrom eller somatoformt syndrom</p>	<p>C. Panikattackerna beror inte på direkta fysiologiska effekter av någon substans (t ex missbruksdrog, medicinering) eller någon somatisk sjukdom/skada (t ex hypertyreoidism)</p> <p>D. Panikattackerna förklaras inte bättre med någon annan psykisk störning som social fobi (t ex inträffar i sociala situationer som upplevs som obehagliga), specifik fobi (t ex inträffar i en specifik fobisk situation), tvångssyndrom (t ex inträffar vid exponering för smuts hos någon med tvångsföreställningar om att bli förorenad), posttraumatiskt stressyndrom (t ex inträffar som respons på stimuli förknippade med något allvarligt trauma) eller separationsångest (t ex inträffar som respons på att vara borta från hemmet eller anhöriga)</p>

Tabell 17 Generaliserat ångestsyndrom enligt operationella kriterier i DSM:s olika versioner.

Generaliserat ångestsyndrom DSM-III	Generaliserat ångestsyndrom DSM-III-R	Generaliserat ångestsyndrom (inkluderar överdriven ängslighet hos barn) DSM-IV
<p>A. En ständigt närvarande ångest, som visar sig i form symtom från 3 av följande 4 kategorier:</p> <ol style="list-style-type: none"> Muskelspänning: skakighet, rastlöshet, uttrötthet, oförmåga att slappna av, ryckad panna, spänt ansiktsuttryck, oförmåga att sitta stilla, rycker till för minsta lilla ljud. Autonom överaktivitet: svettning, känsla av att hjärtat slår hårt eller fort, kalla och fuktiga händer och fötter, orolig mage, känsla av att plötsligt bli kall eller varm, täta urinrängningar, diarré, oro i maggropen, klump i halsen, plötslig rodnad, blekhet, hög vilopuls och andningsfrekvens. Förväntningsoro: ångest, ängslan, fruktan, grubblerier, överdrivna farhågor för egen eller andras räkning. Spänd vaksamhet: överdriven uppmärksamhet på omgivningen vilket tar sig uttryck i distraherbarhet, koncentrationssvårigheter, sömnlöshet, irritabilitet, otålighet 	<p>A. Orealistisk eller överdriven ångest och känsla av oro (förväntningsoro) kring två eller flera teman: t ex individen oroar sig (utan rimlig anledning) över att det ska gå illa för hans eller hennes barn och (likaså utan rimlig anledning) över den egna ekonomin under en tidsperiod av minst 6 månader, varav oroskänslorna har varit besvärande totalt sett mer än hälften av tiden. Hos barn och ungdomar kan detta ta sig uttryck i form av ångest och oro kring studie- eller idrottsprestationer eller ens popularitet bland kamraterna</p>	<p>A. Överdriven rädsla och oro (förväntansångest) inför ett antal olika händelser eller aktiviteter (t ex skol- eller arbetsprestationer) flertalet dagar under minst 6 månader</p>

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 17 fortsättning

Generaliserat ångestsyndrom DSM-III	Generaliserat ångestsyndrom DSM-III-R	Generaliserat ångestsyndrom (inkluderar överdriven ängslighet hos barn) DSM-IV
B. Sinnesstämningen har varat under minst 1 månad	B. Om det samtidigt föreligger någon annan axel I-störning så har inte ångesten och oron enligt A något samband med denna: ångesten och oron är t ex inte för att få en panikattack (som vid paniksyndrom), inte för att dabba sig offentligt (som vid social fobi) inte för att bli nedsmittad (som vid tvångssyndrom) inte för att gå upp i vikt (som vid anorexia nervosa)	B. Svårigheter att kontrollera oron
C. Beror ej på någon annan psykisk störning som depression eller schizofreni	C. Störningen uppträder inte enbart i samband med förstämningssyndrom eller något psykotiskt syndrom	C. Rädslan och oron förknippas med 3 eller fler av följande 6 symtom (av vilka några funnits med i bilden flertalet dagar de senaste 6 månaderna). Obs: Hos barn behöver bara ett av symtomen förekomma 1. Rastlöshet 2. Lätt att bli uttröttad 3. Svårt att koncentrera sig eller "tom i huvudet" 4. Irritabel 5. Muskelspänning 6. Sömnstörning (svårt att somna, täta uppvaknanden eller orolig och otillfredsställande sömn)

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 17 fortsättning

Generaliserat ångestsyndrom DSM-III	Generaliserat ångestsyndrom DSM-III-R	Generaliserat ångestsyndrom (inkluderar överdriven ängslighet hos barn) DSM-IV
D. Individens ska vara minst 18 år	D. Minst 6 av nedanstående 18 symtom föreligger ofta i samband med ångestkänslor (inkludera ej symtom som enbart föreligger i samband med panikattacker) Muskelspänning 1. Darrig, sprittig, skakig 2. Spänd, värkande eller ömmande muskulatur 3. Rastlöshet 4. Onormal uttröttbarhet Autonom överaktivitet 5. Lufthunger eller känsla av att tappa andan 6. Hjärtklappning eller hastig puls (takykardi) 7. Svettear eller kalla fuktiga händer 8. Muntorrhet 9. Svindel eller yrsel 10. Illamående, diarré eller andra magbesvär 11. Känsla av att plötsligt bli alldeles varm eller kall 12. Täta urinträngningar 13. Svårt att svälja eller "klump i halsen" Spänd vaksamhet 14. Uppskruvad eller på helspänn 15. Reagerar överdrivet vid oväntade yttre stimuli 16. Koncentrationssvårigheter eller "alldeles tom i huvudet" pga ångest 17. Svårt att somna eller orolig sömn 18. Irritabilitet	D. Fokus för rädslan och oron är inte enbart begränsad till symtom på någon axel I-störning, t ex rädslan och oron gäller inte panikattacker (som vid paniksyndrom), social genans (som vid social fobi), förorening (som vid tvångssyndrom), att vara ensam borta från hemmet eller anhöriga (som vid separationsångest), viktökning (som vid anorexia nervosa), olika fysiska besvär (som vid somatiseringssyndrom) eller allvarlig sjukdom (som vid hypokondri). Rädslan och oron föreligger inte heller uteslutande i samband med posttraumatiskt stressyndrom

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 17 fortsättning

Generaliserat ångestsyndrom DSM-III	Generaliserat ångestsyndrom DSM-III-R	Generaliserat ångestsyndrom (inkluderar överdriven ängslighet hos barn) DSM-IV
	E. Det kan ej påvisas att någon organisk orsaksfaktor ligger bakom sjukdomens fortsatta förlopp, t ex hypertyreoidism, koffeintoxikation	E. Rädslan, oron eller de fysiska symtomen orsakar kliniskt signifikant lidande eller försämrad funktion i arbete, socialt eller i andra viktiga avseenden
		F. Störningen beror inte på direkta fysiologiska effekter av någon substans (t ex missbruksdrog, medicinering) eller någon somatisk sjukdom/skada (t ex hypertyreoidism) samt visar sig inte enbart i samband med ett förstämningssyndrom eller en psykos. Den diagnostiseras inte heller vid genomgripande störning i utvecklingen

Referenser

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders, third revision. Washington, APA, 1980.
- American Psychiatric Association. Mini-D. Diagnostiska kriterier enligt DSM-III. Stockholm, Pilgrim Press, 1984.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition, revised. Washington, APA, 1987.
- American Psychiatric Association. Mini-D-R. Diagnostiska kriterier enligt DSM-III-R. Danderyd, Pilgrim press, 1989.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition. Washington, APA, 1994.
- American Psychiatric Association. Mini-D IV. Diagnostiska kriterier enligt DSM-IV. Danderyd, Pilgrim Press, 1995.
- Angst J, Sellaro R, Merikangas KR. Multimorbidity of psychiatric disorders as an indicator of clinical severity. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2002;252:147-54.
- Basham, R. Scientific and practical advantages of comparative design in psychotherapy outcome research. J Consult Clin Psychol 1986;54:8-94.
- Bijl RV, van Zessen G, Ravelli A, de Rijk C, Langendoen Y. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 1998;33:587-95.
- Bleich A, Koslowsky M, Dolev A, Lerer B. Post-traumatic stress disorder and depression. An analysis of comorbidity. Br J Psychiatry 1997;170:479-82.
- Bodlund, O. Anxiety and depression as a hidden problem in primary health care. Only one case in four identified. Läkartidningen 1997;94:4617-18.
- Breslau N, Chilcoat HD, Kessler RC, Peterson EL, Lucia VC. Vulnerability to assaultive violence: further specification of the sex difference in post-traumatic stress disorder. Psychol Med 1999;29:813-82.
- Crits-Christoph P. The efficacy of brief dynamic psychotherapy: a meta-analysis. Am J Psychiatry 1992;149:151-8.
- EMEA. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Generalised Anxiety Disorder, Panic Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder. Based on Directive 75/318/EEC as amended, November 1993.
- Eysenck, H. The effects of psychotherapy: an evaluation. J Consult Psychol 1952;16:319-24.
- Fredrikson M, Annas P, Fischer H, Wik G. Gender and age differences in the prevalence of specific fears and phobias. Behav Res Ther 1996;34:33-9.
- Furmark T, Tillfors M, Everz P, Marteinsdottir I, Gefvert O, Fredrikson M. Social phobia in the general population: prevalence and sociodemographic profile.

- Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 1999; 34:416-24.
18. Goldstein AJ, de Beurs E, Chambless DI, Wilson KA. EMDR for panic disorder with agoraphobia: a comparison with waiting list and credible attention-placebo control conditions. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68:947-56.
19. Gräsbeck A, Rorsman B, Hagnell O, Isberg PE. Mortality of anxiety syndromes in a normal population. The Lundby Study. *Neuropsychobiology* 1996;33:118-26.
20. Gräsbeck A, Hansson F, Rorsman B, Sigfrid I, Hagnell O. First-incidence anxiety in the Lundby Study: course and predictors of outcome *Acta Psychiatr Scand* 1998;98:14-22.
21. Grunbaum A. The placebo concept in medicine and psychiatry. *Psychol Med* 1986;16:19-38.
22. Harris E, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998;173:11-53.
23. Haug TT, Mykletun A, Dahl AA. Are anxiety and depression related to gastrointestinal symptoms in the general population. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:294-8.
24. Judd LL, Kessler RC, Paulus MP, Zeller PV, Wittchen HU, Kunovac JL. Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study (NCS). *Acta Psychiatr Scand* 1998; Suppl. 393:6-11.
25. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R. *Psychiatric Disorders in the United States. Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-18.
26. von Knorring, A-L. Psykiska störningar hos barn och ungdomar. Södertälje, Astra Läkemedel AB, 1998.
27. Kramer, P. Gender Differences in Mood and Anxiety Disorders: From Bench to Bedside. American Psychiatric Association 152nd Annual Meeting, Washington, 1999.
28. Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. A Norwegian Psychiatric Epidemiological Study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1091-8.
29. Leibenluft, E. Gender differences in mood and anxiety disorders, from bench to bedside. American Psychiatric Association 152nd Annual Meeting, Washington, 1999.
30. LINFO. FASS. Läkemedel i Sverige. Stockholm; LINFO, Läkemedelsinformation AB, 2002.
31. McDonald S, Taylor L, Adams C. Searching the right database. A comparison of four databases for psychiatry journals. *Health Library Review* 1999;16:151-6.
32. Magee WJ, Eaton WW, Wittchen HU, McGonagle KA, Kessler RC. Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:159-68.
33. Möller HJ. Effectiveness and safety of benzodiazepines. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:2-11.
34. Orne, M. Implications for psychotherapy derived from current research on the nature of hypnosis. *Am J Psychiatry* 1962; 118:1097-1103.
35. Spitzer RL, Williams JB, Kroenke K, Linzer M, deGruy FV 3rd, Hahn SR, Brody D, Johnson JG. Utility of a New Procedure for Diagnosing Mental Disorders in Primary Care. *JAMA* 1994;272:1749-56.
36. Stordal E, Bjartveit Krüger M, Dahl NH, Krüger Ø, Mykletun A, Dahl AA. Depression in relation to age and gender in the general population: the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Acta Psychiatr Scand* 2001;104: 210-6.
37. Taylor S. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for social phobia. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1996;27:1-9.
38. Wittchen HU, Essau CA, von Zerssen D, Krieg JC, Zaudig M. Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992;241:247-58.
39. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:355-64.
40. Wittchen HU, Kessler RC, Beesdo K, Krasue P, Hofler M, Hoyer J. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition and management. *J Clin Psychiatry* 2002;63:Suppl. 8:24-34.
41. WHO. International Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death, eight revision. Geneva, WHO, 1965.
42. WHO. Klassifikation av sjukdomar. Stockholm, Socialstyrelsen, 1968.
43. WHO. International Classification of Diseases, ninth revision. Geneva, WHO, 1978.
44. WHO. Klassifikation av sjukdomar. Stockholm, Socialstyrelsen, 1987.
45. WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva, WHO, 1992.
46. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, tenth revision. Geneva, WHO, 1992.
47. WHO. The ICD-10 Classification of mental and Behavioural Disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva, WHO, 1993.
48. WHO. Klassifikation av sjukdomar och hälsoproblem 1997. Stockholm, Socialstyrelsen, 1997.
49. WHO. WHO Expert Committee on Drug Dependence, thirty-second report. World Health Organ Tech Rep Ser 2001; 903:i-v,1-26.
50. Yonkers, K. Hormone replacement and oral contraceptive therapy: do they induce or treat mood symptoms? American psychiatric Association 152nd Annual Meeting, Washington, 1999.
51. Ågren, H. Nosology and classification. National Board of Health and Welfare Drug Information Committee 1988;1:15-23.

1. Upptäckt och behandling av ångest i primärvård

Slutsatser

- Patienter i primärvård har specifika särdrag jämfört med patienter inom psykiatriska vården. De söker exempelvis hjälp tidigare i sjukdomsförloppet, har ofta lindrigare besvär, är äldre och har flera samtidiga kroppsliga symtom och sjukdomar.
- Få studier har genomförts i primärvården om annan behandling eller handläggning av ångestsyndrom utöver de som granskats i övriga kapitel i rapporten.
- Det finns stöd för att kognitiv beteendeterapi (KBT) har effekt vid behandling av paniksyndrom i primärvård (Evidensstyrka 3).
- Det saknas stöd för att övriga behandlingsformer har effekt vid behandling av patienter i primärvård pga antalet studier med tillräcklig vetenskaplig kvalitet är för litet.

Bakgrund

Ångest är ett vanligt symtom i primärvården och patienter med ångest-symtom är en viktig och förhållandevis resurskrävande patientgrupp. Ofta upplevs inte ångest som ett psykiskt problem av patienterna utan de flesta söker distriktsläkare med besvär som hjärtklappning, bröstsmärtor, magbesvär eller andra kroppsliga symtom [4]. Varken doktorn eller patienten accepterar då diagnosen ångest som annat än en uteslutningsdiagnos. Det innebär att orsaker som hjärtinfarkt, cancer eller någon annan svår nedbrytande sjukdom först måste uteslutas innan man konstaterar att ångest kan vara orsaken till de svåra kroppsliga besvären.

Epidemiologi

I Sverige kan primärvård enklast definieras som ”patienter som söker allmänläkare”. Stora internationella epidemiologiska studier har visat, att cirka 60–70 procent av patienterna med ångest och depression huvudsakligen handläggs inom primärvården [21,46,52,57,63]. Kunskaper och rekommendationer om handläggning och behandling grundar sig dock på studier, som i stor utsträckning är genomförda inom psykiatrisk specialistvård. Där omhändertas en mindre del av dessa patienter, oftast yngre och med allvarligare symtom och prognos [41]. Patienterna i primärvården söker tidigare i sjukdomsförloppet och har lindrigare besvär där t ex indikation för farmakologisk behandling är mer osäker.

En del patienter med ångest får inte sin sjukdom diagnostiserad i primärvården. Man har på olika sätt försökt förbättra diagnostiken inom primärvården med antagandet att fler patienter då skulle få bättre behandling och handläggning [8,72,75]. Det förutsätter dock att det finns studier som visar att annan handläggning än den gängse verkligen påverkar prognosen och livssituationen för patienterna, eller att sjukvårdskostnaderna minskar för samhället [31,43,62]. Fortfarande saknas dock sådana studier och därmed saknas också vetenskapligt stöd för att intervention mot ångestbesvär i primärvården är kostnadseffektiv och på sikt leder till bättre livssituation för den enskilde patienten [34]. Att det saknas bevis är dock inte en bekräftelse på att det inte lönar sig att intervensera, men det är angeläget med vetenskapliga studier i primärvårdsmiljö.

Diagnostik i primärvården

Diagnostik i primärvården bygger numera på en internationell primärvårdsversion av ICD-10 kallad ICD-10 PHC där huvudtemat varit att få en gemensam nomenklatur världen över bland allmänläkare [78]. Femte kapitlet (mental disorders) följer i huvudsak ICD-10, förutom att depression har inkluderats i samma grupp som ångest och stressrelaterade sjukdomar. Till ICD-10 PHC är diagnostiska riktlinjer länkade.

En relativt nypublicerad studie visar att DSM-diagnostiken egentligen är anpassad efter specialistvårdens behov, där alla patienter har relativt

svåra symtom och där symptomatologin är viktig för att särskilja olika sjukdomstyper [68]. I primärvården är det viktigare att skilja mellan svårighetsgraden än att specifikt diagnostisera vilken typ av sjukdom patienten har [68]. I specialistvården är frågeställningen *hur* man ska behandla medan primärvårdens frågeställning är *om* man ska behandla.

Skattningsskalor och strukturerade intervjuformulär är inte i särskilt stor utsträckning prövade eller utarbetade för primärvårdspatienter. De är oftast omfattande och tidskrävande och svåra att tillämpa i miljön på distriktsläkarmottagningen, där varje patientmöte tar högst 20 minuter och flera problem ska omhändertas under den tiden [67,77]. För närvarande finns Prime-MD, som är speciellt utarbetad för primärvården och testad och validerad i primärvårdsförhållanden [67]. Denna checklista identifierar dock inte tvångssyndrom [27].

Mini-International Neuropsychiatric Interview Version 5.0 (MINI-5) är specifikt utvecklad för primärvårdsförhållanden i såväl USA som Europa [3,40a,64]. Checklistan förefaller ha goda testegenskaper med högt positivt prediktionsvärde. MINI-5 finns i svensk, officiell översättning [1a].

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [66], General Health Questionnaire (GHQ) liksom Diagnostic Interview Schedule (DIS) [74,77], Structured Clinical Interview for DSM-III-R [45], Mental Health Inventory (MHI-5) [54] och Schedule for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN) [74] är också utprovade i primärvården.

Hitintills har användningen av instrument varit relativt ovanlig i primärvården (enligt en undersökning i Göteborg och Bohuslän, personligt meddelande A Carlsten). Utöver att de tar lång tid i anspråk har vissa instrument inte tillräckligt högt positivt prediktivt värde och specificitet för primärvårdspatienter, vilket innebär en tidskrävande bortsortering av de många falskt positiva resultaten. Det är också osäkert om instrumentet ökar den diagnostiska säkerheten och om detta i sin tur påverkar prognos, sjukvårdskostnader och effektivitet. Samtidigt måste man utvärdera vad instrumentet betyder för patienterna och för konsultationens dynamik [29].

Litteratursökning

Litteraturen har sökts i databaserna Medline 1980–2004, Embase 1974–2001 och PsycInfo 1967–2001. Som söktermer har använts ”anxiety disorders” med undergrupper samt ”primary health care”, ”family practice”, ”general practice” och ”physicians, family”. Randomiserade kontrollerade studier där primärvårdsförhållanden (med vida gränser) kunde anses råda granskades. Några ytterligare studier återfanns via artiklarnas referenslistor. I förekommande fall har författare tillfrågats om behandling och ombetts specificera denna närmare.

Studier genomförda i primärvård

Det finns en hel del epidemiologiska studier där ångestsymtom i befolkningen kartläggs. Dessa är ju dock inte primärvårdsstudier, utan befolkningsstudier. Primärvårdsstudier är svårare att avgränsa. Primärvård definieras på skilda sätt i olika delar av världen beroende på att sjukvårdsorganisationerna skiljer sig mellan länderna. I exempelvis USA, där organisationen utgår från privata sjukvårdsförsäkringar, finns så kallade ”health maintenance centers”, som kallas ”primary care”. Där arbetar oftast några få ”family physicians” (= allmänläkare) medan majoriteten är internmedicinare, kirurger, kardiologer osv. Endast patienter mellan 18 och 65 år som är försäkringsanslutna, tas emot. I Norden, England och Holland ses inte detta som primärvård. Många studier från USA liksom från Frankrike, Tyskland och Italien är genomförda inom sjukhusansluten öppenvård även om de uppges ha bedrivits inom ”primary care”. I andra studier benämns primärvård som ”general practice”, men patienterna är remitterade från allmänläkare till specialistansluten öppenvård. Allmänläkare remitterar dock sannolikt endast de patienter som är mer svårdiagnostiserade, mer svårbehandlade eller har andra, komplicerande sjukdomar. Man har då gjort avkall på det som definieras som ”patienter i primärvård”.

Patientselektion i kliniska studier

Många patienter i primärvården har somatiska sjukdomar som gör att de ofta utesluts från kliniska prövningar. Läkemedelsstudier accepterar exempelvis sällan patienter med hjärt-kärlsjukdom, som är en av de

vanligaste diagnoserna i primärvården. Likaså inkluderas sällan patienter över 65 år i läkemedelsstudier, medan det är vanligt att patienter i primärvården tillhör gruppen äldre. Följden blir, att de mest förekommande patienterna i primärvården aldrig undersökts i kontrollerade studier.

Könsaspekter

Få studier har ägnat könsskillnader större uppmärksamhet. Oftast noteras dock, att könsskillnader tenderar att försvinna i långtidsstudier, där utbildning, social funktion och socialgrupp har större betydelse för prognosen. Kvinnor har i större utsträckning besvär av ångest, vilket vid depressionsstudier visat sig ge sämre prognos, dvs på lång sikt har ångestbesvär sämre prognos än rena depressionssymtom [46,72,74]. I en europeisk prevalensstudie i primärvård hade kvinnor cirka dubbelt så hög förekomst av generaliserat ångestsyndrom (GAD), fobi och paniksyndrom som män [75].

I Prime-MD-studien gjordes en speciell utvärdering av den högre kvinnliga prevalensen av depression, ångestsyndrom och somatoformt syndrom [42]. I en välgjord studie av könsskillnader i prevalens inom den världsomspännande WHO-studien ”WHO Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care” dras slutsatsen att det finns könsskillnader i förekomst av ångestsyndrom bland kvinnor och män som söker allmänläkare motsvarande ungefär de prevalensskillnader som angivits i befolkningen [26]. Generaliserat ångestsyndrom var cirka 1,6 gånger vanligare hos kvinnor än hos män (9,2 procent mot 5,7 procent), agorafobi och/eller paniksyndrom 1,6 gånger vanligare (2,4 procent mot 1,5 procent). Skillnaderna berodde inte på att allmänläkare hade större tendens att diagnostisera ångest hos kvinnor än hos män och inte heller fanns det skillnader som tydde på att förekomsten av agorafobi och paniksyndrom påverkades av sådana psykosociala faktorer som varierar mellan länder. För generaliserat ångestsyndrom kan man däremot anta att det finns lokala skillnader som påverkar förekomsten [26].

Många studier anger inte könsuppdelade data och när det gäller behandling har inte några studier som nämner val av behandlingsmetoder utifrån könsaspekter kunnat återfinnas.

Etniska och andra aspekter

Det finns få studier med etniska aspekter på ångestbehandling, dvs hur skilda kulturers sätt att uttrycka ångest påverkar omhändertagande, terapi och prognos [55,62]. Det är vidare få behandlingsstudier som förutom effekten på ångestreduktion även utvärderar patientens sociala funktionsförmåga [11,41]. Likaså är forskning, där man studerar hur kommunikationen mellan patient och läkare påverkar utfallet, ovanlig. Patient–läkarrelationens kvalitet påverkar sannolikt resultatet när det gäller behandling av ångestsyndrom [25,47].

Metodologiska aspekter

Studier som har undersökt prevalensen av ångest och depression bland patienter som söker hjälp i primärvården finns sammanställda i Tabell 1. Som framgått tidigare kan man inte utan vidare översätta prevalenssiffrorna till svenska förhållanden eftersom primärvården inte är ett entydigt begrepp över hela världen.

Den studie som bäst motsvarar våra förhållanden i Sverige är från Groningen i Holland, där samtliga, inom området verksamma allmänläkare, mottagningar ingick [46,72]. Studien innehåller dessutom en longitudinell del, som studerar det ”naturliga” förloppet av psykiska problem i befolkningen. En italiensk primärvårdsstudie redovisar ett-årsuppföljning av depressions- och ångestbesvär [48]. För övrigt saknas nästan helt studier av naturförloppen för ångest- och depressionsbesvär i primärvården [12,55,56,63]. Det är naturligtvis av yttersta vikt med kunskaper om ”normalläkningsfrekvensen” för att man ska kunna bedöma både behandlingsutfall, behandlingsbehov och vilka grupper som har sämst ”naturlig” prognos och mest behöver terapeutiska insatser [35,46,72].

Ett flertal studier uppmärksammar att en del av de patienter som söker inom primärvård (med somatiska och/eller psykiska symtom) har symtom av både depression och ångest. De når inte upp till alla de kriterier som krävs enligt DSM för vare sig depression eller ångestsyndrom men symtomen utgör en stor belastning för den enskilda patienten [52]. Den här symtombilden brukar kallas Mixed Anxiety and Depression (MAD) och man pekar på att mer forskning behövs vad gäller behandling, morbiditet och prognos av MAD [5,52,55].

En större andel av patienterna i primärvård jämfört med psykiatrin visar symtom på MAD. Det är dock ännu vanligare med ångest- eller depressionssymtom som inte har den omfattning som krävs för att ställa en formell diagnos, men som är förenade med en ökad efterfrågan på sjukvård [76].

Ett antal studier visar att cirka 40 procent av patienterna med ångest och depression inte diagnostiseras i primärvården [10,32,33,36,75]. En studie kommer fram till att allmänläkarens förmåga att identifiera patientens besvär som ångest eller depression till stor del beror på hur patienten beskriver symtomen, hur beredd patienten är att acceptera en psykiatrisk diagnos, läkarens tidigare kännedom om patienten samt typen av psykiska problem [75].

En studie undersökte hur väl läkarens (”primary care physician”) diagnos överensstämde med diagnos ställd med hjälp av General Health Questionnaire (GHQ) eller Diagnostic Interview Schedule (DIS) [77]. Läkaren identifierade ångest och depression i 80 procent av fallen men det var skillnader mellan olika tillstånd. Alla patienter med tvångssyndrom och paniksyndrom diagnostiserades medan specifik fobi endast kändes igen i 43 procent av fallen [77]. Ungefär samma siffror redovisas i en italiensk studie [48].

Fifer och medarbetare konstaterade att ångestsjukdomar och depression diagnostiseras i ungefär samma frekvens [23]. Tiemens och medarbetare fann att depression och generaliserat ångestsyndrom diagnostiserades i 60 procent, agorafobi i 80 procent, paniksyndrom i 90 procent, medan blandtillstånd med både ångest och depression endast diagnostiserades i

33 procent av fallen [72]. Liknande frekvenser presenteras av Weiller och medarbetare [75].

Patientens beskrivning av symtomen inverkar på vilken diagnos läkaren ställer [8,15]. Flera undersökningar visar att cirka 80 procent av patienterna med ångest och depression presenterar sina besvär som rent kroppsliga. Cirka 80 procent av de patienter som själva på förfrågan kunde tänka sig att det fanns en bidragande psykisk komponent fick en korrekt diagnos vid första besöket. Om patienterna endast accepterade en diagnos på kroppslig sjukdom identifierades 22 procent vid första besöket. Efter ett år hade emellertid 70 procent av patienterna med psykiska besvär fått en ångest- eller depressionsdiagnos [37].

Studier i primärvården där man testat om information till läkaren om ångestsymtom hos patienten kan påverka behandling och förlopp har visat motsägande resultat. Endast i en holländsk studie fann man att patienterna tillfrisknade fortare om behandlande läkare underrättades om att screeningresultatet visat att patienten led av ångestbesvär, medan de flesta studier inte visade någon sådan effekt [46]. En studie från USA [29] liksom en välgjord studie från Holland, med 3,5 års uppföljningstid, har bekräftat det något överraskande resultatet, att patienternas prognos inte påverkas av om läkaren har känt igen problemen som ångestrelaterade eller inte [72]. Detta visas också i en italiensk studie [48].

Generellt sett visar studierna, att patienterna med de svåraste symtomen identifieras, medan de som har lindrigare symtom och i högre grad fungerar socialt igenkänns i lägre frekvens [72,74]. Man har inte heller funnit någon skillnad i hälsorelaterad livskvalitet mellan patienter med ångestsyndrom som identifierades respektive inte identifierades vid läkarbesök inom primärvården [16]. En retrospektiv undersökning från Texas med sex månaders uppföljning visade däremot att hälsorelaterad livskvalitet var sämre efter sex månader hos de patienter där ångest och depression diagnostiserades av allmänläkaren än hos patienter där dessa besvär inte diagnostiserades [16]. Detta kan i och för sig förklaras av att det var de patienter med svårare symtom som diagnostiserades av allmänläkaren.

En okontrollerad svensk studie jämförde diagnostisering före och efter att distriktsläkare fått vidareutbildning av konsulterande psykiater vid vårdcentralen. Ett år efter utbildningen noterade läkarna ångest i större utsträckning i journalerna och initierade behandling men ingen uppföljning av behandlingseffekter gjordes [9].

Ovanstående understryker behovet av forskning som klarlägger om mer omfattande behandling än den nu gängse av ångest i primärvården påverkar långtidsprognos, social förmåga, allmänt hälsotillstånd och livskvalitet hos den enskilde patienten. Likaså antyder ovanstående fynd att konsultationen i sig kan ha terapeutiska dimensioner som ännu inte mätts i en kontrollerad randomiserad studie.

Slutligen, det är inte enbart inom primärvården, som patientens ångestbesvär döljs bakom kroppsliga symtom och andra sjukdomar. Frekvensen odiagnostiserade psykiska besvär anges vara ännu högre exempelvis bland patienter på internmedicinska avdelningar [19].

Behandlingsformer

De studier som finns genomförda i primärvård (med vid definition) innefattar några få randomiserade kontrollerade studier, dels av läkemedelsbehandling, dels av psykoterapeutisk behandling, enskilt och i grupp.

Farmakologisk behandling

Läkemedelsstudier på olika ångestsyndrom genomförda i primärvård finns sammanställda i Tabell 2.

Det är inte särskilt många av dagens läkemedel mot ångest som är utvärderade i primärvård. De rekommendationer som finns för farmakologisk behandling av ångest i primärvård baserar sig således på studier genomförda under förhållanden där sjukdomspanorama, patientklientel, sjukdomsprognos och behandlingssituation ser annorlunda ut än i primärvården.

Studier av psykoterapeutisk behandling

Några randomiserade studier med acceptabla ”primärvårdsförhållanden” har jämfört psykoterapeutisk behandling av ångest med farmakologisk terapi, eller vanligare, med rutinvård av allmänläkare (se Tabell 3).

Oftast har de patienter som inkluderats i studierna inte haft särskilt väldefinierade besvär, utan inklusionskriterierna har varit, att man bedömt att patienten skulle ha nytta av psykoterapeutisk terapi mot sin ångest. Studierna kan sammanfattas som att:

- psykoterapeutisk behandling oftast ger samma resultat som rutinvård
- gruppterapi ger lika goda resultat som individuell terapi men är billigare
- psykoterapi givet av sköterska kan löna sig i längden, under förutsättning att man har ett tillräckligt långt tidsperspektiv (flera år).

Det finns en metaanalys av Brown och Schulberg som utvärderar psykosocial behandling i primärvård av depression och ångest. I denna ses inga större skillnader vad gäller kliniska resultat eller kostnader [11].

Två studier har jämfört behandling av kognitiv beteendeterapi (KBT) och läkemedel. I en tio veckors studie på generaliserat ångestsyndrom utvärderades diazepam och KBT. De grupper som fick KBT (enbart eller i kombination med diazepam/placebo) fick signifikant större ångestreduktion vid slutet av behandlingsperioden jämfört med alternativen utan KBT, men alla grupperna visade signifikant ångestreduktion (även placebogruppen). Efter sex månaders uppföljning fanns ingen skillnad mellan grupperna med hänsyn till ångestreducerande medicinering, men remitteringsfrekvensen till psykiater eller psykolog var lägre i de grupper som erhållit KBT [49].

Den bäst designade studien, av Sharp och medarbetare, utvärderade effekten av KBT och fluvoxamin på paniksyndrom [58,59]. Studien var dubbelblind med fem behandlingsgrupper (fluvoxamin, placebo, KBT, KBT + placebo, KBT + fluvoxamin). Alla grupperna med aktiv

behandling hade en signifikant större ångestreduktion efter 13 veckors behandling och även vid sex månaders uppföljning. De grupper som erhållit KBT visade något tidigare svar på behandlingen, men bortfallet var större i KBT-grupperna än i enbart medicin- och placebogruppen. I denna studie utvärderades också social funktion [59]. Alla behandlingsgrupper utom placebogruppen visade signifikanta förbättringar av social funktion.

Sharp och medarbetare har också gjort en randomiserad kontrollerad studie, där olika intensitet av KBT-behandlingen jämfördes [60]. En grupp fick ”standardintensitet” (åtta behandlingar), en grupp fick reducerad intensitet (sex kortare behandlingar) och en grupp fick enbart ett häfte om KBT för självstudier. Gruppen som fick ”standardintensitet” av KBT-behandling blev signifikant bättre än de båda andra.

Sertralin enbart eller i kombination med exponering jämfördes i en studie på generaliserad social fobi. Studien som bedrevs av 47 allmänläkare i Sverige och Norge, omfattade 387 patienter, varav 289 rekryterades från primärvården medan 159 annonsrekryterades. Sertralin gav signifikant bättre resultat än placebo, medan tillägg av exponering inte gav någon signifikant bättre effekt [7].

Diskussion

Epidemiologiska studier genomförda i primärvård indikerar att ångestsyndrom är vanligt förekommande bland primärvårdspatienter men att allmänläkarna, åtminstone initialt, prioriterar att åtgärda och utreda ångestens kroppsliga symtom. För att förbättra den diagnostiska säkerheten redan tidigt borde diagnostiska hjälpmedel, utarbetade och utprovade i primärvård, användas i större utsträckning. Dessa är både ett diagnostiskt stöd för läkaren och ett utvärderingsinstrument för den enskilda patienten och läkaren under behandlingen. Det finns således stort behov av ytterligare primärvårdsanpassade instrument.

Det finns både studier som talar för värdet av behandling av ångestsyndrom hos primärvårdspatienter och studier som talar för motsatsen. Problemen med randomiserade kontrollerade studier i primärvård är

att de är svåra att genomföra pga behandlingssituationen samt att det är svårt att få en standardiserad diagnostik, behandling och relevanta effektmått (symtomreduktion, social kompetens etc). Det finns således ett stort behov av metodologiskt acceptabla studier som kartlägger basala förhållanden i primärvården.

Granskningen har visat att:

- det finns en del randomiserade kontrollerade studier av ångestbehandling genomförda i primärvård
- det finns få longitudinella studier som ger kännedom om naturalförlopp under primärvårdsförhållanden och det finns nästan inga interventionsstudier med långtidsuppföljning
- det saknas studier i primärvård som visar att en annorlunda handläggning än den nu gängse verkligen påverkar prognosen och livssituationen för patienterna eller att sjukvårdskostnaderna minskar för samhället med dessa insatser från primärvården
- det fortfarande saknas studier, där vetenskapligt bevis för att intervention riktad mot ångestbesvär i primärvården är kostnadseffektiv.

Tabell 1 Epidemiologiska studier som kartlagt frekvensen psykiska besvär totalt respektive ångestbesvär hos patienter som söker inom primärvård. Ett flertal studier har endast studerat ”depression” respektive ”ångest”, en del uppdelat på generaliserat ångestsyndrom (GAD), paniksyndrom etc. Några få har angett könsuppdelade data (kvinnor/män).

Författare År, referens Land	Ålder/ studietid	Antal patienter	Psykiatrisk diagnos totalt (%)	Ångest totalt (%)	GAD (%)	Fobier (%)	Paniksyndrom (%)
Barrett 1988 [5] Tyskland	Åldrar 18–, 1,5 års studietid	1 055	26,5	11	5,3	1,5	0,1
Bodlund 1997 [8] Sverige	18–65 år, 1 vecka	374	15,5	11,8			
Hooper 1984 [29] USA	Vuxna, 3 månaders studietid	1 469	26,7		1,6		
Hoppe 1989 [30] USA	Vuxna mexikaner, 1 års studietid	168	16	Kvinnor/män 5,4/11			
Hoppe 1989 [30] USA	Vuxna anglo- amerikaner, 1 års studietid	52	16	Kvinnor/män 10,5/9			
Ormel 1993 [46] Holland	16–65 år, 1 + 3,5 års studietid	292	20,2	10,2			
von Korff 1987 [77] USA	18–, 4 månaders studietid	809	25	13,8	4,6	7,8	1,4
Kessler 1987 [35] USA	15–54 år, 12 månaders prevalens	18 572	24	Kvinnor/män 15/17	3,1	Kvinnor/män 12/6	
el-Rufaie 1988 [22] Saudiarabien	15–34 år	100	26	16			

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare År, referens Land	Ålder/ studietid	Antal patienter	Psykiatrisk diagnos totalt (%)	Ångest totalt (%)	GAD (%)	Fobier (%)	Paniksyndrom (%)
Sartorius 1993 [26,55] WHO	3 månader och 1 års uppföljning	5 438	24	13,6	7,9 Kvinnor/män (9,2/5,7)	1,5	1,1
Szadoczky 1997 [71] Ungern Punktprevalens		301	15	8		Kvinnor/män 12/4	
Tiemens 1996 [72] Holland	18–65 år, 3 veckor	340	20,2	10,2	6,4	2,7	1,5
Vazquez-Barquero 1997 [74] Spanien	Alla åldrar		Kvinnor/män 38/22	Kvinnor/män 21/0,6	Kvinnor/män 18/0(!)	Kvinnor/män 2,3/0	Kvinnor/män 0,7/0,6

GAD = generaliserat
ångestsyndrom

Tabell 2 Randomiserade studier av läkemedel mot ångest utförda i primärvård.

Författare År, referens	Läkemedel	Indikation	Jämförelse- preparat	Resultat	Antal patienter Studielängd	Bevisvärde
Cordingley 1985 [18]	Bromazepam	Moderat–svår ångest	Lorazepam 1–3 mg Dubbelblind	Bromazepam något bättre effekt	671 2 veckor	Lågt
Böhm 1990 [14]	Bupiron	GAD, ångest	Klobazam 20–30 mg + placebo Dubbelblind	Bupiron = bensodiazepin > placebo	60 4 veckor	Medelhögt
Böhm 1990 [13]	Bupiron	Ångest – primär eller del i depression	Placebo	Bupiron > placebo	40 >65 år 4 veckor	Lågt
Strand 1990 [70]	Bupiron	GAD	Oxazepam 40 mg	Bupiron = oxazepam	230 (206 fullföljde) 6 veckor	Medelhögt
Lader 1998 [38]	Bupiron	GAD	Hydroxyzin, placebo	Hydroxyzin > bupiron > placebo	244 (213 fullföljde) 4 veckor	Medelhögt
Allsopp 1984 [1b]	Klomipramin	Agorafobi, social fobi	Diazepam 10–30 mg	Klomipramin större reduktion. Minskad situations- ångest och bättre social funktion	50 (33 slutförde) 12 veckor	Lågt
Ward 1988 [73]	Diazepam (valrease = långverkande)	Ångest "lämplig att behandla med diazepam"	Diazepam 15 mg (valium). Dubbelblind	Valrease mindre sedering	114 2 veckor	Lågt
Power 1990 [49]	1. KBT 2. Diazepam + KBT 3. Placebo + KBT 4. Diazepam 5. Placebo	GAD		1 = 2 = 3 > 4 = 5 Fler i 4 och 5 fick behandling under uppföljningstiden	101 10 veckor	Medelhögt
Laws 1990 [39]	Fluvoxamin	Blandtillstånd ångest/ depression	Lorazepam 1–6 mg	Fluvoxamin = lorazepam	112 6 veckor	Lågt
Sharp 1997 [59]	Fluvoxamin	Panikångest	Placebo, KBT	Fluvoxamin och KBT > placebo	193 13 veckor (+ 6 månader)	Medelhögt
Ancill 1984 [2]	Mianserin	Blandtillstånd ångest/ depression	Diazepam 5–10 mg	Mianserin > diazepam	47 8 veckor	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Författare År, referens	Läkemedel	Indikation	Jämförelse- preparat	Resultat	Antal patienter Studielängd	Bevisvärde
Bjertnaes 1982 [6]	Mianserin	GAD, ångest	Klordiazepoxid 30–60 mg placebo Diazepam 15 mg	Mianserin = klordiazepoxid = placebo. Mianserin = diazepam	144 (106 slutförde) 6 veckor 67 4 veckor + 3 veckors upp- följning	Lågt
Murphy 1979 [44]	Mianserin	GAD	Diazepam 15 mg	Mianserin = diazepam	67 4 veckor + 3 veckors upp- följning	Lågt
Ravindran 1997 [51]	Paroxetin	Depression och samtidig ångest	Klomipramin 75–150 mg Rutinvård hos allmänläkare jämfördes med: collaborative care (utbildningsvideo + paroxetin + intensiv uppföljning med psykiaterbesök och telefonsamtal)	Paroxetin = klomipramin	1 002 12 veckor	Medelhögt
Roy-Byrne 2001 [53]	Paroxetin	Paniksyndrom	Rutinvård hos allmänläkare jämfördes med: collaborative care (utbildningsvideo + paroxetin + intensiv uppföljning med psykiaterbesök och telefonsamtal)	Collaborative care bättre efter 3 och 6 månader och fick mer adekvat medicinos. Störst skillnad under första 6 månaderna	115 Uppföljning 3, 6, 9 och 12 månader	Högt
Blomhoff 2001 [7]	Sertralin	Social fobi	Sertralin 50–150 mg, placebo, exponering	Sertralin bättre än placebo och bättre än exponering	387 24 veckor	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Författare År, referens	Läkemedel	Indikation	Jämförelse- preparat	Resultat	Antal patienter Studielängd	Bevisvärde
Lenox-Smith 2003 [40b]	Venlafaxin XR	GAD	1. Venlafaxin XR 75–150 mg 2. Placebo	1 > 2 men först efter 24 veckor och skillnad i HARS endast 2 poäng. Remission 1. 28% 2. 19%	244 24 veckor	Formellt högt bevisvärde, men många tveksam- heter

GAD = generaliserat ångestsyndrom

Tabell 3 Studier av psykoterapeutisk behandling i primärvård.

Författare År, referens	Behandling	Indikation	Alternativ behandlare	Jämförelse	Resultat	Antal patienter Studielängd	Bevisvärde
Blomhoff 2001 [7]	Exponering	Social fobi	Allmänläkare med utbildning i exponering	Sertralin 50–150 mg, placebo	Exponering gav ingen signifikant förbättring av resultatet	387 24 veckor	Medelhögt
Catalan 1984 [17]	Ospecificerad typ av kognitiv terapi	Behov av ångestmedicinering	Psykoterapeut	Ångestdämpande	Kognitiv terapi = anxiolytika	124 (91 avslutade) > 32 veckor	Lågt
Earll 1982 [20]	Beteendeterapi	”Ångest och stress”	Psykoterapeut	Rutinvård av allmänläkare	Mindre medicin under behandling, uppföljning visar ingen skillnad	50 16 veckor + 32 veckor	Lågt
Friedl 1997 [24]	Rogersiansk terapi	”Emotionella problem”	Social rådgivare	Rutinvård av allmänläkare	Rutinvård av allmänläkare = psykoterapi (patienten mer nöjd med psykoterapeut)	136 12 veckor + 36 veckor	Medelhögt
Ginsberg 1984 [28]	Beteendeterapi	Agorafobi, social fobi, specifik fobi, obsessiv-kompulsiv	”Nurse therapist”	Rutinvård av allmänläkare	”Nurse therapist” gav större förbättring efter 1 år, efter 3 år även mindre kostnad för ”nurse therapist”	116 (66 utvärderades!) 1 år, 3 år	Medelhögt
Shapiro 1982 [57]	KBT, gruppterapi	Ångest	Psykoterapeut	1. Individuell KBT 2. Interpersonell processterapi	Ingen skillnad mellan grupperna. Kostnader för gruppterapi < individuell	44 (33 utvärderades) 10 behandlades	Medelhögt
Power 1990 [49]	1. KBT 2. Diazepam + KBT 3. Placebo + KBT 4. Diazepam 5. Placebo	GAD	Psykologer		1 = 2 = 3 > 4 = 5 Fler i 4 och 5 fick behandling under uppföljningstiden	101 10 veckor	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3 fortsättning

Författare År, referens	Behandling	Indikation	Alternativ behandlare	Jämförelse	Resultat	Antal patienter Studielängd	Bevisvärde
Sharp 1996, 1997 [58,59]	KBT	Panikångest och agorafobi	Psykoterapeut	1. Fluvoxamin 2. Placebo	Fluvoxamin och KBT något bättre än KBT, bättre än placebo	193 (149 utvärderades) 13 veckor + 6 månader	Medelhögt
Sharp 2000 [60]	Standard-KBT	Panikångest	Psykoterapeut, biblioterapi	1. Minimum-KBT 2. Biblioterapi	Standard-KBT > minimum-KBT > biblioterapi	104 (91 utvärderades) 12 veckor	Medelhögt
Sorby 1991 [65]	Broschyr med beskrivning av panikattacker + rutinbehandling	GAD, panik- syndrom, fobier		Rutinbehandling av allmänläkare	Broschyr = rutin- behandling. Broschyr- gruppen hade mindre ångest. Bägge grupperna förbättrades	64 (49 utvärderades) 8 veckor	Medelhögt
Stanley 2003 [69]	KBT	GAD, äldre	Psykoterapeut	Väntelista	KBT > väntelista	12 Pilotstudie	Lågt
Sharp 2004 [61]	1. KBT individuell 2. KBT grupp	Paniksyndrom	Psykoterapeut	3. Väntelista	1 ≥ 2 > 3 globalt 1 > 2 = 3 panik- frihet	97 12 + 12 veckor	Medelhögt
Proudfoot 2004 [50]	KBT via dator	Huvudsakligen blandtillstånd ångest/depression eller depression		Rutinbehandling	Dator-KBT > rutinbehandling	274 9 veckor + 6 månader, upp- följning	Högt

KBT = kognitiv beteendeterapi
GAD = generaliserat ångestsyndrom

Referenser

- 1a. Allgulander C, Waern M, Humble M, Andersch S, Ågren H. MINI internationell neuropsykiatrisk intervju, svensk reviderad version 5.0.0, 2002.
- 1b. Allsopp LF, Cooper GL, Poole PH. Clomipramine and diazepam in the treatment of agoraphobia and social phobia in general practice. *Curr Med Res Opin* 1984; 9:64-70.
2. Ancill RJ, Poyser J, Davey A, Kennerson A. Management of mixed affective symptoms in primary care: a critical experiment. *Acta Psychiatr Scand* 1984;70: 463-9.
3. Ballenger J, Davidson J, Lecrubier Y, Nutt D. A proposed algorithm for improved recognition and treatment of the depression/anxiety spectrum in primary care. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2001;3:44-52.
4. Ballenger JC. Panic disorder in the medical setting. *J Clin Psychiatry* 1997;58:13-7; discussion 18-9.
5. Barrett JE, Barrett JA, Oxman TE, Gerber PD. The prevalence of psychiatric disorders in a primary care practice. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1100-6.
6. Bjertnaes A, Block JM, Hafstad PE, Holte M, et al. A multicentre placebo-controlled trial comparing the efficacy of mianserin and chlordiazepoxide in general practice patients with primary anxiety. *Acta Psychiatr Scand* 1982;66:199-207.
7. Blomhoff S, Haug TT, Hellstrom K, Holme I, et al. Randomised controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia. *Br J Psychiatry* 2001;179:23-30.
8. Bodlund O. Ångest och depression dolt problem i primärvården. Endast vart fjärde fall identifieras. *Läkartidningen* 1997;94: 4612-4, 4617-8.
9. Bodlund O, Andersson SO, Mallon L. Effects of consulting psychiatrist in primary care. 1-year follow-up of diagnosing and treating anxiety and depression. *Scand J Prim Health Care* 1999;17:153-7.
10. Borgquist L, Hansson L, Nettelbladt P, Nordstrom G, Lindelow G. Perceived health and high consumers of care: a study of mental health problems in a Swedish primary health care district. *Psychol Med* 1993;23:763-70.
11. Brown C, Schulberg HC. The efficacy of psychosocial treatments in primary care. A review of randomized clinical trials. *Gen Hosp Psychiatry* 1995;17:414-24.
12. Buszewicz M, Mann A. Psychiatry and primary care. *Curr Opin Psychiatry* 1997; 10:168-72.
13. Böhm C, Placchi M, Stallone F, Gammans RE, et al. A double-blind comparison of buspirone, clobazam, and placebo in patients with anxiety treated in a general practice setting. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:385-425.
14. Böhm C, Robinson DS, Gammans RE, Shrotriya RC, et al. Buspirone therapy in anxious elderly patients: a controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10: 475-515.
15. Callahan EJ, Jaen CR, Crabtree BF, Zyzanski SJ, et al. The impact of recent emotional distress and diagnosis of depression or anxiety on the physician-patient encounter in family practice. *J Fam Pract* 1998;46:410-8.
16. Cass AR, Volk RJ, Nease DE, Jr. Health-related quality of life in primary care patients with recognized and unrecognized mood and anxiety disorders. *Int J Psychiatry Med* 1999;29:293-309.
17. Catalan J, Gath D, Bond A, Martin P. The effects of non-prescribing of anxiolytics in general practice. II. Factors associated with outcome. *Br J Psychiatry* 1984;144: 603-10.
18. Cordingley GJ, Dean BC, Hallett C. A multi-centre, double-blind parallel trial of bromazepam ("Lexotan") and lorazepam to compare the acute benefit-risk ratio in the treatment of patients with anxiety. *Curr Med Res Opin* 1985;9:505-10.
19. Cunningham LA. Depression & anxiety in the primary care setting. *Compr Ther* 1997;23:400-6.
20. Earll L, Kincey J. Clinical psychology in general practice: a controlled trial evaluation. *J R Coll Gen Pract* 1982;32:32-7.
21. Ellen SR, Norman TR, Burrows GD. *MJA practice essentials*. 3. Assessment of anxiety and depression in primary care. *Med J Aust* 1997;167:328-33.
22. el-Rufaie OE, Albar AA, Al-Dabal BK. Identifying anxiety and depressive disorders among primary care patients: a pilot study. *Acta Psychiatr Scand* 1988;77:280-2.
23. Fifer SK, Mathias SD, Patrick DL, Mazonson PD, et al. Untreated anxiety among adult primary care patients in a Health Maintenance Organization. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:740-50.
24. Friedli K, King MB, Lloyd M, Horder J. Randomised controlled assessment of non-directive psychotherapy versus routine general-practitioner care. *Lancet* 1997;350:1662-5.
25. Gask L. Training general practitioners to detect and manage emotional disorders. *Review of Psychiatry* 1992;4:293-300.
26. Gater R, Tansella M, Korten A, Tiemens BG, et al. Sex differences in the prevalence and detection of depressive and anxiety disorders in general health care settings: report from the World Health Organization Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:405-13.
27. Gedenk M, Nepps P. Obsessive-compulsive disorder: diagnosis and treatment in the primary care setting. *J Am Board Fam Pract* 1997;10:349-56.
28. Ginsberg G, Marks I, Waters H. Cost-benefit analysis of a controlled trial of nurse therapy for neuroses in primary care. *Psychol Med* 1984;14:683-90.
29. Hoepfer EW, Nycz GR, Kessler LG, Burke JD, Jr, Pierce WE. The usefulness of screening for mental illness. *Lancet* 1984;1: 33-5.
30. Hoppe SK, Leon RL, Realini JP. Depression and anxiety among Mexican Americans in a family health center. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1989;24: 63-8.
31. Jones GN, Ames SC, Jeffries SK, Scarinci IC, Brantley PJ. Utilization of

- medical services and quality of life among low-income patients with generalized anxiety disorder attending primary care clinics. *Int J Psychiatry Med* 2001;31:183-98.
32. Katerndahl DA, Trammell C. Prevalence and recognition of panic states in STARNET patients presenting with chest pain. *J Fam Pract* 1997;45:54-63.
33. Katon W. Panic disorder: epidemiology, diagnosis, and treatment in primary care. *J Clin Psychiatry* 1986;47 Suppl:21-30.
34. Katon W, Von Korff M, Lin E, Walker E, et al. Methodologic issues in randomized trials of liaison psychiatry in primary care. *Psychosom Med* 1994;56:97-103.
35. Kessler LG, Burns BJ, Shapiro S, Tischler GL, et al. Psychiatric diagnoses of medical service users: evidence from the Epidemiologic Catchment Area Program. *Am J Public Health* 1987;77:18-24.
36. Kirby M, Denihan A, Bruce I, Radic A, et al. Influence of symptoms of anxiety on treatment of depression in later life in primary care: questionnaire survey. *BMJ* 1999;318:579-80.
37. Kirmayer LJ, Robbins JM, Dworkind M, Yaffe MJ. Somatization and the recognition of depression and anxiety in primary care. *Am J Psychiatry* 1993;150:734-41.
38. Lader M, Scotto JC. A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;139:402-6.
39. Laws D, Ashford JJ, Anstee JA. A multicentre double-blind comparative trial of fluvoxamine versus lorazepam in mixed anxiety and depression treated in general practice. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:185-9.
- 40a. Lecrubier Y, Sheehan DV, Weiller E, Amorim P, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry* 1997;12:224-31.
- 40b. Lenox-Smith AJ, Reynolds A. A double-blind, randomised, placebo controlled study of venlafaxine XL in patients with generalised anxiety disorder in primary care. *Br J Gen Pract* 2003;53:772-7.
41. Leon AC, Olfson M, Portera L. Service utilization and expenditures for the treatment of panic disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 1997;19:82-8.
42. Linzer M, Spitzer R, Kroenke K, Williams JB, et al. Gender, quality of life, and mental disorders in primary care: results from the PRIME-MD 1000 study. *Am J Med* 1996;101:526-33.
43. Mathias SD, Fifer SK, Mazonson PD, Lubeck DP, et al. Necessary but not sufficient: the effect of screening and feedback on outcomes of primary care patients with untreated anxiety. *J Gen Intern Med* 1994;9:606-15.
44. Murphy JE. Mianserin in the treatment of depressive illness and anxiety states in general practice. *Br J Clin Pharmacol* 1979;5:81-5.
45. Nisenson LG, Pepper CM, Schwenk TL, Coyne JC. The nature and prevalence of anxiety disorders in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 1998;20:21-8.
46. Ormel J, Oldehinkel T, Brilman E, vanden Brink W. Outcome of depression and anxiety in primary care. A three-wave 3 1/2- year study of psychopathology and disability. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:759-66.
47. Ottosson J-O, editor. Patient-läkarrelationen – Läkekost på vetenskaplig grund. Stockholm: Natur och Kultur/SBU; 1999. SBU-rapport nr 144. ISBN 91-27-07343-2.
48. Pini S, Perkonnig A, Tansella M, Wittchen HU, Psich D. Prevalence and 12-month outcome of threshold and sub-threshold mental disorders in primary care. *J Affect Disord* 1999;56:37-48.
49. Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Wallace LA. Controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of generalized anxiety disorder in primary care. *Br J Gen Pract* 1990;40:289-94.
50. Proudfoot J, Ryden C, Everitt B, Shapiro DA, et al. Clinical efficacy of computerised cognitive-behavioural therapy for anxiety and depression in primary care: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004;185:46-54.
51. Ravindran AV, Judge R, Hunter BN, Bray J, Morton NH. A double-blind, multicenter study in primary care comparing paroxetine and clomipramine in patients with depression and associated anxiety. Paroxetine Study Group. *J Clin Psychiatry* 1997;58:112-8.
52. Roy-Byrne PP. Generalized anxiety and mixed anxiety-depression: association with disability and health care utilization. *J Clin Psychiatry* 1996;57:86-91.
53. Roy-Byrne PP, Katon W, Cowley DS, Russo J. A randomized effectiveness trial of collaborative care for patients with panic disorder in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:869-76.
54. Rumpf HJ, Meyer C, Hapke U, John U. Screening for mental health: validity of the MHI-5 using DSM-IV Axis I psychiatric disorders as gold standard. *Psychiatry Res* 2001;105:243-53.
55. Sartorius N, Üstün TB, Lecrubier Y, Wittchen HU. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. *Br J Psychiatry Suppl* 1996:38-43.
56. Seivewright H, Tyrer P, Johnson T. Prediction of outcome in neurotic disorder: a 5-year prospective study. *Psychol Med* 1998;28:1149-57.
57. Shapiro J, Sank LI, Shaffer CS, Donovan DC. Cost effectiveness of individual vs. group cognitive behavior therapy for problems of depression and anxiety in an HMO population. *J Clin Psychol* 1982;38:674-7.
58. Sharp DM, Power KG, Simpson RJ, Swanson V, et al. Fluvoxamine, placebo, and cognitive behaviour therapy used alone and in combination in the treatment of panic disorder and agoraphobia. *J Anxiety Disord* 1996;10:219-42.
59. Sharp DM, Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Anstee JA. Global measures of outcome in a controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of panic disorder and agoraphobia in primary care. *Br J Gen Pract* 1997;47:150-5.
60. Sharp DM, Power KG, Swanson V. Reducing therapist contact in cognitive behaviour therapy for panic disorder and

- agoraphobia in primary care: global measures of outcome in a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2000;50:963-8.
61. Sharp DM, Power KG, Swanson V. A comparison of the efficacy and acceptability of group versus individual cognitive behaviour therapy in the treatment of panic disorder and agoraphobia in primary care. *Clinical Psychology and Psychotherapy* 2004;11:73-82.
62. Shear MK, Mammen O. Anxiety disorders in primary care: a life-span perspective. *Bull Menninger Clin* 1997;61:A37-53.
63. Shear MK, Schulberg HC. Anxiety disorders in primary care. *Bull Menninger Clin* 1995;59:A73-85.
64. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Janavs J, et al. The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. *Eur Psychiatry* 1997;12:232-41.
65. Sorby NG, Reavley W, Huber JW. Self help programme for anxiety in general practice: controlled trial of an anxiety management booklet. *Br J Gen Pract* 1991;41:417-20.
66. Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PP, Kempen GI, et al. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med* 1997;27:363-70.
67. Spitzer RL, Williams JB, Kroenke K, Linzer M, et al. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *JAMA* 1994;272:1749-56.
68. Staab JP, Datto CJ, Weinrieb RM, Gariti P, et al. Detection and diagnosis of psychiatric disorders in primary medical care settings. *Med Clin North Am* 2001;85:579-96.
69. Stanley MA, Hopko DR, Diefenbach GJ, Bourland SL, et al. Cognitive-behavior therapy for late-life generalized anxiety disorder in primary care: preliminary findings. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:92-6.
70. Strand M, Hetta J, Rosen A, Sörensen S, et al. A double-blind, controlled trial in primary care patients with generalized anxiety: a comparison between buspirone and oxazepam. *J Clin Psychiatry* 1990;51 Suppl:40-5.
71. Szadoczky E, Rihmer Z, Papp Z, Furedi J. The prevalence of affective and anxiety disorders in primary care practice in Hungary. *J Affect Disord* 1997;43:239-44.
72. Tiemens BG, Ormel J, Simon GE. Occurrence, recognition, and outcome of psychological disorders in primary care. *Am J Psychiatry* 1996;153:636-44.
73. Ward J, Skreta M. Multi-centre general practitioner comparative study of controlled-release ("Valrelease") and conventional ("Valium") forms of diazepam in patients suffering from anxiety. *Curr Med Res Opin* 1988;11:87-92.
74. Vazquez-Barquero JL, Garcia J, Simon JA, Iglesias C, et al. Mental health in primary care. An epidemiological study of morbidity and use of health resources. *Br J Psychiatry* 1997;170:529-35.
75. Weiller E, Bisslerbe JC, Maier W, Lecrubier Y. Prevalence and recognition of anxiety syndromes in five European primary care settings. A report from the WHO study on Psychological Problems in General Health Care. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;34:18-23.
76. Wittchen HU, Schuster P, Lieb R. Comorbidity and mixed anxiety-depressive disorder: clinical curiosity or psychophysiological need? *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2001;16:S21-S30.
77. von Korff M, Shapiro S, Burke JD, Teitlebaum M, et al. Anxiety and depression in a primary care clinic. Comparison of Diagnostic Interview Schedule, General Health Questionnaire, and practitioner assessments. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:152-6.
78. Üstün TB, Goldberg D, Cooper J, Simon GE, Sartorius N. New classification for mental disorders with management guidelines for use in primary care: ICD-10 PHC chapter five. *Br J Gen Pract* 1995;45:211-5.

2. Behandling av paniksyndrom

Slutsatser

- Flera slags psykofarmaka och psykologiska behandlingar har en säkerställd effekt (Evidensstyrka 1).
- Det finns starkt stöd för att sertralin och paroxetin kan ge frihet från panikattacker (Evidensstyrka 1). Det finns ett begränsat stöd för att citalopram kan ge frihet från panikattacker (Evidensstyrka 3).
- Imipramin och klomipramin har en stark effektdokumentation vad gäller panikattacker (Evidensstyrka 1).
- Det finns ett begränsat stöd för att moklobemid i högre doser har effekt på panikattacker (Evidensstyrka 3).
- Antidepressiva läkemedel har svag effekt på agorafobi i samband med paniksyndrom (Evidensstyrka 2).
- Alprazolam och klonazepam har starkt stöd för effekt på panikattacker (Evidensstyrka 1). Preparaten, i den höga dos som ofta krävs för effekt, ger redan efter kort behandling betydande utsättningsproblem (Evidensstyrka 1).
- Det finns inga tillförlitliga data om hur länge en farmakologisk behandling ska pågå. Oberoende av behandlingstidens längd och medicinuttrappningens varaktighet återinsjuknar en stor del av patienterna inom ett år efter avslutad läkemedelsbehandling (Evidensstyrka 2).

- Den bäst dokumenterade psykologiska behandlingen vid paniksyndrom utan agorafobi och vid paniksyndrom med lindrig till måttlig agorafobi är kognitiv beteendeterapi (KBT) som inkluderar exponering (Evidensstyrka 1). Effekten på svår agorafobi är inte säkerställd.
- Det finns begränsat stöd för att framgångsrik akutbehandling med KBT ger en långsiktig symtomfrihet (Evidensstyrka 3).
- Det finns måttligt stöd för att exponering har effekt på den agorafobiska komponenten av paniksyndrom (Evidensstyrka 2).
- Det finns begränsat stöd för att olika former av avslappning har effekt. Effekten är mindre än för kognitiv terapi med exponering (Evidensstyrka 3).
- Psykologiska behandlingar och de effektiva läkemedelsalternativen har likartad effekt på panikattacker (Evidensstyrka 1).
- Det finns måttligt stöd för att effekten av psykologiska behandlingar är mer bestående än den av psykofarmaka (Evidensstyrka 2).
- Kombination av antidepressiva läkemedel och KBT eller exponering ger en förstärkt effekt i akutstudier (Evidensstyrka 2), medan kombinationen av KBT och bensodiazepiner inte ger någon tilläggs effekt.
- Bearbetning med hjälp av ögonrörelser (EMDR) har inte stöd för effekt.

Introduktion

Distinktionen mellan paniksyndrom och övriga ångestsyndrom gjordes under 1970-talet. Kriterierna för paniksyndrom operationaliserades första gången 1980 i den tredje upplagan av den amerikanska psykiaterföreningens handbok Diagnostic and Statistical Manual (DSM-III). Panikattacker var framträdande symtom i de diagnostiska kategorierna "paniksyndrom" och "agorafobi med panik". I den reviderade versionen DSM-III-R, som utgavs 1987, sammanfördes dessa två kategorier till ett paniksyndrom med två undertyper; med eller utan agorafobi. Kriterierna för paniksyndrom är nästan identiska i de två aktuella psykiatriska sjukdomsklassifikationerna, DSM-IV och Världshälsoorganisationens internationella klassifikation ICD-10.

Återkommande panikattacker är en nödvändig komponent i paniksyndromet, men symtombilden är omfattande. Panikattackerna ger ofta upphov till rädsla för nya attacker (förväntansångest) och agorafobi (en koppling mellan panikattacken och en viss plats och rädsla för att besöka en sådan plats).

Paniksyndrom kan förstås som en misstolkning av kroppsliga signaler, vilket leder till en spiral av ökad ångest och ökade kroppsliga symtom. Enligt ICD-10 omfattar panikattackerna minst fyra av de fjorton symtom som listats i Tabell A, varav ett tillhör de första fyra symtomen från det autonoma nervsystemet. Symtomen ska komma plötsligt, snabbt nå sitt maximum och vara minst några minuter.

Tabell A Symtom på stimulering av det autonoma nervsystemet.

-
- a. Palpitationer, bultande hjärta eller ökad hjärtfrekvens
 - b. Svette
 - c. Darrning eller skakning
 - d. Muntorrhet

Symtom från bröst och mage

- e. Svårighet att andas
- f. Kvävningsskänsla
- g. Obehag eller smärta i bröstet
- h. Illamående eller magbesvär

Psykiska symtom

- i. Känslor av yrsel, ostadighet, virrighet, svimfärdighet
- j. Derealisation eller depersonalisation
- k. Rädsla att förlora kontrollen eller sitt förstånd
- l. Dödsångest

Allmänsymtom

- m. Blodvallningar eller frossbrytningar
- n. Parestesier (domningar eller klåda)

Symtom vid panikattacker enligt ICD-10
Derealisation = upplevelse av att föremål är överkliga
Depersonalisation = upplevelse av överklighet

Epidemiologi

Paniksyndrom är ett vanligt ångestsyndrom. I epidemiologiska befolkningsstudier uppskattas livstidsprevalensen för paniksyndrom enligt DSM-III eller DSM-III-R vara 1,4–2,9 procent i västliga kulturer [280]. Nordiska studier har uppskattat 12-månadersförekomsten bland vuxna i Oslo till 2,6 procent [127] och i Finland till 1,9 procent [190]. I samtliga studier drabbas kvinnor ungefär dubbelt så ofta som män. Förekomsten förefaller vara störst i åldern 25–34 år hos kvinnor och något senare

(30–44 år) hos män [288]. Sjukdomsförloppet är ofta kroniskt och invalidiserande och endast 20–40 procent av patienterna tillfrisknar helt på längre sikt [116,117,119].

Patienter med paniksyndrom söker, enligt en amerikansk studie, främst hjälp i primärvården eller vid sjukhusens akutmottagningar [114]. Mellan 20 och 25 procent av de patienter som uppsöker sjukhus akut för bröstsmärta uppskattas lida av paniksyndrom [76,293].

Komorbidity

Samsjukligheten är betydande. Paniksyndromen åtföljs ofta av depression [110]. Olika ångestsyndrom är också vanliga, i synnerhet generaliserat ångestsyndrom och social fobi. Därutöver finns en avsevärd samsjuklighet med personlighetsstörningar samt med alkoholproblem. Suicidrisken är förhöjd vid paniksyndrom, men endast vid samtidig depression eller personlighetsstörning av borderlinetyp [78,110]. Paniksyndrom åtföljs av en betydande nedsättning av funktionsförmågan [105]. Behandlingens mål ska därför inte bara vara att panikattacker ska minska utan även att patientens funktionsförmåga ska förbättras.

Litteratursökning

För att minimera felkällor orsakade av metodologiska brister avgränsades sökningen till prospektiva randomiserade behandlingsstudier. Via sökning i databasen PubMed i augusti 2004 identifierades 702 artiklar, av vilka 253 valdes ut för granskning. Vid sökningen kombinerades ”panic disorder” med ”randomized controlled trial” eller ”controlled clinical trial” eller ”meta-analysis”. Referenslistorna i de utvalda artiklarna granskades, vilket resulterade i ytterligare 66 artiklar. Motsvarande sökning gjordes i The Cochrane Central Registry of Controlled Trials 2-2004. Sökningen genererade 1 053 studier. Cochrane-samarbetet har däremot inte gjort några metaanalyser om behandling av paniksyndrom. Databasen PsiTri [<http://psitri.stakes.fi>], som omfattar kontrollerade behandlingsstudier inom psykiatri, söktes med termen ”panic disorder” och ”RCT”, i december 2004, vilket resulterade i 357 pågående eller publicerade studier. Slutligen granskades referenslistorna från kliniska riktlin-

jer utgivna av olika specialistföreningar och myndigheter. Det slutliga underlaget för litteraturöversikten består av 175 randomiserade studier, av vilka flertalet är läkemedelsstudier.

Data analyserades i första hand enligt ”intention-to-treat”-principen, vilket innebär att även behandlingsresultatet hos patienter som avbrutit studien beaktas. Särskilt bland äldre psykoterapistudier är det vanligt att endast de som fullföljt behandlingen redovisas, något som bidragit till att sådana studier tillmätts ett begränsat bevisvärde. Många studier rapporterade även mellanresultat, men enbart slututfall av studierna har beaktats och presenteras i tabellform. När separata uppföljningsstudier gjorts efter avslutad behandling, oftast med psykoterapi, har dessa också tagits med.

Metodik och metodproblem

Patienter har i stor utsträckning, framför allt i läkemedelsstudier, rekryterats via annonsering. Vid jämförelse är ofta störningens varaktighet och svårighetsgrad likartad den bland klinikrekryterade patienter, men en viss osäkerhet finns ändå om hur representativa sådana patienter är.

Av intresse är också hur stor del av patienterna som både uppfyller inklusionskriterier och samtycker till ett randomiseringsförfarande. I en studie fann man att mellan 30 och 50 procent vägrade att låta sig randomiseras till imipramin och att mellan 23 och 35 procent inte kunde tänka sig att avbryta sin pågående medicinering [103]. Farhågor om att patienter i psykoterapistudier kanske även tar psykofarmaka och att patienter i läkemedelsstudier inte bara tar försöksmedicinen förefaller vara befogade [200,231]. Det är därför en svaghet att endast ett fåtal studier försökt kontrollera dessa tänkbara felkällor.

En central diskussionsfråga vid alla jämförelser mellan psykofarmaka och psykoterapi är behovet av tablettplacebo [109,123,158,229]. De som hävdar behovet av en tablettplacebogrupp, menar att en likartad effekt av psykofarmaka och psykoterapi skulle kunna bero på att de patienter som deltog inte svarade på läkemedel och att om man hade haft en placebogrupp skulle lika många svarat på placebo [123,229]. De anser

dessutom att om man har med en placebogrupp och om psykofarmakagruppen inte skiljer sig från denna, så är det ett bevis för att de ingående patienterna inte är läkemedelsresponders.

De som ifrågasätter behovet av en placebogrupp menar att det blir fråga om ett cirkelresonemang där man utgår från att psykofarmaka är en ”golden standard” och att det är lika legitimt att ha psykoterapieffekt [109,158]. Samtidigt förefaller det vara en ökad enighet om att den långvariga debatten endast kan föras vidare med hjälp av stora studier där det finns fem behandlingsalternativ: psykoterapi + psykofarmaka, psykoterapi + tablettplacebo, psykofarmaka, psykoterapi samt tablettplacebo.

Behandlingsresultatet vid psykoterapi kan även påverkas av en rad andra behandlingsfaktorer än själva psykoterapitekniken. Sådana faktorer, som svårigen låter sig randomiseras, är t ex terapeutens utbildning, motivation och personliga egenskaper. Denna översikt är dock av metodologiska orsaker begränsad till att utvärdera själva behandlingsmetodens betydelse för resultatet.

Eftersom obehandlat paniksyndrom ofta har ett kroniskt förlopp är det viktigt att avgöra om effektiva behandlingar även har en bestående verkan. Det förefaller klart att återfallsrisken är hög efter avslutad farmakologisk behandling, oberoende av hur länge den pågått. Företrädare för kognitiv beteendeterapi hävdar att denna behandling i hög grad leder till permanent symtomfrihet. Det skulle kanske kunna bero på att behandlingen omfattar självexponering som antas fortsätta när den formella behandlingen har avslutats. En kritisk genomgång av uppföljningsstudier visar att många av dem är behäftade med metodproblem som t ex betydande bortfall och slutsatserna om långtidseffekt är därmed osäkra [172]. Endast tre studier höll god kvalitet och två av dem gav ett måttligt stöd för en bestående effekt. Slutsatsen att det behövs fler prospektiva uppföljningar, står i kontrast till en välgjord metaanalys som finner ett gott stöd för att effekten av kognitiv beteendeterapi kvarstår hos cirka hälften av dem som behandlats.

Effektmått

Flertalet individer med paniksyndrom utvecklar, förutom panikattacker, också förväntansångest och agorafobi. Det är därför viktigt att mäta behandlingens effekt inte bara i frihet från panikattacker utan också i frihet från fobiskt undvikande [236,284]. Eftersom behandlingen även syftar till återställd funktionsförmåga och subjektiv livskvalitet, är det av vikt att studierna även mäter dessa effekter [17,81].

Som ett övergripande effektmått har Panic Disorder Severity Scale (PDSS) rekommenderats, eftersom den inte bara mäter panikångest utan även förväntansångest, agorafobi, välbefinnande och funktionsförmåga. Ett fåtal nyare studier har använt detta effektmått [235].

I de tillgängliga studierna har ett stort antal mätinstrument använts, dock ofta med fokusering enbart på symtomen vid paniksyndrom. Förväntansångest och agorafobi har mätts i viss mån, medan effekten på patienternas livskvalitet saknas i stort. Patienternas allmänna välbefinnande mättes vanligtvis med den generiska skalan Clinical Global Impression (CGI).

Paniksyndromets svårighetsgrad utvärderades i de flesta studierna med panikdagbok i kombination med allmänna skalor för skattning av ångest-symtom. Vanligast förekommande var den klassiska Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) [88]. Ett mindre antal studier använde skalor utvecklade för skattning av paniksymtom, såsom Sheehan Panic and Anticipatory Anxiety Scale (PAAS) [241] eller Panic and Agoraphobia Scale (P&A) [21].

Det vanligaste effektmåttet för skattning av fobiska symtom var Fear Questionnaire (FQ) även kallad Marks-Mathews Phobia Scale (MPPS). Den mäter agorafobi, rädsla för kroppsskada, social fobi, ångest och depression [144]. Funktionsförmågan mättes relativt sällan, men då i allmänhet med Sheehan Disability Scale (SDS). Den mäter funktionsförmåga i arbetet, socialt och inom familjen [239].

Andelen patienter som blivit panikfria redovisas i allmänhet utgående från studiedeltagarnas panikdagböcker, men även utgående från panikfrekvensfrågan i CAS (Clinical Anxiety Scale) eller PAAS.

När så är möjligt redovisas behandlingseffekten uttryckt i antalet patienter som måste behandlas för att en patient ska uppnå panikfrihet (NNT, number needed to treat).

Farmakologisk behandling

Samtliga identifierade randomiserade läkemedelsstudier är sammanställda i Tabell 1–4.

Antidepressiva läkemedel

Selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI)

Placebokontrollerade studier (se Tabell 1a)

Citalopram i doser på 20–60 mg/dag, har i en åtta veckors flerdosstudie visat sig ha större effekt än placebo på paniksymtom [132,272]. Ett dos-responssamband påvisades genom att citalopram i en dos på 10–15 mg/dag inte hade större effekt än placebo. I en fortsättning på studien sågs en effektskillnad, för samtliga doser av citalopram gentemot placebo, efter ett års behandling [135].

Escitalopram har i en 10 veckors studie och med en mediandos av 10 mg/dag, gett större effekt än placebo på panik- och ångestsymtom [251]. Escitaloprambehandlade patienter uppvisar färre panikattacker än placebobehandlade patienter. Mätt i andelen som uppnår panikfrihet är dock skillnaden inte statistiskt signifikant.

Fluoxetin har i en 10 veckors flerdosstudie [156] och i en 12 veckors studie med flexibel dosering [161], visat sig ha större effekt än placebo på paniksymtom. Vid en utvärdering av ett kliniskt helhetstillstånd visade fluoxetin i en dos på 20 mg/dag större effekt än placebo, medan ingen statistisk skillnad gentemot placebo kunde påvisas för dosen 10 mg/dag. Andelen som uppnådde panikfrihet var dock låg i de flu-

oxetinbehandlade grupperna. I en utsättningsstudie konstaterades inga signifikanta skillnader i symtom eller återfallsfrekvens gentemot placebo över en behandlingsperiod av ett halvt år [163]. Sammantaget är andelen panikfria patienter marginellt större efter 10–12 veckors behandling med fluoxetin i en dos på 20–60 mg/dag, än efter behandling med placebo men skillnaden är inte signifikant.

Fluvoxamin i doserna 100–300 mg/dag har i två medelstora korttidsstudier minskat antalet panikattacker mer effektivt än placebo [8,95]. Mindre placebokontrollerade studier ger motstridiga resultat. Tre studier visar en statistiskt signifikant minskning av antalet panikattacker i fluvoxamingrupperna jämfört med placebo [30,66,199]. I två andra studier syns inte någon signifikant skillnad mellan aktiv behandling och placebo [173,216]. Ytterligare en studie redovisar inte antalet panikattacker, men anger en fördel för fluvoxamin vid ångestsymtom och agorafobi [230]. Fyra dubbelblinda korttidsstudier med totalt över 800 randomiserade patienter har i huvudsak inte visat någon skillnad i effekt mellan fluvoxamin och placebo på panikattacker, ångest eller fobier. Resultaten har endast publicerats summariskt i en översiktsartikel [175]. Sammantaget är andelen panikfria patienter marginellt större efter behandling med fluvoxamin än efter behandling med placebo, men statistisk signifikans mellan grupperna uppnås inte.

Paroxetin har visat större effekt än placebo i tre stora och en liten studie [18,129,180,252]. I de tre korttidsstudierna skiljer sig inte andelen paroxetinpatienter som avbryter sin behandling från andelen placebo-patienter [18,129,180]. En av studierna är en flerdosstudie som antyder ett dos–respons samband [18]. En statistiskt signifikant större effekt på panikfrekvens kunde påvisas i gruppen som behandlats med paroxetin 40 mg/dag än i placebogruppen, men inte i de grupper som fått 10 eller 20 mg/dag. Resultaten av en placebokontrollerad randomiserad utsättningsstudie i samband med flerdosstudien har inte publicerats i artikel-form, inte heller resultaten av en tioveckors placebokontrollerad studie med doser upp till 60 mg/dag [242].

I en uppföljning [130] av en korttidsstudie med flexibel dosering [129] bibehölls effektskillnaden gentemot placebo under en behandlingsperiod

på närmare ett år. En liten placebokontrollerad studie visar på en effekt av paroxetin även vid paniksyndrom som varit resistent för kognitiv beteendeterapi [113].

Sertralin har visat en större effekt på paniksymtom än placebo i tre medelstora 10–12 veckors studier [139,193,196]. Två av dessa utfördes med flexibel dosering (med en medeldos på 118±63 mg/dag respektive 126±62 mg/dag) [193,196]. Den tredje var en flerdosstudie som inte uppvisade några signifikanta effektskillnader mellan doserna 50 mg/dag, 100 mg/dag och 200 mg/dag [139]. Resultatet av en fjärde medelstor studie har inte publicerats separat men ingår i rapporten av Sheikh [246]. Inte heller resultaten av en placebokontrollerad 10 veckors studie med en maximal sertralindos på 100 mg/dag har publicerats [203]. Sertralin har i två av studierna inte visat någon statistiskt signifikant effekt på förväntansångest [193,196].

I de publicerade korttidsstudierna på 10–12 veckor avbröt ungefär 30 procent av patienterna sin sertralinbehandling, vilket är på samma nivå som andelen i placebo-grupperna [139,193,196]. Efter en abrupt avslutning av en årslång behandling med sertralin, uppvisar patienter som överförts till placebo oftare en försämring av paniksymtomen samt mer sömnproblem och yrsel än patienter som fortsatte med sertralin [203].

I en subgruppsanalys, baserad på flera av de publicerade sertralinstudierna, fann man att effekten av sertralin inte påverkades av tidigare behandling med bensodiazepiner [202].

Sammanfattningsvis kan konstateras att flera SSRI-preparat i publicerade korttidsstudier på 4–12 veckor, i allmänhet visat sig ha en större effekt än placebo på paniksymtom. I fråga om paroxetin och sertralin vilar evidensen för effekt på tre publicerade medelstora randomiserade studier. För citalopram, escitalopram och fluoxetin vilar evidensen på färre studier och färre randomiserade patienter. Bedömningen av effekten av fluvoxamin försvåras av selektiv publicering; två större studier som visar på effektskillnad har publicerats men resultaten från fyra korttidsstudier med sammanlagt närmare 800 randomiserade patienter har inte

publicerats. Resultaten i mindre placebokontrollerade fluvoxaminstudier är motstridiga. De publicerade studierna ger sålunda sannolikt en överskattning av effekten av fluvoxamin, varför effekten av fluvoxamin vid paniksyndrom är osäker.

Patienter behandlade med paroxetin, sertralin och citalopram har visats uppnå panikfrihet signifikant oftare än de placebobehandlade, medan motsvarande effekt inte visats för escitalopram, fluoxetin och fluvoxamin.

Vid de lägre dygnsdoserna av citalopram (10–15 mg/dag), fluoxetin (10 mg/dag) och paroxetin (10–20 mg/dag) uppnås inte effektfördel gentemot placebo. För sertralin har inget dos–respons samband konstaterats i intervallet 50–200 mg/dag.

De placebokontrollerade SSRI-studierna rapporterades vara finansierade, med några undantag, av läkemedelsföretag med kommersiellt intresse i respektive preparat. Forskare vid Läkemedelsverket har visat att SSRI-studier har publicerats selektivt och att rapporteringen är selektiv, vilket sammantaget medfört att gynnsamma behandlingsresultat blir överrepresenterade i litteraturen [160].

I flera studier har mellan 50 och 80 procent av patienterna svarat på enbart placebo, vilket medfört att effekten av SSRI-preparaten blivit ganska blygsam. Placebosvaret kan bero på regelbundna mottagningsbesök och det ospecifika psykologiska stöd som följer med en behandlingsprövning.

Beräknat på tillgängliga data för samtliga effektiva doser av alla SSRI-preparat, är NNT-talet för panikfrihet 8 (konfidensintervall 6–11). Detta kan vara en överskattning, eftersom det finns opublicerade studier för ett flertal SSRI-preparat (fluvoxamin, paroxetin, sertralin) och utfallet av dessa är okänt. Effekten av SSRI-preparat på förväntansångest och andra fobiska komponenter är begränsad vid korttidsbehandling. En majoritet av studierna uppger inte detta mått på effekt (se Tabell 1). De studier som mätt effekt på fobiska komponenter redovisar antingen avsaknad eller förekomst av statistiskt signifikant fördel gentemot placebo.

Jämförelser mellan SSRI-preparat (se Tabell 1b)

Sökningen identifierade endast tre jämförande studier. Dessa fann inte några skillnader mellan citalopram och paroxetin [4,189], respektive mellan sertralin och paroxetin [20]. Antalet inkluderade patienter i de två förstnämnda studierna var lågt så möjligheten att påvisa måttliga skillnader mellan preparaten var liten. I jämförelsen mellan sertralin och paroxetin var däremot patientantalet betydligt större, varför sannolikheten för betydelsefulla effektskillnader mellan dessa båda preparat är liten [20].

Tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA)

Placebokontrollerade studier (se Tabell 1d)

Imipramin har i ett stort antal studier visat större effekt på paniksymtom än placebo efter 8–12 veckors behandling [1,154,173,225,238,245] och efter 26 veckors behandling [294] i medeldoser på 100–200 mg/dag. Imipraminbehandlade patienter (medeldos 233 mg/dag) hade färre ångest- och paniksymtom än patienter som randomiserats till väntelista i en liten tre månaders studie [46]. Två små 6–8 veckors studier visade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan imipramin 130–150 mg/dag och placebo [71,184]. Detta kan bero på avsaknad av statistisk styrka i studierna. I en 16 veckors placebokontrollerad studie av depressiva patienter med paniksyndrom minskade ångestsymtomen signifikant med imipramin 159 mg/dag (genomsnittlig dos), medan däremot ingen statistiskt signifikant skillnad i panikfrekvens kunde påvisas [120].

Andelen patienter som avbryter imipraminbehandling (35–300 mg/dag) skiljer sig inte från andelen som avbryter placebobehandling i flera 8–32 veckors studier [71,120,145,154,184,227,245,257,269,294]. Andra studier visar större tolerans för imipramin än för placebo [1,173,247]. En sammanställning, av samtliga ovannämnda studier och samtliga imipramindoser, visar en större tolerans för imipramin än för placebo (relativ risk för avbrytande av studien 0,74, konfidensintervall 0,65–0,85).

En placebokontrollerad flerdosstudie [154] med gruppvisa doser på i medeltal 35, 99 och 200 mg/dag, visar på ett dos–respons samband med ökande effekt och sjunkande tolerabilitet vid stigande doser. Den lägsta dosen skilde sig inte i något avseende från placebo [154].

I en dubbelblind utsättningsstudie av sex månaders behandling med imipramin (i medeltal 160 mg/dag), återinsjuknade signifikant fler placebotilldelade patienter under ett år än patienter som fortsatte imipraminbehandlingen [155]. En tidigare liten utsättningsstudie saknade statistisk styrka att påvisa skillnader i återfallsfrekvens mellan patienter som fortsatt med imipramin och de som fått placebo [151].

En liten studie på äldre patienter (>55 år) med paniksyndrom visade en högre tolerans för imipramin jämfört med placebo [247]. På grund av litet patientantal sågs inga skillnader i panikfrekvens mellan patienter behandlade med imipramin eller placebo.

Imipramin har kardiovaskulära biverkningar och ökar hjärtfrekvensen i högre grad än placebo [62,245,257] eller alprazolam [257]. Såväl takykardi som svettningar och muntorrhet är ihållande biverkningar som iakttas ännu efter ett års behandling med imipramin [150].

Klomipramin har i doser av 25–200 mg/dag i korttidsstudier på 8–12 veckor visat sig vara mer effektivt än placebo vid panik- och andra ångestsymtom [35,111,129,168,272]. De tidiga studierna är metodmässigt svaga eftersom patienter som avbrutit behandlingen uteslutits ur analyserna [111,168]. Två små korta studier på 5–6 veckor med doser på 100–150 mg/dag visade ingen signifikant skillnad i effekten på panikattacker gentemot placebo [72,100]. Båda studierna är dock behäftade med svagheter. En av studierna jämförde klomipramin med lofepramin och placebo och där var de tidiga bortfallen pga biverkningar mycket större i klomipramingruppen [72]. I en långtidsstudie bevarades effektskillnaden gentemot placebo över en period av närmare ett år [130]. I en mindre studie fann man att en kombination av klomipramin och dixyrazin gav högre serumkoncentrationer av klomipramin och större effekt [74].

Klomipramin har i korta studier antingen tolererats bättre än placebo [35,168], varit likvärdigt med placebo [100,111,129,272] eller tolererats sämre än placebo [72]. I en ettårsstudie tolererades klomipramin lika bra som placebo [272]. En sammanställning av samtliga ovannämnda studier och av samtliga doser visar att toleransen för klomipramin inte

skiljer sig signifikant från den för placebo (relativ risk för avbrytande av studien 0,90, konfidensintervall 0,71–1,14).

Desipramin har i en liten studie på 12 veckor visat större effekt på paniksyndrom än placebo [141]. Fyndet försvagas av att rapporten inte redogör för utfallet hos alla randomiserade patienter.

I en liten studie skilde sig inte *dotiepin* från placebo i effekt på symtom efter sex veckors behandling eller efter utsättning av behandlingen [268]. Slutsatser kan dock inte dras pga det låga antalet patienter med paniksyndrom i studien.

Lofepramin var inte signifikant bättre än placebo, mätt i panikfrihet och antalet patienter med medelsvåra panikattacker [72]. Studien var bristfälligt analyserad och hade otillräcklig statistisk styrka.

Sammanfattningsvis kan konstateras att det genomsnittliga NNT=6 (95 procent konfidensintervall: 5–8) för panikfrihet vid behandling med tricykliska. Detta är beräknat utifrån tillgängliga data för samtliga effektiva doser av de tricykliska antidepressiva läkemedlen utom maprotilin.

Jämförelser mellan tricykliska antidepressiva läkemedel (se Tabell 1d och 1e)

Imipramin och klomipramin har jämförts i tre studier [41,79,168]. Cassano och medarbetare rapporterade likvärdiga effekter efter 10 veckors behandling med i medeltal 144 mg/dag imipramin och 128 mg/dag klomipramin i en randomiserad men öppen studie [41]. Modigh och medarbetare redovisade en större effekt av klomipramin (i medeltal 109±8 mg/dag) än av imipramin (i medeltal 124±9 mg/dag) på panik- och ångestsymtom efter 12 veckor [168]. Gentil och medarbetare såg en stort sett likvärdig effekt av klomipramin (i medeltal 50 mg/dag) och av imipramin (i medeltal 114 mg/dag) efter åtta veckor [79]. I samtliga tre studier har patienter som avbrutit studien uteslutits ur analyserna, vilket försvagar resultatens tillförlitlighet och tillämpbarhet.

Fahy och medarbetare visade en likvärdig effekt mellan klomipramin 100 mg/dag och lofepramin 140 mg/dag i en analys som omfattade

enbart patienter som fullföljt hela behandlingen [72]. En eventuell skillnad mellan preparaten kan ha dolts av effekten av den kognitiva beteendeterapi som alla i studien deltog i.

Jämförelser mellan SSRI och tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA) (se Tabell 1c)

Paroxetin 20–60 mg/dag hade likvärdig effekt med klomipramin 50–150 mg/dag i en 12 veckors studie [129] och citalopram 20–60 mg/dag visade likvärdig effekt med klomipramin 60–90 mg/dag i en åtta veckors studie [272]. Sertralin 50–100 mg/dag var likvärdigt med imipramin 100–200 mg/dag i en studie [133]. Fluoxetin och desipramin jämfördes i en liten studie som saknade statistisk styrka att påvisa skillnader [38]. Signifikant färre patienter behandlade med fluvoxamin 150–300 mg/dag uppnådde panikfrihet än patienter behandlade med imipramin 150–300 mg/dag [173].

Andelen patienter som uppnådde panikfrihet, skilde sig inte mellan citalopram och klomipramin [272], medan däremot paroxetin var mer effektivt än klomipramin i detta hänseende [129]. Det är möjligt att klomipramindosen var för låg och att det relativt sett gynnade SSRI i jämförelserna. Det är svårt att avgöra vilka klomipramindoser som borde användas vid jämförelser med SSRI-preparat eftersom det saknas kontrollerade studier av vilka doser av klomipramin som är de optimala.

För att sammanfatta jämförelserna mellan SSRI och TCA kan konstateras att fluvoxamin har rapporterat mindre effekt än TCA, att citalopram har rapporterat likvärdig effekt med klomipramin i låg dos, att sertralin har rapporterat likvärdig effekt med imipramin i medelhög dos och paroxetin större effekt än klomipramin i medelhög dos.

Efter ett år av behandling med citalopram 10–60 mg/dag eller klomipramin 60–90 mg/dag fanns ingen signifikant skillnad i andelen som avbrutit behandlingen [135], inte heller efter ett halvt års behandling med sertralin 50–100 mg/dag eller imipramin 100–200 mg/dag [133]. Även i kortare jämförande studier av paroxetin jämfört med klomipramin [129] och av fluvoxamin jämfört med imipramin [173] har bortfallet i SSRI-grupperna varit minst lika stort som bortfallet i grupperna

som erhållit tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA). Studierna visar följaktligen en likvärdig tolerans för preparatgrupperna trots att TCA anses orsaka mer biverkningar än SSRI-preparat.

Maprotilin är kemiskt något annorlunda än tricykliska antidepressiva läkemedel, men farmakologiskt likvärdigt. Maprotilin gav mindre effekt på paniksymtom än fluvoxamin i en liten och bristfälligt rapporterad studie [65].

Monoaminoxidas (MAO)-hämmare

Placebokontrollerade studier (se Tabell 1f)

Moklobemid uppvisade i en flerdosstudie ett samband mellan dos och respons, dvs högre doser (600–900 mg/dag) minskade antalet panikattacker, medan lägre doser saknade effekt [271]. *Moklobemid* hade ingen effekt på agorafobi [271]. I en mindre studie jämfördes *moklobemid* (300–600 mg/dag) med kognitiv beteendeterapi (KBT), med kombinationen *moklobemid* och KBT samt med placebo [138]. Studien var för liten för att kunna påvisa mindre skillnader, men *moklobemid* visade sig inte effektivare än placebo och ingen kombinationsvinst påvisades av *moklobemid* plus KBT.

Studier med aktiv kontroll (se Tabell 1g)

Moklobemid i en medeldos på 500 mg/dag har jämförts med fluoxetin (medeldos 20±2,7 mg/dag) i en större korttidsstudie. Resultatet tydde på en likvärdig effekt på paniksymtom av de båda preparaten [266,267].

I en åtta veckors studie har *moklobemid* 450 mg/dag jämförts med klomipramin 150 mg/dag [128]. Inga skillnader i tolerans eller effekt på paniksymtom kunde påvisas mellan *moklobemid* och klomipramin. Klomipraminpatienterna uppnådde bättre resultat mätt med depressionsskattning men uppvisade flera biverkningar.

Övriga antidepressiva läkemedel

Placebokontrollerade studier (se Tabell 1i)

Reboxetin har i en mindre korttidsstudie visat signifikant större effekt än placebo på såväl paniksymtom som fobiska symtom [281].

Venlafaxin har utvärderats i en dubbelblind multicenterstudie, men endast ett center har publicerat resultaten. Här sågs ingen skillnad mellan venlafaxin och placebo i paniksymtom eller agorafobi, men publikationen saknar styrka att påvisa mindre skillnader [191].

Studier med aktiv kontroll (se Tabell 1j)

Mirtazapin har inte utvärderats i någon placebokontrollerad studie. I en studie med otillräcklig statistisk styrka pga ett litet antal patienter, har mirtazapin (i medeltal 18 mg/dag) jämförts med fluoxetin (i medeltal 13 mg/dag) utan att man såg någon skillnad i effekt [205].

Reboxetin har jämförts med paroxetin [29] och citalopram [228] i två mindre enkelblinda studier. Reboxetin rapporteras ha mindre effekt än paroxetin. Jämförelsen med citalopram gjordes med enbart 19 patienter men en trend till större effekt i citalopramgruppen observerades. Slutsatser kunde dock inte dras pga det låga antalet deltagare i studien.

Bensodiazepiner

Placebokontrollerade studier (se Tabell 2a)

Alprazolam har visat större effekt på paniksymtom än placebo i ett stort antal korttidsstudier på 6–8 veckor. Studierna har använt såväl normal beredningsform [1,16,140,70,172,185,232,263,269] som depåtabletter [225]. I vissa av studierna har även patienter som tidigare använt bensodiazepiner inkluderats utan tillräckligt uppehåll före studien [170]. Detta kan ha gett patienterna i placebogrupperna utsättningsymtom och svagare resultat. Patienter med såväl paniksyndrom som depression uppvisade minskade symtom på ångest och depression, men däremot ingen signifikant reduktion av panikattacker i en 16 veckor lång studie [120].

I en liten 15 veckors studie gjordes ett försök att sätta ut alprazolam under de två sista veckorna. Ingen statistiskt signifikant skillnad i andelen panikfria patienter mellan alprazolamgruppen och placebo- eller väntelistgrupperna uppmättes vid studiens slut [126]. Depåtabletter doserade en gång per dygn har visat mindre effekt mot panikattacker än sedvanliga tabletter fyra gånger om dagen [185].

I mindre studier med fixerad dosering har alprazolam 6 mg/dag varit effektivare än alprazolam 2 mg/dag mot paniksymtom [269] och förväntansångest [140]. En liten studie visar på ett dos-responssamband i intervallet 1–6 mg/dag [45].

I studier med flexibel dosering och ett stort antal patienter, observerades att färre patienter i alprazolamgrupperna avbröt studien än i placebo-grupperna [1,16,126,170,185,225,227,257,263,269].

Efter gradvis avslutad behandling med alprazolam ökar risken för ”rebound” (mer panikattacker än innan behandlingen insattes). Den relativa risken är 5,2 (95 procent konfidensintervall: 2,4–11,4) [45,179,186,188,206]. Vid gradvis utsättning under fyra veckor, efter åtta veckors behandling, försämrades en knapp tredjedel av patienterna i alprazolamgruppen om dosen varit i medeltal 5 mg/dag [186]. Knappt hälften uppvisade motsvarande försämring efter utsättning under fyra veckor, om dosen varit i medeltal 7 mg/dag [45]. Efter avslutad åtta månaders behandling och stegvis utsättning uppvisade drygt hälften (52–68 procent) av patienterna mer symtom än före behandlingen [179,206]. I en uppföljning av en placebokontrollerad studie [1] konstaterades inga skillnader i symtom mellan grupperna efter fyra år med eller utan naturalistisk behandling [117].

Efter avslutad behandling har alprazolambehandlade patienter en niofaldig risk att drabbas av ett utsättningsyndrom jämfört med placebo-behandlade patienter (relativ risk 9,5, 95 procent konfidensintervall: 3,3–27,4) [179,188,206]. Utsättningsyndromet kan yttra sig som parestisier och muskelsymtom, förvirring, sensoriska störningar och luktförnimmelser. Symtomen uppträdde hos en tredjedel av alprazolampatienterna (medeldos 4,8 mg/dag) efter stegvis utsatt åtta veckors behandling men endast hos 2 procent av de placebobehandlade patienterna [188]. Efter åtta månaders behandling upplevde så gott som alla patienter ur alprazolamgruppen (medeldos 5,2 mg/dag) minst sju utsättningsymtom och en tredjedel kunde inte avsluta sin medicinering medan endast var tionde placebopatient fick så svåra besvär [206]. I en annan åtta månaders studie rapporterade en knapp tredjedel av de alprazolambehandlade (medeldos

4,1 mg/dag) och en sjundedel av placebopatienterna en fördubbling av utsättnings symptomen efter avslutad behandling [179].

Effekten av alprazolam hos äldre patienter (>55 år) har utvärderats i en studie, som dock saknade statistisk styrka att påvisa skillnader mellan alprazolam och placebo [247].

Diazepam i en medeldos av 43 mg/dag har i en medelstor åtta veckors studie visat sig vara mer effektivt mot paniksymtom än placebo [177]. I en liten, ofullständigt rapporterad studie sågs ingen skillnad mellan diazepam och placebo efter åtta veckor [184]. Det kan bero på avsaknad av statistisk styrka. I en studie av Tyrer och medarbetare jämfördes diazepam med placebo och tre andra aktiva behandlingar, se Tabell 5c [268]. Diazepam i en genomsnittlig dos av 11 mg/dag gavs under sex veckor följt av fyra veckors utsättning. Diazepamgruppen fick sämre utfall än de andra grupperna. Det är dock svårt att dra några slutsatser från studien då endast sju patienter behandlades med diazepam.

I en utsättningsstudie ökade panikattackerna hos en dryg tredjedel av patienterna efter avslutad åtta månaders diazepambehandling (medeldos 34 mg/dag) medan 17 procent av de placebobehandlade patienterna uppvisade motsvarande försämring [179]. Däremot var andelen som uppvisade utsättnings symptom lika för båda grupperna. Endast sex patienter erhöll placebo och resultaten är därför mycket osäkra.

Klonazepam har utvärderats gentemot placebo i två medelstora studier [169,210] och i tre små studier [24,263,274], som alla rapporterar en större global effekt av klonazepam i en medeldos av 2,0–2,5 mg/dag än av placebo. En liten studie, med avsaknad av statistisk styrka, påvisar ingen skillnad i panikfrekvens mellan klonazepam och placebo [292].

Andelen klonazepambehandlade patienter som avbrutit studierna skiljer sig i de flesta enskilda studier inte från andelen placebobehandlade patienter. Sammanslagna data tyder dock på större tolerans för klonazepam än för placebo (relativ risk för att behandlingen avbryts 0,63, konfidensintervall 0,41–0,97).

I en flerdosstudie sågs inget dos-respons samband i intervallet 1–4 mg/dag, men däremot flera biverkningar med ökande dos [210]. I den lägsta dosen, 0,5 mg klonazepam per dygn, uppmättes ingen signifikant skillnad i effekt gentemot placebo.

Efter 6–9 veckors behandling följt av stegvis utsättning under sju veckor sågs ”rebound” hos 11–23 procent av dem som behandlades med klonazepam och 11–19 procent av placebogrupperna [169,210]. Skillnaden var inte signifikant. Under pågående utsättning rapporterades mer sömnlöshet och illamående i klonazepam- än i placebogrupperna [169].

Jämförelser mellan enskilda bensodiazepiner (se Tabell 2a och 2b)

En studie rapporterar likvärdig effekt för alprazolam och diazepam [177]. Efter stegvis utsatt långtidsbehandling drabbas diazepambehandlade patienter mer sällan av ”rebound” än alprazolambehandlade patienter [179].

Två små studier redovisar likvärdig effekt för alprazolam och lorazepam [42,226]. En annan liten studie såg inga skillnader mellan alprazolam och klonazepam [263]. Studierna saknar tillräcklig statistisk styrka för att kunna påvisa mindre skillnader mellan olika bensodiazepinpreparat. Det har inte gjorts några direkta jämförelser av utsättningsproblem med alprazolam respektive klonazepam. Indirekta jämförelser försvåras av att utsättnings symptom och ”rebound” i alprazolamstudierna har registrerats efter en utsättningsperiod på en till fem veckor, medan motsvarande period i klonazepamstudierna har omfattat sju veckor.

Jämförelser med tricykliska antidepressiva läkemedel (se Tabell 2b)

Alprazolam visar ingen effektskillnad gentemot imipramin efter 8–16 veckors behandling i ett stort patientmaterial men effekten sätter in snabbare [1,120,134,227,247,257]. Detta gäller såväl depressiva [120] som icke-depressiva [64] patienter med paniksyndrom. I en fortsättningsstudie sågs fortfarande inga effektskillnader efter sammanlagt tio månaders behandling [57]. I en 8–32 veckors studie uppnådde fler patienter panikfrihet med alprazolam än de gjorde med imipramin [227] men vid uppföljning fyra år senare sågs inga signifikanta skillnader mellan grupperna [117].

Färre patienter på alprazolam avbryter behandlingen jämfört med imipramin i studier av 8–32 veckors längd [1,134,227,257,269]. I en studie av patienter med paniksyndrom och depression befanns imipramin (159 mg/dag) vara lika tolererat som alprazolam [120].

I samma publikation presenteras jämförelser av alprazolam SR med klomipramin och adinazolam SR med klomipramin [104]. Båda bensodiazepinerna tolererades bättre än klomipramin. Effekten skilde sig inte mellan alprazolam och klomipramin medan adinalozam var mindre effektivt. Studierna pågick i 12 veckor och endast patienterna var ovetande om behandlingsvalen (enkelblind). Utsättningsproblem var vanligare med bensodiazepinerna.

Diazepam skilde sig inte från imipramin i en liten och ofullständig rapporterad studie [184].

Klonazepam (dos i medeltal 1,6 mg/dag) och imipramin (dos i medeltal 62,5 mg/dag) var lika effektiva i en sex månaders studie, men imipramindosen var för låg för att göra jämförelsen rättvis [254]. Resultaten är otillförlitliga eftersom studien endast omfattade 15 patienter och analysen begränsades till de patienter som slutförde studien.

Kombinationsbehandling med serotoninupptagshämmare

Bensodiazepin som tillägg till SSRI-behandling har utvärderats i en liten studie [83]. En kombination av sertralin 100 mg/dag och klonazepam 1,5 mg/dag gav bättre effekt än en kombination av sertralin och placebo efter 1–3 veckors behandling. Vid fortsatt behandling uppvisade patienter som fått enbart sertralin en lika god effekt som kombinationsgruppens patienter. I en annan studie som pågick under 12 veckor jämfördes paroxetin med ett kortvarigt klonazepamtillägg, samt med en kontinuerlig kombinationsbehandling [190]. Studien hade bara 60 deltagare, vilket minskar möjligheten att upptäcka små skillnader. Man fann att kortvarig kombinationsbehandling påskyndade förbättring, men efter 12 veckor sågs inga skillnader i effekt.

Kombinationsbehandling med tricykliska antidepressiva läkemedel

En liten studie tyder på likvärdiga resultat av kombinationsbehandling (imipramin med alprazolam) som av behandling med enbart imipramin efter 4–6 veckor [289]. Effekten av kombinationsbehandlingen satte in snabbare än effekten av enbart imipramin. Däremot hade många patienter svårt att klara uttrappningen av alprazolam och fler patienter i kombinationsgruppen hade paniksymtom efter utsättningen än de hade i imipramingruppen.

Interventioner för att underlätta utsättning av bensodiazepiner

Ett fåtal små studier tyder på att kognitiv beteendeterapi i grupp [182] eller individuellt [250] under utsättningsfasen kan öka andelen patienter med paniksyndrom som lyckas avsluta sin behandling med bensodiazepiner.

Karbamazepin har jämförts med placebo i en utsättningsstudie med alprazolam. Flera patienter i gruppen som fick karbamazepin lyckades avbryta sin två månader långa behandling med alprazolam [125]. I en underanalys sågs effekten endast om alprazolamdosen var 4 mg/dag eller lägre. Studien är för liten för att ligga till grund för slutsatser om effekt.

Azapironer

Effekten av *bupiron* (i medeldoser på 20–60 mg/dag) på paniksymtom skilde sig i fyra studier inte från effekten av placebo [50,192,209,232]. Den globala effekten av bupiron var mindre än av imipramin 300 mg/dag [244,245] men skilde sig inte från effekten av imipramin 140 mg/dag [192]. Alprazolam var signifikant effektivare än en hög dos bupiron (60 mg) [227]. Bupiron har därmed inte större effekt än placebo vid paniksyndrom, se Tabell 3.

Övriga substanser

Studierna är sammanfattade i Tabell 4.

Tillägg av *pindolol* till fluoxetin gav en gynnsam effekt på paniksyndrom som inte svarat på tidigare antidepressiv behandling i en liten studie [94].

I en liten studie skilde sig inte effekten av *propranolol* från effekten av placebo [170]. I en annan sågs likvärdig effekt av propranolol och alprazolam [204]. Behandlingsresultaten för patienter som avbrutit studierna har inte redovisats vilket försvårar bedömningen. Studierna är inte tillräckliga för att kunna dra slutsatser om effekten av betablockerare.

En liten och kort (fyra veckor) placebokontrollerad dubbelblind studie visar större effekt av *inositol* 12 g/dag än av placebo på paniksymtom men inte på agorafobi [27,136]. I en studie jämfördes effekterna av 18 g myoinositol/dag med fluvoxamin 150 mg/dag [183]. Behandlingarna befanns vara likvärdiga. Evidensen angående en eventuell effekt av inositol är ännu inte tillräcklig för att några slutsatser ska kunna dras.

En medelstor dubbelblind studie kunde inte påvisa någon effekt av det antiepileptiska medlet *gabapentin* jämfört med placebo [184].

Slutsatser om farmakologisk behandling

Läkemedel har en obestridlig effekt vid paniksyndrom (se sammanställning nedan).

Antidepressiva läkemedel har visats ha en gynnsam effekt på paniksymtom, medan effekten på en eventuell fobisk komponent är osäker. Efter avslutad antidepressiv läkemedelsbehandling är risken för återfall hög.

SSRI-preparaten har inte visats vara mer effektiva eller tolereras bättre än tricykliska antidepressiva läkemedel, men de senare är förknippade med mer biverkningar. Patienter behandlade med paroxetin, sertralin och citalopram har visats uppnå panikfrihet signifikant oftare än de placebobehandlade i korttidsstudier. Bedömningen av SSRI-preparaten

Tabell B NNT för panikfrihet vid behandling med olika psykofarmaka.

Läkemedel	NNT (number needed to treat)	Konfidensintervall (95 procent)
Alprazolam (5–8 veckor)	5	4–7
Klonazepam (5–8 veckor, minst 1 mg/dag)	5	4–7
Paroxetin (10–12 veckor, minst 20 mg/dag)	5	3–7
Citalopram (8 veckor, minst 20 mg/dag)	5	3–11
Imipramin (8 veckor, minst 50 mg/dag)	6	4–8
Klomipramin (6–12 veckor, minst 50 mg/dag)	7	4–17
Sertralin (10–12 veckor)	8	5–20
Tricykliska sammanvägt (6–12 veckor)	6	5–8
SSRI sammanvägt (8–12 veckor)	8	6–11

försvåras av selektiv publicering och resultaten av några stora placebo-kontrollerade studier av åtminstone fluvoxamin, paroxetin och sertralin har fortfarande inte publicerats. De framtagna NNT-talen (se Tabell B) bör därför betraktas med skepsis.

Generellt sett har *tricykliska* antidepressiva läkemedel visats vara effektivare än placebo vid paniksyndrom. Så gott som all evidens härrör sig från studier med imipramin och klomipramin. Jämförelser av hög metodologisk kvalitet mellan imipramin och klomipramin saknas, men klomipramin kan eventuellt ge snabbare och större effekt.

De direkta jämförelserna mellan SSRI och tricykliska antidepressiva läkemedel är få. SSRI-preparaten ger upphov till ungefär samma andel behandlingsavbrott som tricykliska antidepressiva läkemedel. Jämförelserna mellan SSRI:s och tricykliska antidepressiva läkemedels effekt är inte entydiga, möjligen pga svårigheterna att finna optimal dosering av tricykliska.

Moklobemid i hög dos kan utgöra ett alternativ till SSRI och tricykliska antidepressiva läkemedel.

Bland *bensodiazepinerna* har alprazolam och klonazepam den starkaste evidensen för effekt. Alprazolam är effektivt och tolereras i högre grad än tricykliska antidepressiva läkemedel, men fysiskt beroende utvecklas hos så gott som alla patienter efter ett drygt halvt års användning. Klonazepamstudierna har varit kortare och behandlingsutsättningen långsammare, varför det är svårt att jämföra benägenheten för utsättningsproblem vid behandling med klonazepam respektive alprazolam. Ingen evidens talar för att bensodiazepinbehandlade patienter skulle må bättre än placebobehandlade patienter efter avslutning av respektive behandling.

Det finns starkt stöd för att fysiskt beroende av bensodiazepiner kan utvecklas redan under en tidsperiod som motsvarar normal behandlingens längd vid farmakologisk behandling av paniksyndrom. Risken för tillvänjning vid bensodiazepinbehandling är problematisk med tanke på paniksyndromets utdragna karaktär.

Buspiron saknar effekt vid paniksyndrom och effekten av betablockerare går inte att utvärdera.

Psykosocial behandling

Psykosocial behandling omfattar beteendeterapi (avslappning och exponering) samt kognitiv terapi (KT) och kognitiv beteendeterapi (KBT). Kognitiv beteendeterapi är en multimodal behandlingsform. Den omfattar psykoedukation, ändring av ickefunktionella tankemönster, framkallande och behärskande av panikattacker genom exponering för kroppsliga upplevelser, avslappnings- och andningsövningar, samt självexponering som hemuppgift. Kognitiv terapi fokuserar på de mentala processerna och tolkningen av dessa.

Samtliga identifierade randomiserade jämförelser av psykosocial behandling med farmakologisk behandling är redovisade i Tabell 5a–e och jämförelser av icke-farmakologiska behandlingar sinsemellan i Tabell 6.

Jämförelser mot placebo eller inaktiv kontroll

Studierna är sammanfattade i Tabell 6.

Beteendeterapi

En liten randomiserad, men icke-blind placebokontrollerad studie visar på en ångestdämpande effekt av regelbunden *löpträning* vid paniksyndrom [21,35].

Sedvanlig progressiv avslappning var mer effektiv mot paniksyndrom än placering på väntelista [22] eller telefonkontakt [26] i två studier av patienter med högst medelsvår agorafobi.

Tillämpad avslappning med självexponering gav efter tre månaders behandling, i en liten studie, mindre panik- och ångestsymtom än för patienter på väntelista [46]. Tolkningen av många av avslappningsstudierna försvaras av att behandlingseffekten hos patienter som avbrutit studierna inte rapporterats.

Vid paniksyndrom med agorafobi har handledd *exponering* kombinerad med självexponering rapporterats ha större effekt på fobiska och andra ångestsymtom än väntelista [106]. En studie rapporterar större effekt av exponering än av väntelista även på paniksymtom [286]. Även exponeringsbehandling given per telefon har visats ha större effekt på agorafobiska och andra ångestsymtom än väntelista [255].

Två exponeringssessioner om sex timmar vardera kombinerat med nio sessioner KBT var effektivare än stödsamtal för såväl agorafobi som ångest i en studie där samtliga patienter hade paniksyndrom med agorafobi [138].

Kognitiv terapi (KT) och kognitiv beteendeterapi (KBT)

I ett flertal studier har individuell KBT med en längd av 8–15 sessioner uppvisat en större effekt på panikattacker än samtal och behandling med placebotabletter [23,30,126,230] eller placering på väntelista [22,126,286]. Resultaten har upprepats i studier utan blinda behandlingstvärderare i form av gruppssessioner [89,137,212,220,260] och individuell korttids-KBT omfattande fyra sessioner [54]. Däremot observerades

ingen effekt av korttids-KBT i grupp för paniksyndrom vid alkoholism [34]. I en liten studie som endast omfattade fem terapisesioner, påvisades ingen skillnad mellan KBT och placebotabletter, vilket kan bero på avsaknad av statistisk styrka [268]. En studie tyder på att behandlingsresultatet av KBT försämras om terapisesionernas längd förkortas till 10–30 minuter eller om behandlingen reduceras till utdelning av skriftligt informationsmaterial [232].

Också 8–12 sessioner av närbesläktad kognitiv terapi (KT) har visat sig vara mer effektiv mot panik- och ångestsymtom än stödsamtal [25], väntelista [46,47] eller telefonkontakt [26]. Även kort KT på fem sessioner, kombinerad med strukturerade självstudier, har visat sig mer effektiv än väntelista och likvärdig med sedvanlig 12-sessioners KT [47].

Andelen patienter med agorafobi är låg i de flesta av ovanstående studier av individuell KBT/KT. Vissa har exkluderat patienter med svår agorafobi [22,23,26,46,47,268]. I en studie inkluderades företrädesvis patienter utan agorafobi [25] och i två studier hade mindre än 10 procent av patienterna svår agorafobi [30,126]. Sharp och medarbetare redovisar inte förekomsten av agorafobi, men sannolikt var andelen patienter med svår agorafobi liten eftersom patienterna rekryterades i primärvården [230].

Bevisvärdet i vissa positiva studier försvagas av att resultatet inte skattats av oberoende utvärderare [26,30,54,89,137,212,220,230,260,286] eller av att alla randomiserade patienterna inte tagits med i slutanalyserna [22,26,46].

I kontrast till ovanstående studier uppvisar randomiserade studier, med främst agorafobiska patienter, ingen skillnad mellan effekten av KBT och effekten av placebotabletter [15] eller stödsamtal [237]. I en mindre korttidsstudie, där samtliga patienter hade paniksyndrom med agorafobi, uppvisade KBT kombinerat med exponeringssessioner en större effekt än stödsamtal på agorafobi och ångest [138].

En välgjord studie, utförd i brittisk primärvård, jämförde KBT i grupp med individuell KBT och med patienter på väntelista [233]. Samman-

lagt 97 patienter med paniksyndrom, med eller utan agorafobi, ingick. Båda formerna av KBT var effektivare än att stå på väntelista. Effekterna var kliniskt betydelsefulla och kvarstod vid uppföljning efter tre månader. Bortfallet var stort i KBT-gruppen och effekterna av individuell KBT var numeriskt större än av gruppbehandling, särskilt vad gäller panikfrihet.

Lidren och medarbetare rapporterade att KBT i grupp (åtta sessioner) och hembaserad individuell *biblioterapi* med telefonintervju hade en likvärdig effekt som var överlägsen den förbättring som sågs hos patienter på väntelista [137]. Även Gould och medarbetare såg en större effekt av hembaserad individuell biblioterapi med telefonintervju än av placering på väntelista [86]. Hazen och medarbetare fann att patienter som praktiserat självhjälp med stöd av en självhjälpshandbok, individuellt eller i grupp, hade större symtomminskning än patienter som stått på väntelista [89].

Jämförelser mellan olika psykosociala behandlingar

Studierna är sammanfattade i Tabell 6.

Effekten av sedvanlig progressiv avslappning skilde sig inte från effekten av kognitiv terapi utan exponering [26]. KBT med exponering för inre panikframkallande upplevelser gav dock större effekt, mätt som panikfrihet [22].

En liten studie på 14 patienter utan agorafobi [295] antyder att tillämpade avslappningsövningar kopplade till exponering har en bättre effekt på panikattacker än sedvanlig progressiv avslappning.

Vid paniksyndrom med agorafobi gav handledd exponering med självexponering bättre resultat än (progressiva) avslappningssessioner kombinerade med självexponering på fobisymtomen i tre studier [145,146,165]. Öst och medarbetare redovisade likvärdiga resultat av handledd exponering med självexponering och tillämpad avslappning med självexponering [298]. Enligt de Ruiter och medarbetare gav handledd exponering samma resultat som avslappnings- och andningsövningar [63]. Däremot

rapporterar McNamee och medarbetare bättre resultat på fobiska symtom av exponering än av progressiv avslappning [159]. Tolkningen av resultaten försvaras av att studierna är ofullständigt rapporterade [63,159,298].

Tillämpad avslappning har jämförts med KBT i tre små studier av paniksyndrom där patienterna hade lindrig eller obefintlig agorafobi. Tillämpad avslappning med självexponering gav mindre effekt än KBT på paniksymtom såväl efter tre månaders behandling [7,46] som efter sex månaders behandling [46]. Däremot redovisade Öst och medarbetare likvärdig effekt av tillämpad avslappning och KBT på panik efter tre månader [297]. Vid paniksyndrom med agorafobi var effekten av tillämpad avslappning kombinerad med självexponering i stort sett likvärdig med effekten av KBT med självexponering [298].

Exponeringsteknik med fokus på inre kroppsupplevelser har jämförts med en distraktionsteknik som fokuserade på yttre observationer [56]. Man såg inga klara skillnader men patienterna var ofullständigt rapporterade och den som bedömde effekten kände till vilken behandling som getts. En liten studie visade inga signifikanta effektskillnader mellan exponering för yttre stimuli och exponering för såväl yttre stimuli som för egna kroppsupplevelser [107]. Inte heller i en senare studie med ett något större patientantal kunde några skillnader ses mellan exponering för egna kroppsupplevelser, yttre upplevelser eller en kombination av båda [106].

En ofullständigt redovisad studie visar ingen effektskillnad mellan exponering och kognitiv psykoterapi utan exponering [33]. En annan studie visar på en likvärdig effekt på paniksymtom men en större effekt av exponering än av rent kognitiv behandling på fobiska symtom [286]. Däremot har i flera studier KBT med exponering tenderat att visa en något större effekt än handledd exponering [97,165,286].

En ofullständigt redovisad studie visade ingen skillnad mellan kognitiv terapi med panikinduktion under behandlingssessionen och kognitiv terapi utan panikinduktion [36]. Däremot var KBT med panikinduktion mer effektivt mot paniksymtom än KBT med andningsövningar i

en likaså ofullständigt rapporterad studie [55]. Andningsövningar gav ingen tilläggs effekt jämfört med KBT utan andningsövningar [222].

Individuell *självhjälp* med handbok gav signifikant sämre resultat än KBT i professionellt ledd grupp [89]. I en liten ofullständigt rapporterad studie gav en kombination av kort KBT (fyra sessioner) och självhjälpsinstruktioner i fickdator lika ofta panikfrihet som sedvanlig 12-sessioners KBT [174]. Upprepade korta samtal med hänvisning till självhjälpsgrupper samt bandade instruktioner för avslappningsövningar skilde sig inte från effekten av placebotabletter, dotiepin eller en kort (fem sessioner) KBT [268]. Studien saknar styrka att påvisa skillnader.

Jämförelser med farmakologisk behandling

Studierna är sammanfattade i Tabell 5.

En liten randomiserad, men icke-blind placebokontrollerad studie visar att den ångestdämpande effekten av regelbunden *löpträning* vid paniksyndrom sätter in långsammare och är signifikant svagare än effekten av behandling med klomipramin [21,35].

I en väl utförd amerikansk randomiserad behandlingsstudie jämfördes KBT med imipramin, en kombination av imipramin och KBT, en kombination av placebo och KBT samt placebo [23]. Efter tre månader var samtliga aktiva behandlingar mer effektiva än placebo och efter nio månader var kombinationen mer effektiv än de andra interventionerna. När behandlingen avslutades hade dock grupperna som erhållit KBT (med eller utan placebo, men utan imipramin) ett mer hållbart behandlingsresultat än de övriga.

I en annan studie randomiserades patienterna till antingen paroxetin eller grupp-KBT [58]. Behandlingarna var likvärdiga men några långtidsdata redovisades inte.

Flera studier har jämfört effekten av fluvoxamin och olika psykologiska behandlingar. Effekten av exponering på den agorafobiska komponenten av paniksyndrom med agorafobi stärktes om behandlingen komplet-

terades med fluvoxamin [58]. Det är dock möjligt att man i ett längre tidsperspektiv (två år) skulle kunna uppnå lika god effekt av enbart psykologisk behandling [59].

I en öppen, randomiserad studie på två månader gav fluvoxamin i en dos av 200–300 mg/dag bättre effekt på vissa effektmått än åtta sessioner av KBT men var likvärdig med avseende på antalet panikattacker och antalet patienter som blev panikfria [30]. I en primärvårdsstudie var effekten av en något längre KBT, omfattande nio sessioner, likvärdig med effekten av fluvoxamin i något lägre dos (100–150 mg/dag) och likvärdig med effekten av en kombination av KBT och fluvoxamin [230]. I ytterligare en studie hade såväl KBT som en kombination av KBT och fluvoxamin en större effekt än fluvoxamin enbart [10]. Analysen omfattade dock inte de patienter som avbrutit sin behandling och brister därmed i bevisvärde. Tolkningen av jämförelserna försvåras av att fluvoxamin inte har den bäst dokumenterade effekten vid paniksyndrom.

I en tio veckors studie av panikpatienter utan agorafobi sågs en likvärdig effekt av det antidepressiva läkemedlet dotiepin och fem sessioner KBT [268].

Vid paniksyndrom med agorafobi stärktes effekten på den fobiska komponenten när exponering kombinerades med fluvoxamin [60]. Det är möjligt att man i ett längre tidsperspektiv kan uppnå lika god effekt av psykologisk terapi enbart [61]. Däremot gav inte moklobemid någon tilläggsnytta vid en kombinationsbehandling av KBT och exponering [138]. Tillägg av alprazolam i åtta veckor, följt av åtta veckors nedtrappning, förbättrade inte heller utfallet vid uppföljning av en grupp patienter som erhållit exponering [146].

I en liten studie hjälpte ett tillägg av KBT signifikant flera patienter att avbryta behandling med bensodiazepiner, jämfört med sedvanlig stegvis utsättning [182]. I en annan studie med KBT-tillägg ökade visserligen inte andelen patienter som kunde avbryta medicineringen med alprazolam men färre patienter återupptog alprazolam under sex månaders uppföljning [250].

Ögonrörelser (EMDR)

Densensitisering och bearbetning med hjälp av ögonrörelser (EMDR) har utvärderats i två randomiserade studier [75,84]. Frekvensen panikattacker efter sex sessioner var i den första studien lägre än i en grupp som stått på väntelista, medan däremot den andra studien inte fann någon effekt på panikfrekvensen jämfört med väntelista.

EMDR var på alla områden likvärdigt med en kontrollbehandling bestående av progressiv avspänning och fria associationer [84]. Panikfrekvensen skilde sig inte heller mellan patienter som fått EMDR-behandling och patienter som fått en kontrollbehandling med ögonfixering [75]. Enligt tillgängliga data har därmed EMDR inte större effekt på paniksyndrom än ospecifika psykologiska interventioner.

Dynamisk psykoterapi

En kombination av klomipramin och en kort dynamisk psykoterapi gav större effekt än klomipramin enbart i en mindre studie på nio månader [285]. Gruppen som fick kombinerad behandling hade också färre återfall vid uppföljning. En del av effekten kan bero på att psykoterapigruppen hade kontakt med psykolog, medan gruppen som behandlades med enbart klomipramin besökte allmänläkare. Detta kan ha resulterat i större förväntningar och mer kontakt i terapigruppen. Man studerade inte om den psykoterapeutiska kontakten påverkade följsamheten med medicineringen vilket skulle kunna vara en förklarande faktor.

Eftersom inga andra randomiserade eller kontrollerade akutstudier av psykodynamisk terapi identifierats nämns här kortfattat en öppen studie som visade goda resultat [167]. Studien omfattade 21 patienter med paniksyndrom enligt DSM-IV. Patienterna hade ett måttligt svårt paniksyndrom, men de flesta hade ytterligare en psykisk störning, oftast depression, generaliserat ångestsyndrom eller specifik fobi. Behandlingen utgjordes av en manualbaserad psykodynamisk terapi som gavs två gånger i veckan under tolv veckor. Sjutton patienter genomförde behandlingen, av dem blev 16 panikfria och hade reducerat sitt undvikande beteende. Effekten kvarstod vid uppföljning efter sex månader. Svagheter med studien är att kontrollgrupp saknas och att det inte framgår hur

patienterna rekryterats och hur representativa de var för diagnosgruppen. En kontrollerad jämförelse med någon mer etablerad panikbehandling vore angelägen.

Sammanfattning av effekterna av psykosocial behandling

Sammanlagda data tyder på att den bästa effekten vid psykologisk behandling av paniksymtom med högst måttlig agorafobi uppnås med KBT/KT. Effekten står i relation till antalet behandlingssessioner. Effekten sätter in snabbare om KBT kombineras med antidepressiv läkemedelsbehandling.

Nyttan av KBT vid paniksyndrom med svår agorafobi är osäker. Det är även oklart om exponering är mer effektivt än KBT vid paniksyndrom med uttalad agorafobi. KBT med exponering tenderar att visa större effekt än enbart exponering.

Handledd exponering kombinerad med självexponering har visats vara mer effektiv än avslappning på den agorafobiska komponenten av paniksyndrom. På kort sikt kan möjligen effekten av exponering stärkas genom kombination med antidepressiv läkemedelsbehandling, medan ingen tilläggsnytta uppnås om bensodiazepiner kombineras med exponeringen.

Det saknas stöd för att EMDR eller dynamisk korttidspsykoterapi skulle ha en specifik effekt vid paniksyndrom.

Vårdorganisation

Det finns få studier som värderar betydelsen av olika vårdorganisationer (se Tabell 7). En öppen, randomiserad studie, jämförde effekterna av standardbehandling och kort psykoedukation i samband med att läkemedel satts in på en jourpoliklinik [291]. Vid uppföljning sågs inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna.

I en amerikansk randomiserad studie jämfördes tre månaders standardbehandling av paniksyndrom i primärvården med standardbehandling och tillägg av två psykiaterkonsultationer, skriftligt informationsmaterial och telefonuppföljning [212]. Patienterna i sambehandlingsgruppen fick oftare adekvat medicinering och uppvisade större minskning i ångest- och depressionssymtom. Detta tyder på att behandlingen effektiviseras om primärvårdsläkare samarbetar med specialister i psykiatri.

Diskussion

Litteraturoversikten visar att det finns interventioner som har en säkerställd effekt vid paniksyndrom och det är av vikt att patienterna erbjuds effektiv behandling istället för ospecifika stödsamtal eller enbart farmakologisk ångestdämpning. Behandlingseffekterna på svår agorafobi är dock osäkra och här finns utvecklingsbehov.

Rent generellt präglas de farmakologiska behandlingarna av snabbare insatt effekt, medan de psykosociala uppvisar en bibehållen effekt även efter avslutad behandling. Paniksyndrom har ofta ett långdraget förlopp och läkemedelsbehandlingen kan bli långvarig, i allmänhet mycket längre än tiden för en klinisk studie. Även efter ett års medicinering är återfallsrisken högre för patienter som avslutar sin behandling än för dem som fortsätter med antidepressiva läkemedel [156,157].

Inga studier rörande behandlingen av paniksyndrom hos barn och unga kunde identifieras och endast en studie, som avbröts i förtid, rekryterade äldre patienter [247]. Evidensbasen för behandlingsval vid vård av barn och äldre är sålunda bristfällig och kliniska studier av dessa grupper behövs.

Patienter med paniksyndrom söker ofta hjälp i primärvården [114]. Mot den bakgrunden är det bekymmersamt att endast fyra studier med patienter från primärvården kunde identifieras [212,230,232,233]. Av dessa kom tre från samma forskargrupp.

Ett problem är de industrisponsrade studier med negativt utfall som inte publicerats. Detta försvårar givetvis utvärderingen av den farmakologiska behandlingens betydelse. Det är möjligt att också litteraturen över psykosociala behandlingar är snedvriden på samma sätt. Den reella behandlingseffekten i klinisk vardag kan därför vara mer blygsam än vad studieresultaten antyder.

Förkortningar Tabell 1–4

○ = enkelblind

● = dubbelblind

> större än, < mindre än, = likvärdig

ACS = Agoraphobic Cognitions Scale

Adi = adinazolam

Alp = alprazolam

ASI = Anxiety Sensitivity Index

BAI = Beck Anxiety Inventory

BDI = Beck Depression Inventory

Bro = brofaromin

Bus = buspiron

BWCL = Benzodiazepine Withdrawal Checklist

CAS = Clinical Anxiety Scale

CGI = Clinical Global Impression

Cit = citalopram

CRGCS = Clinician Rated Global Change Scale

CRIDS = Clinician Rated Impairment and Disability Scale

Dia = diazepam

Eti = etizolam

Fen = fenelzin

Flu = fluoxetin

Fluv = fluvoxamin

FQ = Fear Questionnaire (även kallad Marks-Mathews Phobia Scale)

Gab = gabapentin

GAD = generaliserat ångestsyndrom

GAS = Global Assessment Scale

HARS = Hamilton Anxiety Scale

HDRS = Hamilton Depression Rating Scale

Ibu = ibuprofen

Imi = imipramin

Ino = myo-inositol

KBT = kognitiv beteendeterapi

Klo = klomipramin

Lor = lorazepam

MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

Map = maprotilin

MOKLO = moklobemid

MSPS = Marks-Sheehan Phobia Scale

MWS = Merz Withdrawal Scale

PAAS = Sheehan Panic and Anticipatory Anxiety Scale

P&A = Panic and Agoraphobia Scale

Par = paroxetin

PARS = Phobic Avoidance Rating Scale

PASS = Panic Associated Symptoms Scale

PATGIS = Patient's Global Improvement Scale

PDSS = Panic Disorder Severity Scale

PGE = Patient Global Evaluation

PGI = Patient's Global Improvement Scale
PHYGIS = Physicians' Global Improvement Scale
Pin = pindolol
PPGA = Phobia, Panic and Generalised Anxiety Scale
PRGCS = Patient Rated Global Change Scale
PRIDS = Patient Rated Impairment and Disability Scale
Prop = propranolol
PSE = Present State Examination
PSS = Phobia Severity Scale
PSQ = Panic Self-Questionnaire
QLESQ = Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire
Rebox = reboxetin
SAS = Social Adjustment Scale Self Report
SCL = Hopkins Symptom Check-List
SCRAS = Sheehan Clinician Rated Anxiety Scale
SDS = Sheehan Disability Scale
Ser = sertralin
SPRAS = Sheehan Patient Rated Anxiety Scale
SRDS = Self Rating Depression Scale (Zung)
STAI = Spielberger State-Trait Anxiety Inventory
WDI = Wakefield Self Assessment Depression Inventory
Ven = venlafaxin
WSDS = Sheehan Work and Social Disability Scale
Zung = Zung Self-Rating Scale for Anxiety

Tabell 1 Randomiserade behandlingsstudier med antidepressiva läkemedel vid paniksyndrom.

1a Placebokontrollerade studier med SSRI.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Wade 1997 [272] Lepola 1998 [135] Leinonen 2000 [132]	475 70% kvinnor. Ålder i medel- tal 38 år (18–65)	8 veckor + 44 veckor. Underhålls- behandling	DSM-III-R Paniksyndrom med (75%) eller utan (25%) agorafobi	●	1. Citalopram 10–15 mg/d (n=97) 2. Citalopram 20–30 mg/d (n=95) 3. Citalopram 40–60 mg/d (n=89) 4. Klomipramin 60–90 mg/d (n=98) 5. Placebo (n=96)	CAS PATGIS PHYGIS HARS MADRS SCL FQ	<i>Panikfrihet:</i> Cit 20–30 (59%) = cit 40–60 (51%) = klo (51%) > placebo (34%) <i>PATGIS/PHYGIS:</i> Cit 20–30 = cit 40–60 = klo > placebo Efter 1 år: <i>Panik (CAS):</i> Cit 20–30 = cit 40–60 = cit 10–15 = klo > placebo <i>Fobi (FQ):</i> Cit 20–30 = cit 40–60 > placebo	Högt
Stahl 2003 [251]	247 56% kvinnor. Ålder i medel- tal 38 år (18–80)	10 veckor	DSM-IV Paniksyndrom (i medeltal 5 panik- attacker per vecka)	●	1. Escitalopram 10–20 mg/d (n=128) 2. Placebo (n=119)	PAAS P&A HARS CGI PGE Quality of Life Questionnaire	<i>Panikfrihet:</i> Esc (49%) = placebo (37%) <i>Panikattacker:</i> Esc > placebo <i>P&A:</i> Esc > placebo	Högt
Michelson 1998 [162] Uhlenhuth 2000 [270]	243 70% kvinnor. Ålder i medel- tal 37 år	10 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med (78%) eller utan (22%) agorafobi	●	1. Fluoxetin 10 mg/d (n=84) 2. Fluoxetin 20 mg/d (n=81) 3. Placebo (n=78)	Antalet panikattacker CGI Panic and Phobic Disorder Change Scale HARS HDRS SDS	<i>Panikfrihet:</i> Flu 10 (21%) = flu 20 (16%) = placebo (14%) <i>Minskning av panikattacker:</i> Flu 10 > placebo flu 20 = placebo <i>CGI (patient och läkare):</i> Flu 10 = placebo flu 20 > placebo	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

1a Placebokontrollerade studier med SSRI.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Michelson 1999 [163]	88 70% kvinnor. Ålder i medel- tal 37 år	Utsättnings- studie 24 veckor	DSM-III-R, med respons på fluox- etin efter 10 veckors behandling	●	1. Fluoxetin 10–20 mg/d (n=38) 2. Placebo (n=50)	Återfall enligt CGI Antalet panikattacker HARS HDRS SCL SDS	Återfall: Flu (3%) = placebo (8%) Panikattacker: Flu = placebo	Högt
Michelson 2001 [161]	180 62% kvinnor. Ålder i medel- tal 36 år	12 veckor	DSM-IV Paniksyndrom (utan komorbiditet, i medeltal 4 panik- attacker per vecka)	●	1. Fluoxetin 20–60 mg/d (i medeltal 30 mg/d) (n=90) 2. Placebo (n=90)	Panikdagbok PDSS HDRS HARS STAI CGI SDS	Panikfrihet: Flu (42%) > placebo (28%) CGI: Flu > placebo Ångest (PDSS, HARS, STAI): Flu > placebo	Högt
den Boer 1990 [66] Westenberg 1989 [283]	60 82% kvinnor. Ålder i medel- tal 37 år (18–65)	8 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom (alla med agorafobi)	●	1. Fluvoxamin 150 mg/d (n=20) 2. Placebo (n=20) 3. Ritanserin 20 mg/d (n=20)	Panikdagbok STAI FQ HARS HDRS SCL	Panikattacker: Flu > placebo STAI: Flu > placebo HARS: Flu > placebo FQ: Flu > placebo	Medelhögt
Pols 1993 [199]	20 Ålder i medel- tal 34 år	4 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom (30% med måttlig eller svår agorafobi)	●	1. Fluvoxamin 150 mg/d (n=10) 2. Placebo (n=10)	Zung Watson and Marks Agoraphobia Scale	Antalet panikattacker: Flu > placebo Ångestsymtom: Flu = placebo Agorafobi: Flu = placebo	Lågt
Hoehn-Saric 1994 [95] Hoehn-Saric 1993 [96] Ninan 1997 [175]	172 18–65 år	8 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom	●	1. Fluvoxamin 100–300 mg/d (n=84) 2. Placebo (n=88)	Panikdagbok MADRS CAS SDS	Panikfrihet: Flu = placebo Antalet panikattacker: Flu > placebo CGI: Flu > placebo	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

1a Placebokontrollerade studier med SSRI.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Ninan 1997 [175] Ej publicerad i artikelform	385 59% kvinnor	6 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med eller utan agorafobi	●	1. Fluvoxamin 50 mg/d (n=75) 2. Fluvoxamin 100 mg/d (n=77) 3. Fluvoxamin 200 mg/d (n=78) 4. Fluvoxamin 300 mg/d (n=78) 5. Placebo (n=77)		<i>Panikattacker:</i> Fluv = placebo <i>Ångest:</i> Fluv = placebo <i>Fobi:</i> Fluv = placebo	Kan inte värderas
Ninan 1997 [175] Ej publicerad i artikelform	174 60% kvinnor	6 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med eller utan agorafobi	●	1. Fluvoxamin i medeltal 167 mg/d n=86) 2. Placebo (n=88)		<i>Panikfrihet:</i> Fluv (83%) = placebo (78%) <i>Panikattacker:</i> Fluv = placebo <i>Ångest:</i> Fluv = placebo <i>Fobi:</i> Fluv > placebo	Kan inte värderas
Ninan 1997 [175] Ej publicerad i artikelform	172 64% kvinnor	6 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med eller utan agorafobi	●	1. Fluvoxamin i medeltal 149 mg/d (n=83) 2. Placebo (n=89)		<i>Panikfrihet:</i> Fluv (67%) = placebo (68%) <i>Panikattacker:</i> Fluv = placebo <i>Ångest:</i> Fluv > placebo <i>Fobi:</i> Fluv > placebo	Kan inte värderas
Ninan 1997 [175] Ej publicerad i artikelform	154 52% kvinnor	6 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med eller utan agorafobi	●	1. Fluvoxamin i medeltal 174 mg/d (n=75) 2. Placebo (n=79)		<i>Panikfrihet:</i> Fluv (67%) = placebo (62%) <i>Panikattacker:</i> Fluv = placebo <i>Ångest:</i> Fluv = placebo <i>Fobi:</i> Fluv = placebo	Kan inte värderas

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

1a Placebokontrollerade studier med SSRI.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Sandmann 1998 [216]	46 65% kvinnor. Ålder i medel- tal 34 år (18–65)	6 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom (74% med agorafobi)	●	1. Fluvoxamin, i medeltal 160 mg/d (n=23) 2. Placebo (n=23)	Panikdagbok CAS GAS CGI HDRS	<i>Panikfrihet:</i> Fluv (35%) = placebo (26%) <i>Antalet panikattacker:</i> Fluv = placebo <i>CGI:</i> Fluv = placebo Låg power	Lågt
Asnis 2001 [8]	88 64% kvinnor. Ålder i medel- tal 35 år (19–64)	8 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom	●	1. Fluvoxamin 100–300 mg/d (n=93) 2. Placebo (n=95)	Panikdagbok SDS CAS MADRS CGI	<i>Panikfrihet:</i> Fluv (65%) > placebo (44%) <i>Antalet panikattacker:</i> Fluv = placebo <i>Minskning av panikattacker:</i> Fluv > placebo	Högt
Judge 1995 [112] Ej publicerad i artikelform	80	Utsättnings- studie 12 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom, med respons på paroxetin	●	1. Paroxetin 10–40 mg/d (n=43) 2. Placebo (n=37)		<i>Relaps:</i> Par (5%) > placebo (30%)	Kan inte värderas
Oehrberg 1995 [180]	120 76% kvinnor. Ålder i medel- tal 37 år (21–69)	12 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom (87% med agorafobi)	●	1. Paroxetin 20–60 mg/d + KBT (n=60) 2. Placebo + KBT (n=60)	Panikdagbok HARS CGI Zung	<i>Panikfrihet:</i> Par (32%) > placebo (13%) <i>Minskning av antalet panikattacker:</i> Par > placebo Oklart om korrekt rando- misering. Litet bortfall	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

1a Placebokontrollerade studier med SSRI.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Lecrubier 1997a [129] Lecrubier 1997b [130]	368 60% kvinnor. Ålder i medel- tal 35 år (18–66)	12 veckor + 9 månaders underhålls- behandling	DSM-III-R Paniksyndrom med (80%) eller utan (20%) agorafobi	●	1. Paroxetin 20–60 mg/d (n=123) 2. Klomipramin 50–150 mg/d (n=122) 3. Placebo (n=123)	Panikdagbok CGI HARS MSPS SDS MADRS	<i>Panikfrihet:</i> Par (51%) = klo (49%) > placebo (33%) <i>Minskning av panikattacker:</i> Par = klo > placebo <i>HARS:</i> Par = klo > placebo	Högt
Ballenger 1998 [18]	279 66% kvinnor. Ålder i medel- tal 36 år (alla >18 år)	10 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med eller utan agorafobi	●	1. Paroxetin 10 mg/d (n=67) 2. Paroxetin 20 mg/d (n=70) 3. Paroxetin 40 mg/d (n=72) 4. Placebo (n=69)	Antalet panikattacker CGI MSPS HARS MADRS SDS Social Adjustment Questionnaire	<i>Panikfrihet:</i> Par 40 (86%) > placebo (50%) = par 20 (65%) = par 10 (67%) <i>Minskning av panikattacker:</i> Par 40 > placebo = par 20 = par 10 <i>CGI:</i> Par 40 > placebo = par 20 = par 10	Högt
Stein 2000 [252]	33 73% kvinnor. Ålder i medel- tal 34 år (18–65)	10 veckor	DSM-IV Paniksyndrom med eller utan agorafobi	●	1. Paroxetin 10–50 mg/d (i medeltal 32 mg/d) + KBT (2 sessioner) (n=16) 2. Placebo + KBT (2 sessioner) (n=17)	Panikdagbok CGI FQ BAI BDI ASI SDS	<i>Panikfrihet:</i> Par (75%) > placebo (24%) <i>Respons (CGI):</i> Par = placebo Obetydlig effekt av förkortad KBT	Högt
Dannon 2004 [58]	84	12 veckor	DSM-IV Paniksyndrom med eller utan agorafobi		1. Paroxetin 40 mg 2. Paroxetin 40 mg + själv- hjälpskrift	HARS HDRS PSQ	Kortvarig tilläggseffekt av självhjälpskrift, efter 12 veckor ingen skillnad	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

1a Placebokontrollerade studier med SSRI.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Kampman 2002 [113]	43	8 veckor	DSM-IV Paniksyndrom med eller utan agorafobi (non-responders på KBT)	●	1. Paroxetin 40 mg/d + KBT (4 sessioner) 2. Placebo + KBT (4 sessioner)	ACQ MI BSQ FQ ADS	<i>Panikfrihet:</i> Par (74%) > placebo (47%)	Medelhögt
Londborg 1998 [139] Sheikh 2000 [246] Två identiska studier, av vilka endast den ena har publicerats separat. Här presenteras sammanslagna data.	329 39% kvinnor (fertila kvinnor uteslutna). Ålder i medel- tal 39 år (19–74)	12 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med (50%) eller utan (50%) agorafobi (i medeltal 10 panik- attacker per vecka)	●	1. Sertralin 50 mg/d (n=82) 2. Sertralin 100 mg/d (n=82) 3. Sertralin 200 mg/d (n=82) 4. Placebo (n=83)	Panikdagbok PAAS HARS CGI	<i>Antalet panikattacker:</i> Ser 50 > placebo Ser 100 > placebo Ser 200 > placebo Ser 50 = ser 100 = ser 200 > placebo	Högt
Pohl 1998 [193]	168 57% kvinnor. Ålder i medel- tal 37 år (alla >18 år)	10 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med (59%) eller utan (41%) agorafobi (i medeltal 6 panik- attacker per vecka)	●	1. Sertralin 50–200 mg/d (n=80) 2. Placebo (n=88)	Panikdagbok PAAS PDSS HARS CGI QLESQ	<i>Panikfrihet:</i> Ser (61%) > placebo (45%) <i>Minskning av panikattacker:</i> Ser > placebo <i>Förväntansångest:</i> Ser = placebo <i>CGI:</i> Ser > placebo <i>QLESQ:</i> Ser > placebo	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

1a Placebokontrollerade studier med SSRI.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Pollack 1998 [196]	178 65% kvinnor. Ålder i medel- tal 36 år (alla minst 18 år)	10 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom	●	1. Sertralin 50–200 mg/d (n=88) 2. Placebo (n=90)	Panikdagbok PAAS CGI PDSS HARS QLESQ	<i>Panikfrihet:</i> Ser (57%) = placebo (46%) <i>Minskning av panikattacker:</i> Ser > placebo <i>CGI:</i> Ser > placebo <i>Förväntansångest:</i> Ser = placebo	Högt
Rapaport 2001 [202]	209	10 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom	●	1. Sertralin –100 mg/d 2. Placebo	?	?	
Ej publicerad som fullständig rapport								
Rapaport 2001 [203]	183 64% kvinnor. Ålder i medel- tal 41 år	Utsättnings- studie 28 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom, med respons på sertralin efter över 1 års behandling	●	1. Sertralin (i medeltal 112 mg/d) (n=93) 2. Placebo (n=90)	Panikdagbok HARS PDSS CGI PGE QLESQ	<i>Relaps:</i> Ser (1%) = placebo (6%) <i>Försämring av panik:</i> Ser > placebo	Medelhögt
Pollack 2003 [197]	60 60% kvinnor. Medelålder 35 år	Kombinations- studie 12 veckor	DSM-IV Paniksyndrom med eller utan agorafobi		1. Paroxetin + placebo 2. Paroxetin + klonazepam 3. Paroxetin + klonazepam (4 veckor) Cirka 40 mg paroxetin i alla grupper, cirka 1,5 mg klonazepam	PDSS CGI-S HARS HDRS	Initialt 2 = 3 > 1 Vid studieslut 1 = 2 = 3 Låg power, stort bortfall ITT; men 43% bortfall utan skillnad mellan grupperna	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

1b Jämförelser mellan SSRI-preparat.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Amore 1999 [4]	42 25 kvinnor och 17 män. Medelålder 37 år	24 + 24 veckor	DSM-IV		1. Citalopram 10–60 mg (m=40) 2. Fluoxetin 10–50 mg (m=20 mg)	PASS HARS CGI DOTES	1 = 2	Lågt
Perna 2001 [189]	58 65% kvinnor. Ålder i medel- tal 31 år	2 månader	DSM-IV	○	1. Citalopram 20–50 mg/d (n=30) 2. Paroxetin 20–50 mg/d (n=28)	PASS SDS FQ	ITT-analys ej rapporterad. <i>Panikfrihet:</i> Cit = par <i>Respons (> 50% reduktion i PASS/SRDS):</i> Cit = par	Lågt
Bandelow 2004 [20]	225	12 veckor	DSM-IV		1. Sertralin 50–150 mg 2. Paroxetin 40–60 mg		Ser = par. Mer biverkningar och utsättningsproblem med par	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

1c Jämförelser mellan SSRI och tricykliska.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Bystritsky 1994 [38]	22 41% kvinnor. Ålder i medel- tal 37 år (18–54)	10 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom		1. Fluoxetin (i medeltal 19 ± 10 mg/d) (n=11) 2. Desipramin (i medeltal 110 ± 49 mg/d) (n=10)	HARS HDRS Four-Dimensional Anxiety Scale CGI	<i>Panikfrihet:</i> Flu (45%) = des (50%) <i>HARS:</i> Flu = des <i>CGI:</i> Flu = des Låg power, ingen placebo- grupp	Lågt
Amore 1999 [3]	38 45% kvinnor. Medelålder 37 år	24 veckor	DSM-IV		1. Fluoxetin m = 20 mg 2. Imipramin m = 150 mg	HARS PASS CGI	1 = 2 effekt 1 > 2 tolerabilitet	Lågt
Nair 1996 [173] Bakish 1996 [13]	148 50% kvinnor. Ålder i medel- tal 35 år (19–57)	8 veckor + 6 månaders underhålls- behandling	DSM-III-R (70% med agorafobi)	●	1. Fluvoxamin 150–300 mg/d (i medeltal 171 mg/d) (n=50) 2. Imipramin 150–300 mg/d (i medeltal 164 mg/d) (n=48) 3. Placebo (n=50)	Panikdagbok PAAS CGI CAS MADRS SDS MSPS SCL	<i>Panikfrihet:</i> Fluv (37%) = placebo (47%) Imi (64%) = placebo (47%) <i>Antalet panikattacker:</i> Fluv = placebo Imi > placebo <i>CGI:</i> Fluv = placebo Imi > placebo	Högt
den Boer 1988 [65] Westenberg 1989 [283]	47 81% kvinnor. Ålder i medel- tal 36 år (19–55)	6 veckor	DSM-III-R (83% med agorafobi)	●	1. Fluvoxamin 150 mg/d (n=?) 2. Maprotilin 150 mg/d (n=?)	PSE SCL STAI SRDS HARS HDRS	ITT-analys ej rapporterad. <i>HARS (fullföljare):</i> Fluv > map <i>STAI (fullföljare):</i> Fluv > map <i>HDRS (fullföljare):</i> Fluv = map	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

1d Placebokontrollerade studier med tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA).

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektåtgärder	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Lydiard 1993 [141]	56 (18–65)	12 veckor	DSM-III-R	●	1. Desipramin 50–200 mg/d (i medeltal 177 ± 81 mg/d) (n=28) 2. Placebo (n=28)	Panikdagbok HARS Studiespecifik fobi- skattning CGI	ITT-analys ej rapporterad. Panikfrihet: Des (79%) > placebo (46%) HARS: Des > placebo Fobiskattning: Des > placebo	Lågt
Mavissakalian 2001 [156]	11	Utsättnings- studie 3 veckor utsättning + 1 år	DSM-III-R Paniksyndrom med agorafobi (medelsvår till svår agora- fobi, med respons på 76 veckor imipramin)	●	1. Imipramin (n=4) 2. Placebo (n=7)	Panikdagbok HARS FQ	Återfall: Imi (0%) = placebo (28%)	Lågt
Mavissakalian 1999 [155] Mavissakalian 2002 [157]	56 68% kvinnor. Ålder i medel- tal 36 år (18–65)	Utsättnings- studie 3 veckor utsättning + 1 år	DSM-III-R Paniksyndrom med agorafobi (medelsvår till svår agorafobi, med respons på 24 veckor imipramin 160 mg/d)	●	1. Imipramin (n=29) 2. Placebo (n=27)	Panikdagbok HARS FQ	Återfall: Imi (3%) > placebo (37%)	Högt
Pohl 1994 [191] Balon 1993 [19]	57 61% kvinnor. Ålder i medel- tal 31 år (19–52)	8 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom (46% med agorafobi)	●	1. Imipramin (i medeltal 138 ± 68 mg/d) (n=18) 2. Diazepam (i medeltal 23 ± 11 mg/d) (n=19) 3. Placebo (n=20)	Panikdagbok HARS SCL CGI Studiespecifik global skattning	ITT-analys ej rapporterad. CGI: Imi = dia = placebo HARS: Imi = dia = placebo	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

1d Placebokontrollerade studier med tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA).

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Mavissakalian 1992 [151] Mavissakalian 1992 [152]	30 67% kvinnor. Ålder i medel- tal 34 år	Utsättnings- studie 3 månader + 3 månaders uppföljning	DSM-III-R Paniksyndrom med agorafobi och med respons på imipra- min efter behandling under 6–18 månader	●	1. Imipramin (n=12) 2. Placebo efter gradvis utsättning av imipramin under 3 veckor (n=18)	Studiespecifik global skattning Studiespecifik panik- skattning FQ PAAS Behavioral Assess- ment Test	Återfall: Imi (8%)= placebo (22%)	Medelhögt
Mavissakalian 1995 [154] de Groot 1994 [62] Mavissakalian 1989 [153]	80 75% kvinnor. Ålder i medel- tal 36 år (18–65)	8 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med agorafobi	●	1. Imipramin 0,5 mg/kg/d (i medeltal 35 ± 10 mg/d) (n=18) 2. Imipramin 1,5 mg/kg/d (i medeltal 99 ± 18 mg/d) (n=20) 3. Imipramin 3 mg/kg/d (i medeltal 200 ± 48 mg/d) (n=25) 4. Placebo (n=17)	Studiespecifik global skattning Studiespecifik fobi- skattning FQ	Global skattning: Imi 3 > placebo Imi 1,5 = imi 0,5 = placebo Agorafobi: Imi 3 > placebo Imi 1,5 > placebo Imi 0,5 = placebo Paniksymtom: Imi 3 > placebo Imi 1,5 > placebo Imi 0,5 = placebo	Högt
Evans 1986 [71]	44 68% kvinnor. Ålder i medel- tal 38 år (19–63)	6 veckor	DSM-III Paniksyndrom	●	1. Imipramin 150 mg/d (n=19) 2. Zimeldin 150 mg/d (n=16) 3. Placebo (n=9)	Fear Survey Schedule Gurney Phobic Scale HARS HDRS CGI	Global skattning: Imi = placebo HARS: Imi = placebo	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

1d Placebokontrollerade studier med tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA).

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Sheehan 1980 [238]	87 80% kvinnor. Ålder i medel- tal 37 år (18–65)	3 månader	Endogen ångest (beskrivningen fyl- ler kriterierna för paniksyndrom med agorafobi)	●	1. Imipramin 150 mg/d + stöd- jande gruppsamtal (n=28) 2. Fenelzin 45 mg/d + stöd- jande gruppsamtal (n=29) 3. Placebo + stöd- jande gruppsamtal (n=30)	Symptom Seve- rity and Avoidance Behavior Scale WSDS Wolpe Lang Fear Survey Schedule Rubin Fear Survey Schedule SCL SRDS	ITT-analys ej rapporterad. <i>Symtomskala:</i> Imi = fen > placebo	Medelhögt
Hoffart 1993 [100]	18 67% kvinnor. Ålder i medel- tal 43 år	5 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med agorafobi som ej sva- rat på exponering	●	1. Klomipramin 150 mg/d (n=9) 2. Placebo (n=9)	Panikdagbok PARS Global skattning BDI ACS STAI	<i>Panikattacker:</i> Klo = placebo <i>Global skattning:</i> Klo = placebo Låg power	Lågt
Johnston 1988 [111]	108 100% kvinnor. Ålder i medel- tal 37 år (18–70)	8 veckor	DSM-III Agorafobi		1. Klomipramin (i medeltal 83 ± 63 mg/d) (n=54) 2. Placebo (n=54)	Panikdagbok SCL Fear Survey Schedule III FQ SAS Gambrill-Richey Assertion Inventory	ITT-analys ej rapporterad. <i>Dagar utan panik:</i> Klo > placebo	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

1d Placebokontrollerade studier med tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA).

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Fahy 1992 [72]	79 69% kvinnor. Ålder i medel- tal 35 år (16–65)	6 veckor + 6 månaders uppföljning	DSM-III-R	●	1. Klomipramin 100 mg/d + KBT (5 sessioner) (n=27) 2. Lofepramin 140 mg/d + KBT (5 sessioner) (n=26) 3. Placebo + KBT (5 sessioner) (n=26)	CGI HARS HDRS MADRS Newcastle Scale Studiespecifik fobi- skala WDI BDI	<i>Panikfrihet (ITT):</i> Lof (62%) = klo (44%) = placebo (38%) ITT-analys ej rapporterad. <i>Panikattacker:</i> Klo = lof = placebo Ingen tendens till återfall vid uppföljning, 12 veckor efter avslutad behandling	Medelhögt
Modigh 1992 [168]	68 68% kvinnor. Ålder i medel- tal 33 år	12 veckor	DSM-III	●	1. Imipramin 75–250 mg/d (i medeltal 124 ± 9 mg/d) (n=29) 2. Klomipramin 75–250 mg/d (i medeltal 109 ± 8 mg/d) (n=22) 3. Placebo (n=17)	Panikdagbok HARS	ITT-analys ej rapporterad. <i>Panikattacker:</i> Klo > imi Klo > placebo <i>HARS:</i> Klo > imi	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

1e Jämförelser mellan TCA och aktiv kontroll.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Lepola 1990 [134]	55 Ålder i medel- tal 37 år (16–52)	9 veckor	DSM-III Paniksyndrom med eller utan agorafobi	●	1. Imipramin 30–225 mg/d (i medeltal 130 mg/d) (n=28) 2. Alprazolam 1,5–8 mg/d (i medeltal 4,9 mg/d) (n=27)	Studiespecifik global skattningsskala HARS MADRS	<i>Panikattacker:</i> Imi = alp <i>HARS:</i> Imi = alp <i>MADRS:</i> Imi = alp	Medelhögt
Gentil 1993 [79]	75 65% kvinnor. Ålder i medel- tal 36 år (18–60)	8 veckor + 2 veckors utsättning	DSM-III-R Paniksyndrom med (87%) eller utan (13%) agorafobi (i medeltal 4 panik- attacker per vecka)	●	1. Imipramin (i medeltal 114 ± 9 mg/d) (n=26) 2. Klomipramin (i medeltal 50 ± 4 mg/d) (n=27) 3. Propantelin (antikolinerg aktiv placebo) (n=22)	Panikdagbok CGI SPRAS SCRAS HDRS BDI	ITT-analys ej rapporterad	Lågt
Cassano 1988 [41] Endast en mellanrapport har publicerats, och den uteslu- ter 33 patien- ter som inte ännu deltagit i 10 veckor	152 59% kvinnor. Ålder i medel- tal 38 år (17–74)	10 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med (78%) eller utan (22%) agorafobi		1. Imipramin 25–300 mg/d (i medeltal 144 mg/d) (n=64) 2. Klomipramin 25–300 mg/d (i medeltal 128 mg/d) (n=55)	Studiespecifik skatt- ning av panikfrekvens och förväntansångest HDRS CGI	ITT-analys ej rapporterad <i>Panikfrihet:</i> Klo (36%) = imi (34%)	Lågt
Lepola 2003 [133]	227 74% kvinnor. Medelålder 40 år	26 veckor	DSM-IV Paniksyndrom + egentlig depression. Måttligt svår depres- sion och kroniskt sjuka		1. Sertralin 50–100 mg 2. Imipramin 100–200 mg	Panikdagbok MADRS CGI	1 = 2 i effekt 1 gav färre biverkningar och bortfall än 2	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

1f Placebokontrollerade studier med MAO-hämmare.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Uhlenhuth 2002 [271]	452 62% kvinnor. Ålder i medel- tal 37 år (>18 år)	8 veckor	DSM-III-R (69% med agorafobi)	●	1. Moklobemid 75 mg/d (n=?) 2. Moklobemid 150 mg/d (n=?) 3. Moklobemid 300 mg/d (n=?) 4. Moklobemid 600 mg/d (n=?) 5. Moklobemid 900 mg/d (n=?) 6. Placebo (n=?)	Panikdagbok CGI Studiespecifik fobi- skala SDS HARS HDRS	<i>Panikattacker:</i> Moklo 600–900 > moklo 75 = placebo <i>Agorafobi:</i> Moklo = placebo	Högt
Loerch 1999 [138]	55 75% kvinnor. Ålder i medel- tal 35 år (18–65)	8 veckor (+ 6 månaders uppföljning)	DSM-III-R med agorafobi	●/○	1. KBT (9 sessioner och exponering) + moklobemid 300–600 mg/d 2. Stödsamtal (8 gånger) + moklobemid 300–600 mg/d 3. KBT (9 sessioner och exponering) + placebo 4. Stödsamtal (8 gånger) + placebo	Panikdagbok FQ MI SDS	<i>FQ:</i> KBT + moklo = KBT + placebo > stödsamtal + moklo = stödsamtal + placebo <i>HARS:</i> KBT + moklo = KBT + placebo > stödsamtal + moklo = stödsamtal + placebo Behandlingseffekter kvar- stod vid uppföljning Låg power	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

1g Jämförelser mellan MAO-hämmare och aktiv kontroll.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Tiller 1997 [266] Tiller 1999 [267]	366 67% kvinnor. Ålder i medel- tal 35 år	8 veckor + 1 års uppfölj- ning	DSM-III-R Paniksyndrom (i medeltal 10 panik- attacker per vecka)	●	1. Moklobemid 300–600 mg/d (i medeltal 498 ± 68 mg/d) (n=182) 2. Fluoxetin 10–30 mg/d (n=184)	Panikdagbok CGI	<i>Panikfrihet:</i> Moklo (60%) = flu (66%) <i>CGI-Improvement:</i> Moklo = flu Stor studie, men eftersom moklo inte visat entydig effekt borde placebo- grupp ingått	Medelhögt
Krüger 1999 [128]	135 59% kvinnor. Ålder i medel- tal 36 år (18–65)	8 veckor	DSM-III-R (i medeltal 6 panik- attacker per vecka)	●	1. Moklobemid 300–600 mg/d (n=67) 2. Klomipramin 100–200 mg/d (n=68)	Panikdagbok CGI SDS HARS MADRS	<i>Panikfrihet:</i> Moklo = klo <i>CGI-Improvement:</i> Moklo = klo <i>MADRS:</i> Moklo < klo Ingen placebo-grupp	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

1h Ospecificerade antidepressiva läkemedel.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Schmidt 2002 [221]	22 59% kvinnor	Utsättnings- studie 4 veckor (efter 12 veckor med antidepressiva läkemedel och 8 veckor med KBT + antidepressiva läkemedel)	DSM-IV Paniksyndrom med (62%) eller utan (38%) agorafobi		1. Antidepressiva läkemedel + KBT i grupp (12 sessioner à 120 min) (n=9) 2. Utsättning av antidepressiva läkemedel + KBT i grupp (12 sessioner à 120 min) (n=13)	PDSS SPRAS SDS BDI	<i>Panikfrekvens:</i> KBT + antidepressiva läkemedel = KBT + utsättning <i>Agorafobi:</i> KBT + antidepressiva läkemedel = KBT + utsättning Låg power	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

1i Placebokontrollerade studier med övriga antidepressiva läkemedel.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Versiani 2002 [281]	82 67% kvinnor. Ålder i medel- tal 36 år (18–65)	8 veckor	DSM-III-R (i medeltal 9 panik- attacker per vecka)	●	1. Reboxetin 6–8 mg/d (n=42) 2. Placebo (n=40)	PAAS FQ HDRS SCL SDS	Antal panikattacker: Rebox > placebo Panikfrihet: Rebox > placebo Fobiskattning: Rebox > placebo	Högt
Pollack 1996 [198]	25 20% kvinnor. Ålder i medel- tal 37 år (18–)	8 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med eller utan agorafobi	●	1. Venlafaxin 100–225 mg/d (i medeltal 166 ± 40 mg/d) (n=13) 2. Placebo (n=12)	CGI HARS HDRS MSPS SDS SCL	Panikfrekvens: Ven = placebo Agorafobi: Ven = placebo CGI: Ven > placebo Låg power	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

1j Studier med aktiv kontroll, övriga antidepressiva läkemedel.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Ribeiro 2001 [205]	27 76% kvinnor (fertila kvinnor uteslutna). Ålder i medel- tal 36 år (>17)	8 veckor	DSM-IV (73% med agorafobi)	●	1. Mirtazapin 15–30 mg/d (n=15) 2. Fluoxetin 10–20 mg/d (n=15)	Panikdagbok CGI HARS Sheehan Phobic Scale	<i>Antal panikattacker:</i> Mir = flu <i>CGI:</i> Mir = flu <i>HARS:</i> Mir = flu <i>Fobiskattning:</i> Mir = flu Låg power, ingen placebo- grupp	Lågt
Bertani 2004 [29]	68	12 veckor		○	1. Reboxetin 2. Paroxetin	PASS SDS FQ	<i>PASS:</i> Rebox < par <i>SDS:</i> Rebox = par <i>FQ:</i> Rebox = par	Medelhögt
Seedat 2003 [228]	19 58% kvinnor	8 veckor (+ 2 + 8 veckor, överkorsnings- studie)	DSM-IV	○	1. Reboxetin (medeldos 7 mg/d) 2. Citalopram (medeldos 32 mg/d)	PDSS CGI SPRAS HADS MADRS SDS	<i>Panik:</i> Rebox = cit <i>Depression:</i> Rebox < cit	Lågt

Tabell 2 Randomiserade behandlingsstudier med bensodiazepiner.

2a Placebokontrollerade studier.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Carter 1995 [40]	315	6 veckor + 4 veckor utsättning	DSM-III-R Paniksyndrom med agorafobi (i medeltal 4 panik- attacker per vecka)	●	1. Adinazolam depåtabl 30 mg/d (n=79) 2. Adinazolam depåtabl 60 mg/d (n=81) 3. Adinazolam depåtabl 90 mg/d (n=72) 4. Placebo (n=83)	Panikdagbok CGI SCL FQ	<i>Panikfrekvens:</i> Adi 90 > placebo Adi 60 > placebo Adi 30 = placebo <i>CGI:</i> Adi 90 > placebo Adi 60 > placebo Adi 30 = placebo	Högt
Davidson 1994 [59]	206 67% kvinnor. Ålder i medel- tal 36 år (18–65)	4 veckor + 22 veckors uppföljning	DSM-III-R	●	1. Adinazolam 30–120 mg/d (depot, i medeltal 84 ± 29 mg/d) (n=99) 2. Placebo (n=103)	Panikdagbok PAAS CGI PSS SCL HARS SCRAS SDS	<i>Panikfrihet:</i> Adi (57%) > placebo (39%) <i>Panikattacker:</i> Adi > placebo <i>CGI:</i> Adi > placebo <i>PSS:</i> Adi = placebo	Högt
Ballenger 1988 [16] Noyes, Jr 1988 [178] Pecknold 1988 [188] Pecknold 1986 [187] Katschnig 1995 [117] Pecknold 1993 [186] Rifkin 1990 [207]	526 67% kvinnor. Ålder i medel- tal 37 år (18–65)	8 veckor + 4 veckor placebo- kontrollerad utsättning (n=126)	DSM-III Agorafobi med panik (79%) eller panik- syndrom (21%) (95% med agorafobi- symtom)	●	1. Alprazolam 1–10 mg/d (i medeltal 5,7 ± 2,2 mg/d) (n=263) 2. Placebo (n=263)	Panikdagbok Studiespecifik global skala Studiespecifik fobi- skattning SCL HARS HDRS Studiespecifik funktionsskattning BWCL MWS	<i>Antalet panikattacker:</i> Alp > placebo <i>Panikfrihet:</i> Alp (55%) > placebo (32%) <i>Global skattning:</i> Alp > placebo <i>Förväntansångest:</i> Alp > placebo <i>Utsättningssymtom:</i> Alp < placebo	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

2a Placebokontrollerade studier.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Uhlenhuth 1989 [269]	81 58% kvinnor. Ålder i medel- tal 32 år	8 veckor	DSM-III (78% med agorafobi)	●	1. Alprazolam 2 mg/d (n=20) 2. Alprazolam 6 mg/d (n=21) 3. Imipramin 225 mg/d (n=20) 4. Placebo (n=20)	Panikdagbok Studiespecifik fobi- skattning Studiespecifik funktionsskattning HARS HDRS	<i>Antal panikattacker:</i> Alp 6 > alp 2 = imi = placebo <i>HARS:</i> Alp 6 = alp 2 > placebo Stort bortfall på den höga dosen imi	Medelhögt
Munjack 1989 [170] Wincor 1991 [287]	64 69% kvinnor. Ålder i medel- tal 31 år (17–62)	5 veckor	DSM-III Paniksyndrom eller agorafobi med panik	●	1. Alprazolam 1,5–6 mg/d (i medeltal 3,6 ± 2,0 mg/d) (n=20) 2. Propranolol 60–240 mg/d (i medeltal 185 ± 85 mg/d) (n=23) 3. Placebo (n=21)	Sheehan's Panic and Anxiety Attack Scale MSPS HARS HDRS	ITT-analys ej rapporterad. <i>Panikfrihet:</i> Alp (75%) > prop (30%) = placebo (33%)	Lågt
Ciraulo 1990 [45]	36 72% kvinnor. Ålder i medel- tal 37 år (20–57)	13 veckor (dosökning vecka 1–8, gradvis minsk- ning och avslutning vecka 9–13). Utsättnings- studie	DSM-III Agorafobi med panik eller paniksyndrom	●	1. Alprazolam 1–10 mg/d (n=26) 2. Placebo (n=11)	Global skattning SCRAS SPRAS	<i>Rebound:</i> Alp (48%) = placebo (18%)	Medelhögt
Taylor 1990 [257]	79 73% kvinnor. Ålder i medel- tal 35 år	8 veckor	DSM-III	●	1. Alprazolam 6–10 mg/d (i medeltal 3,7 mg/d) (n=26) 2. Imipramin 150–250 mg/d (i medeltal 147 mg/d) (n=27) 3. Placebo (n=26)	Panikdagbok BDI Studiespecifik fobi- skattning HARS SCL	<i>Panikfrihet:</i> Imi (71%) = alp (63%) = placebo (50%) <i>Panikattacker:</i> Imi = alp = placebo <i>CGI:</i> Alp = imi > placebo Låg power	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

2a Placebokontrollerade studier.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Cross-National Collaborative Panic Study 1992 [1] Deltito 1991 [64] Andersch 1991 [5] Curtis 1993 [57] Katschnig 1995 [117]	1 168 62% kvinnor. Ålder i medel- tal 34 år (18–65)	8 veckor (+ 8 månaders underhålls- behandling i 4 av 12 centra)	DSM-III (76% med agorafobi)	●	1. Alprazolam 6–10 mg/d (i medeltal 5,7 mg/d) (n=386) 2. Imipramin 150–250 mg/d (i medeltal 155 mg/d) (n=391) 3. Placebo (n=391)	Panikdagbok Studiespecifik global skala Studiespecifik fobi- skattning HARS HDRS Studiespecifik funktions-skattning SCL	<i>Panikfrihet:</i> Alp (70%) = imi (70%) > placebo (50%) <i>Global skattning:</i> Alp = imi > placebo <i>HARS:</i> Alp = imi > placebo <i>HDRS:</i> Alp = imi > placebo	Högt
Woods 1992 [289]	49 54% kvinnor. Ålder i medel- tal 36 år (18–65)	8–10 veckor (4–6 veckors kombinations- behandling + 2 veckors utsättning av alprazolam/ placebo + 2 veckors uppföljning)	DSM-III-R Paniksyndrom		1. Alprazolam 1,5–2 mg/d + imipramin (i medeltal 132 mg/d) (n=24) 2. Placebo + imipramin (i medeltal 122 mg/d) (n=25)	Panikdagbok HARS CRGCS SCRAS SPRAS HDRS	Panikfrekvens: (4–6 veckor): Alp + imi = placebo + imi <i>Fullföljt studien inkl utsätt- ning (8–10 veckor):</i> Alp + imi (29%) < alp + placebo (60%)	Högt
Lydiard 1992 [140]	94 69% kvinnor. Ålder i medel- tal 37 år (18–65)	6 veckor	DSM-III Agorafobi med panik (83%) eller panik- syndrom (17%)	●	1. Alprazolam 2 mg/d (n=30) 2. Alprazolam 6 mg/d (n=31) 3. Placebo (n=33)	Panikdagbok Studiespecifik fobi- skattning HARS Studiespecifik global skala	<i>Panikfrekvens:</i> Alp 2 = alp 6 > placebo <i>Förväntansångest:</i> Alp 6 > placebo = alp 2 <i>HARS:</i> Alp 6 = alp 2 > placebo <i>Fobiskattning:</i> Alp 6 > placebo = alp 2 Kort studie, ingen värdering av utsättnings- problem	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

2a Placebokontrollerade studier.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Keller 1993b [120] Pollack 1994 [194]	126 72% kvinnor. Ålder i medel- tal 33 år (19–65)	16 veckor	DSM-III Paniksyndrom + egentlig depression (50%), dystymi/depression NUD	●	1. Alprazolam 6–10 mg/d (i medeltal 5,2 mg/d) (n=43) 2. Imipramin 150–250 mg/d (i medeltal 159 mg/d) (n=46) 3. Placebo (n=37)	Panikdagbok HDRS WSDS Studiespecifik fobiskala CGI	<i>Panikfrekvens:</i> Alp = imi = placebo <i>Fobisymtom:</i> Alp = imi > placebo	Högt
Schweizer 1993 [225]	194 60% kvinnor. Ålder i medel- tal 35 år (18–63)	6 veckor	DSM-III-R Agorafobi med panikattacker eller paniksyndrom	●	1. Alprazolam (depot) 1–10 mg/d (i medeltal 4,7 ± 2,5 mg/d) (n=102) 2. Placebo (n=92)	Panikdagbok Studiespecifik fobiskattning CGI HARS HDRS	<i>Antalet panikattacker:</i> Alp > placebo <i>Panikfrihet:</i> Alp > placebo <i>Studiespecifik fobiskattning:</i> Alp > placebo <i>Svårigheter att avsluta medicin:</i> Alp < placebo	Högt
Schweizer 1993 [226] Rickels 1993 [206]	106 75% kvinnor. Ålder i medel- tal 33 år (19–57)	8 veckor + 24 veckor underhålls- behandling	DSM-III Paniksyndrom (60%) eller agorafobi med panik (40%). (84% med agorafobi- symtom)	●	1. Alprazolam 6–10 mg/d (i medeltal 5,7 ± 2,3 mg/d) (n=37) 2. Imipramin 150–250 mg/d (i medeltal 180 ± 45 mg/d) (n=34) 3. Placebo (n=35)	Panikdagbok HARS SCL Studiespecifik fobiskattning WSDS Studiespecifik global skattning	<i>Panikattacker (8 veckor):</i> Alp = imi > placebo <i>Global skattning (8 veckor):</i> Alp = imi > placebo <i>Panikfrihet (32 veckor):</i> Alp > imi = placebo Mycket mer biverkningar av imipramin	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

2a Placebokontrollerade studier.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Sheehan 1993 [243]	92	8 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med agorafobi		1. Alprazolam (medeldos 5,2 mg) 2. Buspiron (medeldos 61 mg) 3. Placebo	Panikdagbok AAS SCRAS SPRAS HARS Phobia Scale BDI CGI-21 PGI-21 HDRS MADRS	<i>Panikfrihet:</i> Alp (58%) > bus (30%) 0 placebo (31%) <i>Globala mått:</i> Alp > bus = placebo	Högt
Pecknold 1994 [185]	209 60% kvinnor. Ålder i medel- tal 35 år (19–65)	6 veckor	DSM-III-R (Alla med agorafobi)	●	1. Alprazolam (depot) 2–10 mg/d (i medeltal 4,3 ± 2,3 mg/d) (n=70) 2. Alprazolam 2–10 mg/d (i medeltal 3,9 ± 1,9 mg/d) (n=70) 3. Placebo (n=69)	Panikdagbok CGI HARS FQ SPRAS WSDS HDRS	<i>CGI:</i> Alp depot = alp > placebo <i>Panikfrihet:</i> Alp > alp depot = placebo <i>Fobiskattning:</i> Alp depot = alp > placebo <i>HARS:</i> Alp depot = alp > placebo	Medelhögt
Sheikh 1999 [247]	25 92% kvinnor. Ålder i medel- tal 61 år (55–73)	8 veckor + 2 veckor utsättning	DSM-III-R Paniksyndrom (i medeltal 3 panik- attacker per vecka)	●	1. Alprazolam 1–6 mg/d (i medeltal 2,9 ± 1,7 mg/d) (n=8) 2. Imipramin 10–200 mg/d (i medeltal 77 ± 59 mg/d) (n=10) 3. Placebo (n=7)	Panikdagbok HARS HDRS PHYGIS	<i>Panikfrekvens:</i> Alp = imi = placebo Pilotstudie – låg power	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

2a Placebokontrollerade studier.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Gladsjo 2001 [82]	50 Ålder i medel- tal 42 år (18–60)	8 veckor	DSM-IV		1. Alprazolam (depot) 4 mg/d + KBT i grupp (n=25) 2. Placebo + KBT i grupp (n=25)	Panikdagbok ASI STAI Neuropsykologiska test	ITT-analys ej rapporterad. <i>Panikfrekvens:</i> Alp = placebo <i>ASI:</i> Alp = placebo	Lågt
Savoldi 1990 [218]	30 60% kvinnor. Ålder i medel- tal 38 år (20–50)	4 veckor	DSM-III	●	1. Etizolam 1 mg/d (n=15) 2. Placebo (n=15)	HARS HDRS Covi	ITT-analys ej rapporterad. <i>HARS:</i> Eti > placebo <i>HDRS:</i> Eti > placebo	Lågt
Goddard 2001 [83]	50 55% kvinnor. Ålder i medel- tal 38 år	4 veckor + 3 veckor utsättning av klonazepam/ placebo	DSM-IV (81% med agorafobi)	●	1. Klonazepam 1,5 mg/d + sertralin 100 mg/d (n=24) 2. Placebo + sertralin 100 mg/d (n=26)	PDSS HARS CGI SCRAS	<i>50% PDSS respons:</i> Klon = placebo <i>PDSS:</i> Klon = placebo Initialt snabbare symtom- lindring i klonazepam- gruppen	Medelhögt
Valenca 2000 [274] Valenca 2003 [273]	24 58% kvinnor. Ålder i medel- tal 37 år (18–55)	6 veckor	DSM-IV	●	1. Klonazepam 2 mg/d (n=14) 2. Placebo (n=10)	Panikdagbok CGI HARS PASS PGI	<i>Panikfria:</i> Klon (57%) > placebo (10%) <i>CGI:</i> Klon > placebo	Medelhögt
Moroz 1999 [169] Jacobs 1997 [108]	455 64% kvinnor. Ålder i medel- tal 37 år (18–74)	6 veckor + 7 veckor utsättning	DSM-III-R Paniksyndrom med (74%) eller utan (26%) agorafobi (i medeltal 4 panik- attacker per vecka)	●	1. Klonazepam 0,5–4 mg/d (i medeltal 2,3 mg/d) (n=230) 2. Placebo (n=225)	Panikdagbok CGI PGI	<i>Panikfria:</i> Klon (60%) > placebo (35%) <i>Panikfrekvens:</i> Klon > placebo <i>CGI:</i> Klon > placebo <i>Fobiskattning:</i> Klon > placebo	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

2a Placebokontrollerade studier.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Wulsin 1999 [292]	30 56% kvinnor. Ålder i medel- tal 44 år (20–63)	4 veckor + 2 veckor utsättning (+ uppföljning vid 6 månader)	DSM-III-R Paniksyndrom + bröstmärta	●	1. Klonazepam 1–4 mg/d (n=12) 2. Placebo (n=15)	CGI HARS Zung Studiespecifik fobi- skala HARS	ITT-analys ej rapporterad. <i>Panikattacker (4 veckor):</i> Klon = placebo	Lågt
Rosenbaum 1997 [210]	413 56% kvinnor. Ålder i medel- tal 37 år (18–76)	9 veckor + 7 veckor utsättning	DSM-III-R (79% med agorafobi)	●	1. Klonazepam 0,5 mg/d (n=68) 2. Klonazepam 1 mg/d (n=68) 3. Klonazepam 2 mg/d (n=69) 4. Klonazepam 3 mg/d (n=67) 5. Klonazepam 4 mg/d (n=72) 6. Placebo (n=69)	Panikdagbok CGI PGI HDRS	<i>Panikfrihet:</i> Klon 1 mg (72%) > placebo (55%) (övriga doser = placebo) <i>Panikattacker:</i> Klon 1 mg > placebo (övriga doser = placebo) <i>CGI för paniksymtom:</i> Klon 1 mg > placebo (övriga doser = placebo) <i>CGI för fobi:</i> Klon 2 mg > placebo Klon 4 mg > placebo (övriga doser = placebo)	Högt
Beauchair 1994 [24]	32 59% kvinnor. Ålder i medel- tal 39 år (21–49)	4 veckor	DSM-III (93% använde bensodiazepiner före studien)	●	1. Klonazepam, i medeltal 2,2 ± 0,7 mg/d (n=13) 2. Placebo (n=16)	Modifierad HARS CGI Panikattackindex HDRS GAS	Panikfrihet: <i>Panikattacker:</i> Klon > placebo <i>CGI:</i> Klon > placebo	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

2a Placebokontrollerade studier.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Noyes, Jr 1996 [177] Noyes, Jr 1991 [179]	241 65% kvinnor. Ålder i medel- tal 37 år	8 veckor (+ 6 månaders underhålls- behandling + 1–5 veckors utsättning + 2 veckors uppföljning)*	DSM-III Agorafobi med panik (67%) och panik- syndrom (33%)	●	1. Alprazolam 6–10 mg/d (i medeltal 4,9 mg/d) (n=78) 2. Diazepam 60–100 mg/d (i medeltal 43 mg/d) (n=81) 3. Placebo (n=79)	Studiespecifik global skala SPRAS HARS FQ Profile of Mood States HDRS WSDS MWS BWCL	<i>Global respons:</i> Alp = dia > placebo <i>Panikfrihet:</i> Alp (71%) = dia (63%) > placebo (37%) <i>SPRAS:</i> Alp = dia > placebo Ingen skillnad i biverk- ningar	Högt
Tesar 1991 [263] Tesar 1987 [262] Pollack 1993 [195]	72 62% kvinnor. Ålder i medel- tal 31 år (18–64)	6 veckor	DSM-III Agorafobi med panik (87%) eller panik- syndrom (13%)	●	1. Alprazolam 6–10 mg/d (i medeltal 5,4 ± 2,9 mg/d) (n=24) 2. Klonazepam 3–5 mg/d (i medeltal 2,5 ± 0,9 mg/d) (n=26) 3. Placebo (n=22)	Panikdagbok MSPS CGI PGI HARS SCRAS SPRAS WSDS BDI	<i>Panikfrihet:</i> Klon (50%) = alp (46%) > placebo (14%) <i>Panikattacker:</i> Klon = alp = placebo <i>CGI:</i> Klon = alp > placebo <i>PGI:</i> Klon = alp > placebo	Medelhögt

* Underhållsbehandling och utsättning rapporterade för 121 patienter från ett av centren

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

2b Studier där bensodiazepiner jämförs med aktiv kontroll.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Ravaris 1991 [204]	33 93% kvinnor. Ålder i medel- tal 34 år (18–65)	6 veckor	DSM-III Agorafobi med panik (66%) eller panik- syndrom (34%)	●	1. Alprazolam (i medeltal 5,0 ± 2,3 mg/d) (n=?) 2. Propranolol (i medeltal 182 ± 60 mg/d) (n=?)	Panic and Anxiety Attack scale MSPS SDS SPRAS PATGIS HARS SCRAS PHYGIS SCL	ITT-analys ej rapporterad. PATGIS: Alp = prop PHYGIS: Alp = prop	Lågt
Sheehan 1984 [240]	32 81% kvinnor. Ålder i medel- tal 39 år (23–63)	8 veckor	DSM-III Agorafobi med panik- attacker	○	1. Alprazolam 2–6 mg/d (i medeltal 5,4 mg/d) (n=16) 2. Ibuprofen 800–2 400 mg/d (i medeltal 2 133 mg/d) (n=16)	Panikfrekvens HARS PHYGIS PATGIS SCL BDI	HARS: Alp = ibu PHYGIS: Alp > ibu	Lågt
Holland 1999 [104]	257 Ca 65% kvinnor. Ålder i medel- tal 35 år	12 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med eller utan agorafobi	○	1. Alprazolam SR 2–6 mg/d 2. Klomipramin 50–150 mg/d	PAAS CGI	Effekt: Alp = klo Tolerabilitet: Alp > klo Utsättning: Alp < klo	Lågt
Svebak 1990 [254]	15 Ålder i medel- tal 35 år (25–44)	24 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med eller utan agorafobi	●	1. Klonazepam 1–3 mg/d (i medeltal 1,6 mg/d) (n=?) 2. Imipramin 25–75 mg/d (i medeltal 62,5 mg/d) (n=?)	Studiespecifik panik- skattning PATGIS PHYGIS HARS HDRS Psychosomatic Complaint Checklist	ITT-analys ej rapporterad. Panikattacker: Klon = imi PATGIS: Klon = imi PHYGIS: Klon = imi	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

2b Studier där bensodiazepiner jämförs med aktiv kontroll.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Holland 1999 [104]	347 Ca 63% kvinnor. Ålder i medel- tal 36 år	24 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med eller utan agorafobi	○	1. Adinazolam SR 30–90 mg 2. Klomipramin 50–150 mg	PAAS CGI	Effekt: Adi < klo Tolerabilitet: Adi > klo Utsättning: Adi < klo	Lågt
Charney 1989 [42]	57	6 veckor	DSM-III (94% med agorafobi)		1. Alprazolam 1,5–8 mg/d (i medeltal 2,7 ± 1,2 mg/d) (n=29) 2. Lorazepam 3–16 mg/d (i medeltal 6,0 ± 2,5 mg/d) (n=28)	HARS SCRAS CGI HDRS PGI SPRAS	ITT-analys ej rapporterad. Panikattacker: Alp = lor HARS: Alp = lor	Lågt
Schweizer 1990 [226] Schweizer 1988 [224]	67 60% kvinnor. Ålder i medel- tal 35 år.	6 veckor	DSM-III	●	1. Alprazolam 2–8 mg/d (i medeltal 3 mg/d) (n=?) 2. Lorazepam 4–16 mg/d (i medeltal 7 mg/d) (n=?)	Panikdagbok Studiespecifik fobi- skattning HARS SCL	ITT-analys ej rapporterad. Panikfrihet: Lor = alp	Lågt
Rynn 2003 [214]	40	Utsättnings- studie efter mångårig bensodiazepin- behandling (medeltal 26 mg diazepam- ekvivalenter) 12 veckor	DSM-III-R		1. Imipramin 2. Buspiron 3. Placebo	Andel fria från bensodiazepiner	Ingen statistisk skillnad mellan grupperna. Ca hälften fria från bensodiazepiner efter 3 och 12 månader. Låg power	Medelhögt

Tabell 3 Randomiserade behandlingsstudier med buspiron.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Pohl 1989 [192]	60	8 veckor	DSM-III Paniksyndrom eller agorafobi med panik	●	1. Buspiron 10–60 mg/d (i medeltal 29 mg/d) (n=18) 2. Imipramin 50–300 mg/d (i medeltal 140 mg/d) (n=20) 3. Placebo (n=22)	Panikdagbok HARS Studiespecifik global skattning	ITT-analys ej rapporterad. <i>Panikfrihet:</i> Bus (25%) = imi (7%) = placebo (14%) <i>Antalet panikattacker:</i> Bus = imi = placebo	Medelhögt
Robinson 1989 [209] Sheehan 1988 [244] Sheehan 1990 [245]	91 67% kvinnor. Ålder i medel- tal 33 år (18–65)	8 veckor	DSM-III Paniksyndrom	●	1. Buspiron 10–60 mg/d (i medeltal 43 mg/d) (n=34) 2. Imipramin 50–300 mg/d (i medeltal 221 mg/d) (n=28) 3. Placebo (n=29)	Panikdagbok HARS PAAS SCRAS SPRAS Studiespecifik fobi- skala SDS SCL HDRS MADRS CGI PGI	<i>Antalet panikattacker:</i> Imi = bus = placebo <i>HARS:</i> Imi = bus > placebo	Medelhögt
Sheehan 1993 [243]	92	8 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med agorafobi		1. Alprazolam (medeldos 5,2 mg) 2. Buspiron (medeldos 61 mg) 3. Placebo	Panikdagbok AAS SCRAS SPRAS HARS Phobia Scale BDI CGI-21 PGI-21 HDRS MADRS	<i>Panikfrihet:</i> Alp (58%) > bus (30%) = placebo (31%) <i>Globala mått:</i> Alp > bus = placebo	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3 fortsättning

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Cottraux 1995 [50]	77 58% kvinnor. Ålder i medel- tal 38 år (18–60)	16 veckor + 1 års uppfölj- ning	DSM-III-R Paniksyndrom med agorafobi (även patienter utan aktuella panikattacker ingick)	●	1. Buspiron 30–60 mg/d + KBT (16 sessioner) (n=37) 2. Placebo + KBT (16 sessioner) (n=40)	PPGA FQ ACS SCL HDRS BDI Therapeutic Relationship Evalua- tion Scale	<i>Panikfrihet:</i> Bus (41%) = placebo (50%) <i>Global skattning:</i> Bus = placebo Viss kortvarig förbättring av agorafobi i buspiron- gruppen. Kvarstående effekter i båda grupperna	Medelhögt

Tabell 4 Randomiserade behandlingsstudier med andra läkemedel.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Feet 1994 [74]	45 73% kvinnor. Ålder i medel- tal 33 år (18–50)	12 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med (73%) eller utan (27%) agorafobi (i medeltal 4 panik- attacker per vecka)		1. Dixyrazin 25 mg/d + klomipramin (i medeltal 126 mg/d) (n=21) 2. Placebo + klomipramin (i medeltal 130 mg/d) (n=24)	HARS	<i>Panikfrekvens:</i> Dix + klo > klo <i>HARS panik:</i> Dix + klo > klo	Medelhögt
Pande 2000 [184]	103 63% kvinnor. Ålder i medel- tal 35 år (18–66)	8 veckor	DSM-IV Paniksyndrom med eller utan agorafobi	●	1. Gabapentin 600–3 600 mg/d (n=52) 2. Placebo (n=51)	Panikdagbok P&A HARS HDRS CGI FQ	<i>PAS:</i> Gab = placebo <i>Respons:</i> Gab = placebo	Medelhögt
Benjamin 1995 [27] Levine 1997 [136]	25 57% kvinnor. Ålder i medel- tal 36 år	4 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med eller utan agorafobi	●	1. Inositol 12 g/d (n=12) 2. Placebo (n=11)	Panikdagbok FQ HDRS HARS	Resultat före "crossover": <i>Panikfrekvens:</i> Ino > placebo <i>Agorafobi:</i> Ino = placebo	Lågt
Klein 1994 [125]	71 Panikgruppen: 64% kvinnor. Ålder i medel- tal 35 år	Utsättnings- studie 7 veckor (3 veckor alprazolam- utsättning + 2 veckors upp- följning med karbamazepin + 2 veckor helt medicinfri uppföljning)	DSM-III-R Paniksyndrom (studien inkluderade 35 patienter med GAD), behand- lade i 2 månader med alprazolam (i medel- tal 4,0 mg/d)	●	1. Karbamazepin 400–800 mg/d (n=36) 2. Placebo (n=35)		Patienter med GAD har inte tagits med i nedan- stående resultat. <i>Fullföljt studien:</i> Kar (47%) > placebo (22%)	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4 fortsättning

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlings- grupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Hirschmann 2000 [94]	26 52% kvinnor. Ålder i medel- tal 42 år (18–72)	4 veckor	DSM-IV Paniksyndrom med (44%) eller utan (56%) agorafobi, refraktär vid behand- ling med antidepressiva läkemedel inkl fluoxetin	●	1. Pindolol 7,5 mg/d + fluoxetin 20 mg/d (n=13) 2. Placebo + fluoxetin 20 mg/d (n=12)	HARS HDRS PSQ NIMH Anxiety Scale CAS CGI	HARS: Pin + flu > flu CGI: Pin + flu > flu	Lågt
Palatnik 2001 [183]	21 57% kvinnor. Ålder i medel- tal 39 år (18–65)	4 veckor	DSM-IV	●	1. Inositol 18 g/d (n=11) 2. Fluvoxamin 150 mg/d (n=10)	Panikdagbok HARS HDRS FQ CGI	Panikfrihet: Ino (27%) = fluv (30%) Panikattacker: Ino > fluv HARS: Ino = fluv	Lågt

Förkortningar Tabell 5

○ = enkelblind

● = dubbelblind

> större än, < mindre än, = likvärdig

ACQ = Agoraphobic Cognitions Questionnaire

Alp = alprazolam

ASI = Anxiety Sensitivity Index

BAI = Beck Anxiety Inventory

BDI = Beck Depression Inventory

BSQ = Bodily Sensations Questionnaire

BVS = Body Vigilance Scale

CAS = Clinical Anxiety Scale

CGI = Clinical Global Impression

CPRS = Comprehensive Psychopathological Rating Scale

DACL = Depression Adjective Check List

Dia = diazepam

Dot = dotiepin

DP = dynamisk psykoterapi

Exp = exponering

Fluv = fluvoxamin

FQ = Fear Questionnaire

FSS = Fear Survey Schedule

GAS = Global Assessment of severity scale

GHQ = General Health Questionnaire

HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale

HDRS = Hamilton Depression Rating Scale

HARS = Hamilton Anxiety Rating Scale

HSC = Hopkins Symptom Checklist

Imi = imipramin

KBT = kognitiv beteendeterapi

KT = kognitiv psykoterapi

MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

MIA = Mobility Inventory for Agoraphobia

MSPS = Marks-Sheehan Phobia Scale

P&A = Panic and Agoraphobia Scale

PAAS = Phobic Anxiety and Avoidance Scale

PDSS = Panic Disorder Severity Scale

PGE = Patient Global Evaluation

SCL = Hopkins Symptom Check-List

SDS = Sheehan Disability Scale

SPRAS = Sheehan Patient Rated Anxiety Scale

SRT = Kellner and Sheffield Symptom Rating Test

STAI = Spielberger State-Trait Anxiety Inventory

TMAS = Taylor Manifest Anxiety Scale

WDI = Wakefield Self Assessment Depression Inventory

Zung = Zung Self-Rating Scale for Anxiety

Tabell 5 Randomiserade jämförelser av psykosocial och farmakologisk behandling vid paniksyndrom.

5a Fysisk träning.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlingstid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlingsgrupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Broocks 1998 [35] Bandelow 2000 [21]	46 50% kvinnor. Ålder i medeltal 33 år (18–50)	10 veckor	DSM-III-R DSM-IV ICD-10		1. Löpträning 6,5 km minst 3 gånger per vecka (n=16) 2. Klomipramin 112,5 mg/d (n=15) 3. Placebo (n=15)	HARS P&A CGI FQ BAI BDI MADRS	HARS: Träning = klo > placebo P&A: Klo > träning > placebo CGI: Klo > träning > placebo	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 5 fortsättning

5b Exponering.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlingstid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlingsgrupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Marks 1983 [145] Cohen 1984 [48]	45 80% kvinnor. Ålder i medeltal 35 år (17–59)	28 veckor (+ uppföljning efter 1 och 2 år)	DSM-III Agorafobi (97% hade haft panikattacker)	●/○	1. Handledd exponering (6 sessioner)* + imipramin 200 mg/d (n=11) 2. Handledd exponering (6 sessioner)* + placebo (n=12) 3. Avslappning (6 sessioner)* + imipramin 200 mg/d (n=11) 4. Avslappning (6 sessioner)* + placebo (n=11)	FQ HDRS WDI	ITT-analys ej rapporterad. 1 = 2 > 3 = 4 Ingen effekt av imipramin, måttlig effekt av handledd exponering, kvarstående effekt efter 1 och 2 år	Lågt
Zitrin 1983 [294] Klein 1983 [124]	218 67% kvinnor. Ålder i medeltal 36 år (21–45)	26 veckor	DSM-III Agorafobi eller paniksyndrom 77 av 218 patien- ter	●/○	1. Beteendeterapi (26 sessioner) + imipramin 150–300 mg/d (n=23) 2. Beteendeterapi (26 sessioner) + placebo (n=24) 3. Stödsamtal + imipramin 150–300 mg/d (n=30)	CGI	Patienter med enkel fobi har inte tagits med i nedanstående resultat: CGI (oberoende utvärderare): Imi + beteendeterapi = imi + ST > placebo + beteendeterapi CGI (patient): Imi + beteendeterapi = imi + ST > placebo + beteendeterapi	Medelhögt
Telch 1985 [259]	37 90% kvinnor. Ålder i medeltal 41 år	26 veckor	DSM-III Agorafobi med panikattacker		1. Imipramin + exponering (8 veckor) 2. Imipramin 3. Placebo + exponering (8 veckor)	Panikdagbok FQ BDI Zung	Ej ITT, men de 8 som föll bort jämnt fördelade 1 > 2 = 3	Medelhögt

* Samtliga patienter praktiserade även självexponering

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 5 fortsättning

5b Exponering.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlingstid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlingsgrupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Mavissakalian 1986 [147,148]	77 84% kvinnor. Ålder i medeltal 36 år	12 veckor + 2 års uppföljning	DSM-III Agorafobi med panik	●/?	1. Imipramin 25–200 mg/d* (n=?) 2. Exponering i grupp (12 sessioner) (n=?) 3. Imipramin 25–200 mg/d* + expone- ring i grupp (12 sessioner) (n=?) 4. Självhjälp (n=?)	Panikdagbok Studiespecifik global skala Marks Self- Rating Scale of Severity of Phobia FQ Zung BDI	ITT-analys ej rapporterad. 3 > 1 = 2 > 4. Vid uppföljning ingen kvarstående vinst av kombinationsbehandling, men bevarad effekt av exponering	Lågt
Cox 1988 [51]	42	12 veckor	DSM-III Agorafobi Oklart hur stor andel som också hade panik- attacker		1. Exponering i grupp + imipramin (låg konc) 2. Exponering i grupp + imipramin (hög konc)	SCL-90	Ingen skillnad mellan grupperna. 3 patienter avbröt i båda grupperna. Inga uppföljningsdata	Lågt
Marks 1993 [146]	154 81% kvinnor. Ålder i medeltal 35 år (18–65)	16 veckor behandling + nedtrappning (+ 27 veckor behandlingsfri uppföljning)	DSM-III Agorafobi med panik	○	1. Alprazolam 6–10 mg/d** + handledd exponering (7 sessioner) (n=40) 2. Placebo + handledd exponering (7 sessioner) (n=38) 3. Alprazolam 6–10 mg/d* + avslappning (7 sessioner) (n=37) 4. Placebo + avslappning (7 sessioner) (n=39)	Panikdagbok Studiespeci- fika fobiskalor Sheehan Attack and Anticipatory Anxiety Scale HARS HDRS BDI CGI SCL	<i>Minskning av antalet panik- attacker:</i> Alp+ exp = placebo + exp = alp + avslappning = placebo + avslappning <i>Panikfrihet:</i> Alp + exp = placebo + exp = alp + avslappning = placebo + avslappning <i>CGI (43 veckor):</i> Placebo + exp > alp + exp = alp + avslappning = placebo + avslappning	Högt

* Dos i medeltal 130 mg/d

** Dos för alprazolamgrupperna i medeltal 5,8 ± 1,4 mg/d

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 5 fortsättning

5b Exponering.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlingstid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlingsgrupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
de Beurs 1995 [60] van Balkom 1996 [275] de Beurs 1999 [61]	96 75% kvinnor. Ålder i medeltal 39 år (18–65)	12 veckor + 2 års uppföljning	DSM-III-R Paniksyndrom med minst medelsvår agorafobi		1. Fluvoxamin 150 mg/d + exponering (n=24) 2. Placebo + exponering (n=24) 3. KBT + exponering (12 sessioner) (n=27) 4. Exponering (12 sessioner) (n=21)	FQ MI ACQ BSQ SCL BDI DACL	<i>Agorafobi:</i> Fluv + exp > placebo + exp = KBT + exp = exp <i>Panikfrihet:</i> Fluv + exp = placebo + exp = exp > KBT + exp Vid uppföljning inte längre någon fördel av fluvoxaminkombinationen	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 5 fortsättning

5c Kognitiv beteendeterapi (KBT).

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlingstid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlingsgrupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Tyrer 1988 [268]	210 69% kvinnor. Medelålder 35 år (17–76)	6 veckor + 4 veckors utsätt- ning	DSM-III Paniksyndrom (patienter med agorafobi exklu- derades; studien inkluderade 136 patienter med generali- serat ångest- syndrom eller dystymi)	○	1. Diazepam 5–30 mg/d (i medeltal 11 mg/d) (n=28 varav 7 panik) 2. Dotiepin 25–150 mg/d (i medeltal 51 mg/d) (n=28 varav 7 panik) 3. Placebo (n=28 varav 10 panik) 4. KBT (5 sessioner à 1 timme) (n=84 varav 33 panik) 5. Självhjälp (5 sessioner à 15 minuter) (n=42 varav 17 panik)	CPRS HADS General Neurotic Syndrome Scale Life Events Schedule	Patienter med GAD eller dystymi har inte tagits med i nedanstående resultat: CPRS: Dot = KBT = självhjälp = placebo > dia HADS: Dot = KBT = självhjälp = placebo > dia	Medelhögt
Klosko 1990 [126]	69 74% kvinnor. Ålder i medeltal 37 år (18–65)	13 veckor + 2 veckors utsätt- ning	DSM-III Paniksyndrom med minst mått- lig svårighetsgrad (70% med lindrig agorafobi, 9% med svår agora- fobi)	●/○	1. KBT + exponering (15 sessioner) (n=18) 2. Alprazolam 1–10 mg/d (i medeltal 4,6 ± 1,8 mg/d) (n=17) 3. Placebo (n=18) 4. Väntelista + ev medicinering (n=16)	Panikdagbok CGI HARS HDRS	CGI: KBT > väntelista Alp > väntelista Alp > placebo Panikfrihet: KBT (72%) > placebo (22%) = väntelista (31%) KBT (72%) = Alp (47%)	Högt
Black 1993 [30] Black 1994 [32] Black 1995 [31]	75 71% kvinnor. Ålder i medeltal 37 år (18–65)	8 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med eller utan agorafobi (73% med lindrig eller måttlig ago- rafobi, 9% med svår agorafobi)		1. KBT (8 sessioner) (n=25) 2. Fluvoxamin 200–300 mg/d (n=25) 3. Placebo (n=25)	Panikattacker CAS CGI SDS MADRS	Panikattacker: Fluv = KBT > placebo Panikfrihet: Fluv (73%) = KBT (48%) Fluv > placebo (25%) KBT = placebo CAS: Fluv > KBT = placebo CGI: Fluv > KBT > placebo Låg power	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 5 fortsättning

5c Kognitiv beteendeterapi (KBT).

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlingstid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlingsgrupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Sharp 1996 [230] Sharp 1997 [231]	190 Ålder i medeltal 38 år (18–70)	12 veckor + 6 månaders uppföljning	DSM-III-R Paniksyndrom, primärvårds- patienter		1. KBT, 9 sessioner (n=43) 2. KBT + fluvoxamin 100–150 mg/d (n=38) 3. KBT + placebo (n=36) 4. Stödsamtal + fluvoxamin 100–150 mg/d (n=36) 5. Stödsamtal + placebo (n=37)	Panikdagbok HARS SRT FQ MADRS CGI GHQ SDS	<i>Panikfrihet:</i> 1 = 2 = 3 = 4 = 5 <i>HARS:</i> 1 = 2 = 3 = 4 > 5 <i>SRT:</i> 1 = 2 = 3 > 4 = 5 <i>MADRS:</i> 1 = 2 = 3 = 4 > 5 <i>FQ:</i> 1 = 2 = 4 > 3 = 5	Medelhögt
Bakker 1999b [15] Bakker 1999a [14] (patienterna i grupp 2–4 från Lecrubier 1997 [129])	131 (18–70 år)	12 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med (95%) eller utan (5%) ago- rafobi (52% med måttlig till svår agorafobi)	●/○	1. KBT (12 sessioner) (n=35) 2. Paroxetin 20–60 mg/d (n=32) 3. Klomipramin 50–150 mg/d (n=32) 4. Placebo (n=32)	Panikdagbok CGI PGE HARS MSPS MADRS SDS CGI HARS HDRS	<i>Panikfrihet:</i> Par > placebo KBT = klo = placebo <i>Minskning av panikattacker:</i> Par > placebo KBT = klo = placebo <i>Fobier:</i> Par = klo > KBT = placebo	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 5 fortsättning

5c Kognitiv beteendeterapi (KBT).

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlingstid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlingsgrupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Loerch 1999 [138]	55 75% kvinnor. Ålder i medeltal 35 år (18–65)	8 veckor (+ 6 månaders uppföljning)	DSM-III-R med agorafobi	●/○	1. KBT (9 sessioner och exponering) + moklobemid 300–600 mg/d 2. Stödsamtal (8 gånger) + moklobemid 300–600 mg/d 3. KBT (9 sessioner och exponering) + placebo 4. Stödsamtal (8 gånger) + placebo	Panikdagbok FQ MI SDS	FQ: KBT + moklo = KBT + placebo > stödsamtal + moklo = stödsamtal + placebo HARS: KBT + moklo = KBT + placebo > stödsamtal + moklo = stödsamtal + placebo Behandlingseffekter kvar- stod vid uppföljning Låg power	Medelhögt
Ataoglu 2000 [9]	40	8 veckor + 8 veckors upp- följning	DSM-III-R Panik med lindrig agorafobi		1. KBT (16 sessioner) 2. Alprazolam (max 8 mg) långsam uttrappning vecka 9–16	Panikskala HDRS HARS	Panikfrihet: KBT = alp (ca 60%)	Medelhögt
Azhar 2000 [10]	66 Ålder i medeltal 32 år (17–45)	9 veckor	DSM-IV	○	1. KBT (9 sessioner) (n=22) 2. KBT (9 sessioner) + fluvoxamin 50–200 mg/d (i medeltal 64 mg/d) (n=22) 3. Fluvoxamin 50–200 mg/d (i medeltal 154 mg/d) (n=22)	Panikattack- frekvens BAI BDI HARS HDRS	ITT-analys ej rapporterad. Antal panikattacker: KBT = KBT + fluv > fluv	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 5 fortsättning

5c Kognitiv beteendeterapi (KBT).

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlingstid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlingsgrupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Barlow 2000 [23]	312 62% kvinnor. Ålder i medeltal 36 år	3 månader + 6 månader underhålls- behandling + 6 månader upp- följning	DSM-III-R med högst lindrig agorafobi (27% dessutom egentlig depres- sion)	○	1. KBT, 11 sessioner (n=77) 2. Imipramin 200–300 mg/d (n=83) 3. KBT + imipramin 200–300 mg/d (n=65) 4. KBT + placebo (n=63) 5. Placebo (n=24)	PDSS CGI	<i>PDSS respons:</i> KBT + imi = KBT = imi > placebo <i>CGI:</i> KBT + imi = KBT = imi = placebo Efter 6 månaders under- hållsbehandling: <i>PDSS:</i> KBT + imi > KBT = imi > placebo <i>CGI:</i> KBT + imi = KBT KBT + imi > imi KBT = imi > placebo	Högt
Dannon 2004 [58]	57	12 veckor	DSM-IV Paniksyndrom med eller utan agorafobi		1. Paroxetin 40 mg 2. KBT-grupp	HADS PSQ CGI	<i>Panikfrihet:</i> Par 81% KBT 97% Inga uppföljningsdata Låg power	Medelhögt
Berger 2004 [28]	100	24 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med eller utan agorafobi		1. Paroxetin 2. Paroxetin + KBT-IPT	Panikskala CGI Sheehan	Endast patienter som deltog minst 6 veckor inkl (samma bortfall i båda grupperna). Inga sign effektskillnader. Mindre effekt om samtidig personlighetsstörning eller social fobi	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 5 fortsättning

5d Dynamisk psykoterapi.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlingstid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlingsgrupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Wiborg 1996 [285]	40 57% kvinnor. Ålder i medeltal 32 år (21–49)	9 månader (+ uppföljning vid 18 månader)	DSM-III-R Paniksyndrom med (80%) eller utan (20%) agorafobi	○	1. Klomipramin (i medeltal 113 ± 32 mg/d) + allmänläkarkontakt (12 besök) (n=20) 2. Klomipramin (i medeltal 107 ± 41 mg/d) + dynamisk psykoterapi (15 sessioner) (n=20)	Panikdagbok SCL STAI GAS CGI HARS SDS MSPS HDRS	<i>Panikfrihet:</i> Klo + dynamisk psyko- terapi (100%) > klo (75%) <i>Panikfrekvens:</i> Klo + dynamisk psyko- terapi > klo Uppföljning (18 månader): <i>Återfall:</i> Klo + dynamisk psyko- terapi (20%) > klo (75%)	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 5 fortsättning

5e KBT och avslappning.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlingstid	Diagnos	Dubbel- blind	Behandlingsgrupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Clark 1994 [46]	72 78% kvinnor. Ålder i medeltal 35 år (18–60)	3 månader (+ uppföljning vid 12 månader)	DSM-III-R Paniksyndrom utan agorafobi (19%) eller med högst medelsvår agorafobi	○	1. KT + självexponering (12 sessioner) (n=17) 2. Tillämpad avslappning + självexponering (12 sessioner) (n=17) 3. Imipramin + själv- exponering (12 besök, dos i medeltal 233 mg/d) (n=22) 4. Väntelista (n=16)	Panikdagbok Studiespecifik panikskattning BAI HARS FQ ACQ BSQ BSIQ BDI	ITT-analys ej rapporterad. <i>Panik/ångestsymtom</i> (3 månader): KT = avslappning = imi > väntelista Uppföljning: <i>Panik/ångestsymtom</i> (6 månader): KT = imi > avslappning	Lågt
Carlbring 2003 [39]	22		DSM-IV		1. Internetbaserad KBT 2. Internetbaserad till- lämpad avslappning	Panikdagbok Stort antal självskatt- ningar	Pilotstudie – låg power Inga signifikanta skillnader – måttliga effektstorlekar	Lågt
Sharp 2004 [233]	97 Kön ej redo- visat. Ålder i medeltal 38 år	3 månader + 3 månaders uppföljning	DSM-IV Paniksyndrom med eller utan agorafobi		1. KBT-individ 2. KBT-grupp 3. Väntelista	HARS MADRS SRT FQ-AG Panikdagbok	1 ≥ 2 > 3 globalt 1 > 2 = 3 panikfrihet	Medelhögt

Förkortningar Tabell 6

○ = enkelblind

● = dubbelblind

> större än, < mindre än, = likvärdig

ACQ = Agoraphobic Cognitions Questionnaire

API = Acute Panic Inventory

ASI = Anxiety Sensitivity Index

BAI = Beck Anxiety Inventory

BDI = Beck Depression Inventory

BSQ = Bodily Sensations Questionnaire

BSI = Brief Symptom Inventory

BSIQ = Bodily Sensations Interpretation Questionnaire

BWCL = Benzodiazepine Withdrawal Checklist

CGI = Clinical Global Impression

CSAQ = Cognitive-Somatic Anxiety Questionnaire

CSQ = Client Satisfaction Questionnaire

Exp = exponering

FBSQ = Fear of Bodily Sensations Questionnaire

FQ = Fear Questionnaire

GAD = generaliserat ångestsyndrom

HARS = Hamilton Anxiety Rating Scale

HDRS = Hamilton Depression Rating Scale

KBT = kognitiv beteendeterapi

KT = kognitiv psykoterapi

LES = Life Experiences Survey

MIA = Mobility Inventory for agoraphobia

PAAS = Phobic Anxiety and Avoidance Scale

PACQ = Panic Attack Cognitions Questionnaire

PAI = Panic Appraisal Inventory

PASQ = Panic Attack Symptoms Questionnaire

PBQ = Panic Belief Questionnaire

PDSS = Panic Disorder Symptom Severity Interview

PGI = Patient Global Improvement

SADS = Social Anxiety and Distress Scale

SAS = Social Adjustment Scale

SCL = Hopkins Symptom Check-List

SDS = Sheehan Disability Scale

SESA = Self-Efficacy Scales for Agoraphobia

SFQ = Situational Fear Questionnaire

SPRAS = Sheehan Patient Rated Anxiety Scale

SSS = Subjective Symptom Scale

STAI = State-Trait Anxiety Inventory

VAS = Visual Analogue Scale

Zung = Zung Self-Rating Scale for Anxiety

Tabell 6 Randomiserade jämförelser av psykosocial behandling och kontrollbehandlingar.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Blind bedömning	Behandlingsgrupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Öst 1988 [295]	18 78% kvinnor. Ålder i medeltal 37 år (22–58)	14 veckor (+ uppföljning 6–29 månader)	DSM-III Paniksyndrom (studien inkluderade 4 patienter med GAD)	○	1. Tillämpad avslappning (14 sessioner) (n=7) 2. Sedvanlig avslappning (14 sessioner) (n=7)	Panikdagbok HARS HDRS STAI Zung BDI	Patienter med GAD har inte tagits med i nedanstående resultat. <i>Panikfrihet:</i> Tillämpad avslappning (100%) = sedvanlig avslappning (71%) <i>Panikattacker:</i> Tillämpad avslappning > sedvanlig avslappning	Lågt
de Ruiter 1989 [63]	49 60% kvinnor. Ålder i medeltal 34 år (22–60)	?	DSM-III-R Paniksyndrom med agorafobi, med positivt hyperventila- tionstest		1. Avslappning och andningsövningar (8 sessioner) (n=17) 2. Handledd exponering (8 sessioner) + själv- exponering (n=17) 3. Avslappning och andningsövningar + handledd exponering (4 + 4 sessioner) + själv- exponering (n=15)	Panikdagbok Wolpe Lang Fear Survey Schedule PAAS FBSQ SCL	ITT-analys ej rapporterad. <i>Panikfrekvens:</i> Avslappning = exponering = avslappning + exponering	Lågt
Craske 1989 [56]	39 79% kvinnor. Ålder i medeltal 35 år (18–60)	13 veckor (+ 6 månader uppföljning)	DSM-III-R Paniksyndrom med mått- lig eller svår agorafobi		1. Exponering med uppmärksamheten fokuserad på egna kroppskänningar (11 gruppssessioner) (n=20) 2. Exponering med distraktion från egna kroppskänningar (11 gruppssessioner) (n=19)	Panikdagbok HARS FQ SSS MIA ASI	ITT-analys ej rapporterad. <i>Respons:</i> Exponering 1 (25%) = exponering 2 (54%) Låg power	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 6 fortsättning

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Blind bedömning	Behandlingsgrupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Swinson 1995 [255]	42 88% kvinnor. Ålder i medeltal 40 år	10 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med agorafobi (76% använde bensodiazepiner under studien)		1. Exponeringsprogram per telefon (8 sessioner à 60 minuter) + skriftlig information (n=20) 2. Väntelista (n=22)	FQ STAI ASI BDI SCL	Agorafobi: Exponering > väntelista	Medelhögt
Ito 1996 [107]	26 77% kvinnor. Ålder i medeltal 37 år (18–65)	10 veckor (+ uppföljning vid 6 månader)	DSM-III-R Paniksyndrom med agorafobi (i medeltal 4 panikattacker per vecka)	○	1. Handledd exponering för yttre och inre upp- levelser (7 sessioner) + själlexponering (n=12) 2. Handledd exponering för yttre situationer (7 sessioner) + själv- exponering (n=14)	Panikdagbok Fobi- skattning FQ ACQ BSQ HARS BDI Funktions- skattning	Panikfrihet: Kombinerad exponering = exponering för yttre situationer. Fobiskattning: Kombinerad exponering = exponering för yttre situationer	Lågt
Teusch 1997 [265]	40 60% kvinnor. Medelålder 33 år	10 veckor + uppföljning efter 3, 6 och 12 månader	DSM-III-R Paniksyndrom Slutenvård Tidigare ej sva- rat på farmaka		1. Klientcentrerad terapi 2. Klientcentrerad terapi + exponering	SCID FSS HARS HDRS	Klientcentrerad terapi = klientcentrerad terapi + exponering	Medelhögt
Hecker 1998 [90]	18	4 veckor (+ 4 + 4 veckor, överkorsnings- design)	DSM-III-R Paniksyndrom		1. Exponering 2. Kognitiv terapi	Panikdagbok FQ ACQ BSQ AQ39 STAI BDI	God effekt av båda alternati- ven. Obetydligt ökad effekt av andra behandlingsalter- nativet	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 6 fortsättning

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Blind bedömning	Behandlingsgrupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Ito 2001 [107]	80 64% kvinnor. Ålder i medeltal 37 år (18–65)	10 veckor (+ uppfölj- ning vid 6, 9, 14 månader)	DSM-IV Paniksyndrom med agorafobi	○	1. Exponering för yttre situationer (7 sessioner) (n=21) 2. Exponering för egna kroppsupplevelser (7 sessioner) (n=20) 3. Exponering för yttre situationer och egna kroppsupplevelser (7 sessioner) (n=21) 4. Väntelista (n=18)	Fobi- skattning FQ ACQ BDI HARS CGI	HARS: Alla exponeringsgrupper > väntelista Fobiskattning: Alla exponeringsgrupper > väntelista Väntelistekontroll dålig lösning	Lågt
Arntz 2002 [6]	69	12 veckor + uppföljning efter 6 månader	DSM-III-R Paniksyndrom med obetydlig agorafobi		1. Exponering 2. KT	Panikdagbok FQ STAI	Panikfrihet: Exp = KT 75–90% panikfria även vid uppföljning	Medelhögt
Marchione 1987 [142]	19 Enbart kvinnor. Ålder i medeltal 38 år	116 veckor	DSM-III Agorafobi med panikattacker		1. KT + exponering (grupp) 2. Progressiv avslappn + exponering (grupp) 3. Exponering (grupp)	GAS PAAS FSS FQ TMAS PS BDI HSC	Ej ITT-analys 1 = 2 ≥ 3 Låg Power Ingen uppföljning	Lågt
Gould 1993 [86]	33 65% kvinnor. Ålder i medeltal 36 år (19–59)	4 veckor	Paniksyndrom med (94%) eller utan (6%) agorafobi. (i medeltal 2,2 panik- attacker per vecka)		1. KBT (8 sessioner à 60 minuter) (n=9) 2. Självhjälp med skrift- ligt material (n=12) 3. Väntelista (n=12)	Panikdagbok PACQ PASQ MIA ASI BDI	ITT-analys ej rapporterad. Panikfrekvens: Självhjälp > KBT = väntelista	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 6 fortsättning

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Blind bedömning	Behandlingsgrupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Otto 1993 [182]	33 67% kvinnor. Ålder i medeltal 38 år (27–55)	10 veckor Utsättnings- studie	Paniksyndrom, behandling med klonazepam. Alprazolam i minst 6 månader		1. KBT i grupp (10 sessioner) + utsättning (n=17) 2. Utsättning (n=16)	Panikdagbok BAI BWCL	Slutförd utsättning av bensodiazepin: KBT (76%) > enbart utsättning (25%)	Högt
Telch 1993 [260] Telch 1995 [261]	156 68% kvinnor. Ålder i medeltal 35 år (18–65)	8 veckor (+ uppföljning vid 6 månader)	DSM-III-R Paniksyndrom med eller utan agorafobi		1. KBT i grupp (12 sessioner à 90 minuter) (n=126) 2. Väntelista (n=30)	Panikdagbok SPRAS FQ BDI ASI	Panikfria: KBT (85%) > väntelista (30%) Panikfrekvens: KBT > väntelista SPRAS: KBT > väntelista Olika patientantal i referenserna 260 och 261	Medelhögt
Côté 1994 [49]	21	17 veckor (6 och 12 månaders uppföljning)	DSM-III-R		1. KBT – terapeutledd 2. KBT– begränsad terapeutinsats			Lågt
Lidren 1994 [137]	36	8 veckor + 3 och 6 månaders uppföljning	DSM-III-R		1. Biblioterapi (KBT) 2. KBT-grupp 3. Väntelista	Panikdagbok	1 = 2 > 3 Bevarad förbättring vid uppföljning Ej blinda skattare	Lågt
Shear 1994 [237]	65 80% kvinnor. Ålder i medeltal 35 år	3 månader + 6 månaders uppföljning	DSM-III-R Paniksyndrom (61 med måttlig till svår agora- fobi)	●	1. KBT inkl exponering + psykoedukation (15 sessioner) (n=37) 2. Stödsamtal + psyko- edukation (15 sessioner) (n=29)	FQ Mobility Inventory BDI SCL SDS HARS HDRS STAI ASI BSQ ACQ	Panikfrihet: KBT = stödsamtal Förväntansångest: KBT = stödsamtal Agorafobi: KBT = stödsamtal Ångest: KBT = stödsamtal Depression: KBT = stödsamtal Resultaten vid 6 månaders uppföljning var identiska	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 6 fortsättning

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Blind bedömning	Behandlingsgrupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Spiegel 1994 [250]	21 81% kvinnor.	12 veckor (+ 6 månaders uppföljning) Utsättnings- studie	DSM-III-R Paniksyndrom med agorafobi, behandling med alprazolam (i medeltal 2,2 mg/d)	○	1. KBT (12 sessioner) + utsättning (n=11) 2. Utsättning (n=10)	Symtom- dagbok	Slutförd utsättning av bensodiazepin: KBT (82%) = enbart utsättning (80%) Uppföljning (6 månader): Benzodiazepinfria: KBT (82%) > enbart utsätt- ning (40%)	Medelhögt
Craske 1995 [54]	30 67% kvinnor. Ålder i medeltal 36 år (21–57)	4 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med (67%) eller utan (33%) agorafobi		1. KBT inkl exponering (4 sessioner à 60–90 minuter) (n=16) 2. Stödsamtal (4 sessioner à 60–90 minuter) (n=14)	Panikdagbok ASI FQ Four Dimensional Anxiety SSS	Panikfrihet: KBT (53%) = stödsamtal (21%) Respons (panik): KBT > stödsamtal Låg power	Medelhögt
Gould 1995 [85]	30	4 veckor + 8 veckor upp- följning	DSM-III-R Paniksyndrom med eller utan agorafobi		1. KBT-broschyr + informationsvideo + avslappningsband 2. Väntelista ca 45% på medicin	Panikdagbok PASQ PACQ MIA	1 > 2 Nästan inga panikattacker i exponeringsgrupp. Stor symtomminskning. 3 patienter avbröt i grupp 1 och 2 i grupp 2	Medelhögt
Hecker 1996 [91]	16	12 veckor + 6 månaders uppföljning	DSM-III-R Paniksyndrom		1. Terapeutledd KBT (12 sessioner) 2. Självstyrd KBT med terapeutstöd (3 terapeutsessioner)	Panikdagbok STAI FQ BDI ADI	God effekt, även vid uppfölj- ning, utan statistisk skillnad mellan grupperna. Låg power påvisade skillnader	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 6 fortsättning

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Blind bedömning	Behandlingsgrupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Craske 1997 [55]	50 53% kvinnor. Ålder i medeltal 34 år (22–48)	12 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med eller utan agorafobi		1. KBT i grupp med panikinduktion (12 sessioner à 90–120 minuter) + själv- exponering (n=27) 2. KBT i grupp med andningsövningar (12 sessioner à 90–120 minuter) + själv- exponering (n=23)	Panikdagbok HARS HDRS ASI MIA SFQ SCL SSS	ITT-analys ej rapporterad: <i>Panikfria:</i> KBT + induktion (51%) > KBT + andningsövning (26%) <i>Panikfrekvens:</i> KBT + induktion > KBT + andningsövning <i>Agorafobi:</i> KBT + induktion = KBT + andningsövning	Lågt
Newman 1997 [174]	20 83% kvinnor. Ålder i medeltal 38 år (25–62)	12 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med eller utan agorafobi		1. KBT (4 sessioner) + fickdator med behand- lingsmjukvara (n=10) 2. KBT (12 sessioner à 60 minuter) (n=10)	Datoriserad panikdagbok FQ MIA ACQ BSQ	ITT-analys ej rapporterad. <i>Panikfria:</i> KBT 12 (67%) = KBT 4 + dator (67%) <i>Respons:</i> KBT 12 (46%) > KBT 4 + dator (35%) Låg power – pilotstudie	Lågt
Schmidt 1997a [219]	37 54% kvinnor. Ålder i medeltal 32 år	12 veckor	DSM-IV Paniksyndrom med eller utan agorafobi		1. KBT i grupp (12 sessioner) (n=25) 2. Väntelista (n=12)	Panikdagbok SPRAS FQ BDI SDS	<i>Panikfrihet:</i> KBT (85%) > väntelista (11%) <i>Panikfrekvens:</i> KBT > väntelista <i>Agorafobi:</i> KBT > väntelista	Medelhögt
Bowen 2000 [34]	231 36% kvinnor Ålder i medeltal 33 år	4 veckor (upp- följning vid 3, 6, 12 månader)	DSM-III-R Paniksyndrom (med eller utan agorafobi) och alkoholism		1. KBT i grupp (6 sessioner à 120 minuter) + standardbehandling (n=146) 2. Standardbehandling (n=85)	Fear of Negative Evaluation SADS BDI FQ Alkohol- konsumtion	<i>FQ:</i> KBT = standardbehandling <i>Nykterhet:</i> KBT = standardbehandling	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 6 fortsättning

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Blind bedömning	Behandlingsgrupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Schmidt 2000 [222] Schmidt 1997b [220]	77 67% kvinnor. Ålder i medeltal 36 år	12 veckor	DSM-IV Paniksyndrom med eller utan agorafobi		1. KBT i grupp med andningsövningar (12 sessioner) (n=21) 2. KBT i grupp utan andningsövningar (12 sessioner) (n=32) 3. Väntelista (n=24)	Panikdagbok SPRAS FQ ASI PAI MIA BDI SDS CGI API	Panikfrekvens: KBT 1 = KBT 2 > väntelista Agorafobi: KBT 1 = KBT 2 > väntelista	Medelhögt
Sharp 2000 [232]	104 Ålder i medeltal 38 år	12 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom		1. KBT inkl skrift- lig information och exponering med normal terapeutkontakt (8 sessioner à 45 minuter) (n=36) 2. KBT inkl skriftlig information och expo- nering med minimerad terapeutkontakt (6 sessioner à 10–30 minuter) (n=31) 3. Enbart skriftlig infor- mation (n=35)	CGI PGI SDS	ITT-analys ej rapporterad. 91 patienter fullföljde. CGI: Normal KBT > biblioterapi PGI: Normal KBT > biblioterapi Minimal KBT > biblioterapi SDS: Normal KBT > biblioterapi Ingen långtidsuppföljning	Medelhögt
Craske 2003 [53]	68	16 veckor + 6 månaders uppföljning	DSM-IV Paniksyndrom		1. KBT (panic control) 2. KBT + exponering	ADIS- IV	Ej ITT. 1 = 2 för panikattacker, men tendens till större effekt av exponering på agorafobi	Medelhögt
Kenardy 2003 [121]	186	12 veckor + 6 månaders uppföljning	DSM-IV Paniksyndrom		1. KBT (12 sessioner) 2. KBT-kort (6 sessioner) 3. KBT-kort + dator- stöd 4. Väntelista	Panikdagbok FQ MI BSQ ACQ STAI-T BDI SF-36	1 > 2 = 3 > 4. Vid uppföljning 1 = 2 = 3 > 4. Mindre lämpligt med vänte- listekontroll	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 6 fortsättning

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Blind bedömning	Behandlingsgrupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Hecker 2004 [92]	48	7 veckor + 3 och 6 månaders uppföljning	DSM-IV		1. Biblioterapi (KBT) + telefonstöd 2. Biblioterapi + KBT- grupp (4 sessioner)	Panikdagbok PASQ PACQ ASI MI FQ BDI STAI	1 > 2 efter behandling. 1 = 2 vid uppföljning. Beräknat på 28 completers (9 föll bort före behandlings- start. 8 i grupp KBT och 3 i telefonstödsgrupperna avbröt)	Lågt
Beck 1992 [25]	33 (18–65)	8 veckor	DSM-III Paniksyndrom (82%) eller agorafobi med panik (18%)		1. KT (8 sessioner) (n=17) 2. Stödsamtal (8 sessioner à 30 minuter) (n=16)	Panikdagbok BDI BAI Specific Fear Inventory	<i>Panikfrihet:</i> KT (71%) > stödsamtal (25%) <i>Panikfrekvens:</i> KT > stödsamtal <i>BAI:</i> KT > stödsamtal	Medelhögt
Brown 1997 [36]	48 Ålder i medeltal 33 år (19–56)	12–18 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med (75%) eller utan (25%) agorafobi		1. KT med panik- induktion och -tolkning (12–18 sessioner) (n=?) 2. KT utan panik- induktion och -tolkning (12–18 sessioner) (n=?)	Panikdagbok HARS HDRS BAI BDI ACQ PBQ	ITT-analys ej rapporterad. <i>Panikfrihet:</i> KT med induktion = KT utan induktion <i>Panikfrekvens:</i> KT med induktion = KT utan induktion	Lågt
Clark 1999 [47]	43 62% kvinnor. Ålder i medeltal 34 år	3 månader (+ uppföljning efter 3 och 12 månader)	DSM-III-R Paniksyndrom utan agorafobi (15%) eller med högst medelsvår agorafobi (85%)	○	1. KT (12 sessioner à 60 minuter) (n=15) 2. Kort KT + själv- studier (5 sessioner) (n=14) 3. Väntelista (n=14)	Panikdagbok Studie- specifik panik- skattning BAI HARS FQ ACQ BSQ BSIQ BDI	<i>Panikfrihet:</i> KT 12 (73%) = KT 5 (71%) > väntelista (8%) <i>Panikfrekvens:</i> KT 12 = KT 5 > väntelista <i>Agorafobi:</i> KT 12 = KT 5 > väntelista	Högt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 6 fortsättning

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Blind bedömning	Behandlingsgrupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Klein 2001 [122]	22	3 veckor	DSM-IV		1. Datorbaserad KT (under 1 vecka) 2. Psykologisk placebo (självmonitorering)	Panikdagbok SEQ BVS	1 > 2 Inga uppföljningsdata. Intressant pilotstudie	Lågt
Arntz 2002 [6]	69	12 veckor + uppföljning efter 6 månader	DSM-III-R Paniksyndrom med obetydlig agorafobi		1. Exponering 2. KT	Panikdagbok FQ Spielberg	<i>Panikfrihet:</i> Exp = KT 75–90% panikfria även vid uppföljning	Medelhögt
Feske 1997 [75]	42 77% kvinnor. Ålder i medeltal 35 år (20–54)	5 veckor (+ 2 veckors uppföljning)	DSM-III-R Paniksyndrom med (95%) eller utan (5%) agorafobi (<1,5 mg/d alprazolam- ekvivalenter)		1. EMDR (6 sessioner à 90 minuter) (n=15) 2. Ögonfixering och exponering (6 sessioner à 90 minuter) (n=15) 3. Väntelista (n=12)	Panikdagbok ACQ BSQ MIA BAI PAI BDI BSI SAS	<i>Panikfrekvens:</i> EMDR > väntelista EMDR = ögonfixering <i>Ångestsymtom:</i> EMDR > väntelista EMDR > ögonfixering	Medelhögt
Goldstein 2000 [84]	45 80% kvinnor. Ålder i medeltal 38 år (22–63)	4 veckor (+ 1 månads uppföljning)	DSM-IV Paniksyndrom med agora- fobi (minst medelsvår agorafobi)		1. EMDR (6 sessioner à 90 minuter) (n=19) 2. Psykologisk placebo (progressiv avslappning + fria associationer, 6 sessioner à 90 minuter) (n=13) 3. Väntelista (n=13)	Panikdagbok ACQ BSQ BSIQ PAI MIA BDI BAI BSI PDSS	<i>Panikfrekvens:</i> EMDR = väntelista EMDR = psykologisk placebo <i>Ångestsymtom:</i> EMDR > väntelista EMDR = psykologisk placebo	Högt
Michelson 1985 [166] Michelson 1986 [164] Schwartz 1987 [223]	39	12 veckor + 3 månaders uppföljning	DSM-III Agorafobi med panikattacker		1. Paradoxal interven- tion (KT-variant) (12 x 2 timmar) 2. Exponering (12 x 2 timmar) 3. Progressiv avslapp- ning (12 x 2 timmar)	GAS PAAS FSS FQ TMAS PS BDI HSC	Ej ITT-analys 2 > 1 = 3 <i>Vid uppföljning:</i> 2 > 1 = 3 Låg power	Lågt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 6 fortsättning

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Blind bedömning	Behandlingsgrupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Barlow 1989 [22] Craske 1991 [52]	71 77% kvinnor. Ålder i medeltal 35 år (18–65)	15 veckor (+ uppföljning vid 6 och 24 månader)	DSM-III-R Paniksyndrom utan agorafobi eller med lindrig agorafobi	○	1. KBT (15 sessioner) (n=16) 2. Progressiv avslapp- ning (15 sessioner) (n=15) 3. KBT + progressiv avslappning (15 sessioner) (n=24) 4. Väntelista (n=16)	Panikdagbok HARS HDRS STAI CSAQ FQ BDI Psycho- somatic Rating Scale SSS LES	ITT-analys ej rapporterad. Valida resultat svåra att utläsa pga bortfall av patien- ter och saknade data, men samtliga behandlingsgrupper erhöll större global skattning och större HARS än vänte- listgruppen	Lågt
Öst 1993 [298]	45 67% kvinnor Ålder medeltal 37 år (23–56)	12 veckor (+ uppföljning vid 1 år)	DSM-III-R Paniksyndrom med agorafobi	○	1. Handledd expone- ring (12 sessioner à 60 minuter) + själv- exponering (n=15) 2. KBT (12 sessioner à 60 minuter) + själv- exponering (n=15) 3. Tillämpad avslapp- ning (12 sessioner à 60 minuter) + själv- exponering (n=15)	Agora- phobia Scale FQ MIA ACQ BSQ HARS STAI HDRS BDI	ITT-analys ej rapporterad. <i>Agorafobi:</i> Exponering = KBT = tillämpad avslappning Låg power	Medelhögt
Öst 1995 [297]	38 68% kvinnor Ålder i medeltal 36 år (23–45)	12 veckor (+ 1 års uppfölj- ning)	DSM-III-R Paniksyndrom utan agorafobi (78%) eller med lindrig agorafobi (22%)		1. Tillämpad avslappning (12 sessioner) (n=19) 2. KBT (12 sessioner) (n=19)	Panikdagbok HARS HDRS BAI STAI Zung BDI BSQ ACQ	<i>Panikfrihet:</i> Tillämpad avslappning (58%) = KBT (74%) <i>Panikattacker:</i> Tillämpad avslappning = KBT Låg power	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 6 fortsättning

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Blind bedömning	Behandlingsgrupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Michelson 1996 [165] Murphy 1998 [171]	89 82% kvinnor. Ålder i medeltal 37 år (18–65)	13 veckor (+ uppföljning efter 3 månader och 12 måna- der)	DSM-III Agorafobi med panik		1. KBT (16 sessioner à 90 minuter) + handledd exponering + självexpo- nering (n=30) 2. Progressiv avslapp- ning (16 sessioner à 90 minuter) + handledd exponering + självexpo- nering (n=32) 3. Handledd exponering (16 sessioner) + själv- exponering (n=27)	Panikdagbok GAS PAAS BDI Dyadic Adjustment Scale SSS MIA BSQ	<i>Panikfrihet:</i> KBT + exponering (68%) = avslappning + exponering (65%) = exponering (69%) <i>Panikfrekvens:</i> KBT + exponering = exponering > avslappning + exponering <i>Agorafobi:</i> KBT + exponering > exponering = avslappning + exponering <i>Global skattning:</i> KBT + exponering = avslappning + exponering = exponering	Medelhögt
Williams 1996 [286]	48 87% kvinnor. Ålder i medeltal 38 år (17–76)	8 veckor (+ uppföljning vid 6 veckor och 1–2 år)	DSM-III-R Paniksyndrom med (92%) eller utan (8%) agorafobi (i medeltal 4,5 panikattack- er per vecka)		1. KBT (8 sessioner à 60 minuter) (n=13) 2. KT (8 sessioner à 60 minuter) (n=14) 3. Handledd exponering ("guided mastery") (8 sessioner à 60 minuter) + själv- exponering (n=12) 4. Väntelista (n=9)	Panikdagbok SESA FQ ACQ BSQ BDI	<i>Panikfria:</i> KBT (69%) = KT (57%) = exponering (58%) > vänte- lista (11%) <i>Panikfrekvens:</i> Alla behandlingsgrupper > väntelista <i>Agorafobi:</i> Exponering > KT Alla behandlingsgrupper > väntelista Låg power	Medelhögt
Arntz 1996 [7]	36 39% kvinnor. Ålder i medeltal 34 år (21–52)	12 veckor (+ uppföljning vid 4 veckor och 6 månader)	DSM-III-R Paniksyndrom utan eller med lindrig agorafobi		1. Tillämpad avslappning (12 sessioner à 60 minuter) (n=?) 2. KT (12 sessioner à 60 minuter) (n=?)	Panikdagbok FQ STAI Depressive Symptoms Inventory SCL	<i>Panikfrihet:</i> KT (78%) > tillämpad avslappning (50%) <i>Panikfrekvens:</i> KT > tillämpad avslappning	Medelhögt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 6 fortsättning

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Blind bedömning	Behandlingsgrupper	Effektmått	Effekt (statistisk signifikans i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Beck 1994 [26]	64	10 veckor	DSM-III-R Paniksyndrom med högst medelsvår agorafobi		1. KT i grupp (utan exponering, 10 sessioner) (n=22) 2. Progressiv avslapp- ning i grupp (utan expo- nering, 10 sessioner) (n=20) 3. Kontrollgrupp (telefonkontakt en gång per vecka) (n=22)	ASI Global skattning HARS HDRS FQ SCL STAI	ITT-analys ej rapporterad. <i>Panikfrihet:</i> KT (50%) = avslappning (45%) = kontroll (36%) <i>Panikfrekvens:</i> KT = avslappning > kontroll <i>Global skattning:</i> KT = avslappning > kontroll	Medelhögt
Bouchard 1996 [33]	32 86% kvinnor. Ålder i medeltal 39 år	15 veckor (+ uppföljning vid 6 månader)	DSM-III-R Paniksyndrom med agorafobi		1. KT utan självexpo- nering (15 sessioner à 90 minuter) 2. Handledd exponering (15 sessioner à 90 minuter) + själv- exponering	Panikdagbok ACQ BSQ MIA Self-Efficacy to Control a Panic Attack Scale STAI BDI SDS	ITT-analys ej rapporterad. <i>Panikfria:</i> KT (64%) = exponering (64%) <i>Panikfrekvens:</i> KT = exponering	Lågt
Hoffart 1995 [97] Hoffart 1995 [98] Hoffart 1997 [101] Hoffart 1998 [99]	52 67% kvinnor. Ålder i medeltal 40 år (20–65)	4 veckor (på sjukhus) + uppföljning efter 1 år	DSM-III-R Paniksyndrom med medelsvår till svår agora- fobi		1. KT med självexponering (n=26) 2. Handledd exponering med självexponering ("Guided mastery") (n=26)	Panikdagbok Phobic Avoidance Rating Scale BSQ ACQ MIA SESA STAI BDI	<i>Respons:</i> KT (50%) = exponering (31%) <i>Funktionsförmåga:</i> KT > exponering Förstärkt fördel av KT efter 1 år	Medelhögt
McNamee 1989 [159]	23 88% kvinnor. Ålder i medeltal 45 år (29–60)	12 veckor (+ uppföljning vid 32 veckor)	DSM-III Agorafobi med panik		1. Exponering med skriftligt informations- material + telefon- kontakt (10 telefonsam- tal à 12 minuter) (n=13) 2. Progressiv avslapp- ning + telefonkontakt (10 telefonsamtal à 12 minuter) (n=10)	Panikdagbok Studie- specifik fobi- skattning FQ BDI	ITT-analys ej rapporterad. <i>Global skattning:</i> Exponering > avslappning <i>Fobier:</i> Exponering > avslappning	Lågt

Tabell 7 Randomiserade studier av vårdorganisation.

Författare År, referens	Antal patienter Ålder	Behandlings- tid	Diagnos	Blind bedömning	Behandlingsgrupper	Effektmått	Resultat (i slutet av studien, ITT)	Bevisvärde
Roy-Byrne 2001 [212] Katon 2002 [115] Roy-Byrne 2003 [213]	115 57% kvinnor. Ålder i medeltal 41 år (18–65)	3 månader (uppföljning 12 månader)	DSM-IV (39% med agorafobi)	○	1. Sambehandling (primärvård + 2 psyki- aterbesök + paroxetin 10–40 mg/d + informa- tionsmaterial) (n=57) 2. Standardbehand- ling (primärvård + ev remiss till specialist) (n=58)	PDSS ASI FQ CES-D SF-36 NEO CIRS	Adekvat medicinering (3 månader): Sambehandling > standard Adekvat medicinering (12 månader): Sambehandling = standard Ångest (ASI, 3 och 12 månader): Sambehandling > standard Depression (CES-D, 3 och 12 månader): Sambehandling > standard	Högt
Wulsin 2002 [291]	50 70% kvinnor. Ålder i medeltal 43 år (>18 år)	1 session (uppföljning 3 månader)	DSM-IV Patienter med bröstsmärta som uppsökt akutintag på sjukhus		1. Psykoedukation + paroxetin 20 mg/d + remiss till uppföljning av husläkare (n=25) 2. Standardbehandling (n=25)	Inledd medicinering Medicine- ringsföljsam- het PDSS	<i>Inledd medicinering:</i> Intervention > standard. <i>Medicinering (3 månader):</i> Intervention (36%) > standard (8%) <i>PDSS (3 månader):</i> Intervention = standard	Medelhögt

○ = enkelblind

● = dubbelblind

ASI = Anxiety Sensitivity Inventory

CES-D = Center for Epidemiological Studies Depression Scale

CIRS = Cumulative Illness Rating Scale

FQ = Fear Questionnaire

NEO = Neuroticism, Extroversion, Openness Inventory Scale

PDSS = Panic Disorder Severity Scale

SF-36 = Short Form Health Survey

Tabell 8 Exkluderade studier.

Författare År, referens	Orsak till exklusion
Baker 2003 [11]	Redovisar inga data om effekt på panikattacker utan mest fysiologiska data.
Shear 2001 [234]	Rapporten omfattar såväl randomiserade som icke-randomiserade patienter.
Teusch 2001 [264]	Rapporten omfattar såväl randomiserade som icke-randomiserade patienter.
Wright 2000 [290]	Alla patienter fyllde inte DSM-IV-kriterierna för paniksyndrom.
Oswald 1999 [181]	Studien inkluderade patienter med generaliserat ångestsyndrom.
Sasson 1999 [217]	Överkorsningsstudie med risk för överförd effekt.
Burke 1997 [37]	Studien inkluderade patienter med agorafobi utan panik (16 av 39 patienter).
Fava 1997 [73]	Överkorsningsstudie med risk för överförd effekt.
van Dyck 1997 [277]	Överkorsningsstudie med risk för överförd effekt. ITT-analys saknas.
Wardle 1994 [267]	Enbart agorafobi.
van den Hout 1994 [276]	Studien var uppenbarligen inte randomiserad.
Keijsers 1994 [118]	Inte randomiserad.

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 8 fortsättning

Författare År, referens	Orsak till exklusion
Margraf 1993 [143]	Studien var eventuellt inte randomiserad.
Al-Kubaisy 1992 [2]	Studien inkluderade patienter med social fobi och enkla fobier.
Emmelkamp 1992 [69]	Patienter med agorafobi, men inte panik.
Swinson 1992 [256]	Studien inkluderade patienter med panikattacker utan paniksyndrom.
Gournay 1991 [87]	Agorafobi utan panikattacker.
Salkovskis 1991 [215]	Fallrapport med 5 patienter.
Hoffart 1990 [102]	Ej randomiserad, agorafobi men inte panik. En av få studier med psyko-dynamisk jämförelsegrupp.
Hibbert 1989 [93]	Studien inkluderade patienter med generaliserat ångestsyndrom.
Pyke 1989 [201]	Överkorsningsstudie med risk för överförd effekt.
Southworth 1988 [249]	Enbart agorafobi.
den Boer 1987 [67]	Studien inkluderade patienter med tvångssyndrom och generaliserat ångestsyndrom.
Charney 1986 [43]	Studien var inte randomiserad.

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 8 fortsättning

Författare År, referens	Orsak till exklusion
Dunner 1986 [68] Roy-Byrne 1989 [211]	Studien inkluderade patienter med generaliserat ångestsyndrom.
Rizley 1986 [208]	Studien inkluderade patienter med agorafobi utan panik.
Noyes, Jr 1984 [176] Ghoneim 1984 [80]	Studien inkluderade patienter med agorafobi utan panik och generaliserat ångestsyndrom.
Öst 1984 [296]	Studien inkluderade agorafoba patienter, oklart huruvida de uppfyllde kriterierna för paniksyndrom.
Lee 1983 [131]	Enbart agorafobi, eventuella panikattacker inte studerade.
Mavissakalian 1983 [149]	Enbart agorafobi.
Chouinard 1982 [44]	Studien inkluderade patienter med generaliserat ångestsyndrom (30 av 50 patienter).
Taylor 1982 [258]	Överkorsningsstudie med risk för överförd effekt. ITT-analys saknas.
Sinnott 1981 [248]	Enbart agorafobi.
Foa 1980 [77]	Agorafobi utan panikattacker.
Escobar 1976 [70]	Studien inkluderade patienter med olika ångestsyndrom.
Stern 1973 [253]	Enbart agorafobi.
Watson 1973 [279]	Enbart agorafobi.

Referenser

1. 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.
2. Al-Kubaisy T, Marks IM, Logsdail S, Marks MP, et al. Role of exposure homework in phobia reduction: a controlled study. *Behav Therapy* 1992;23:599-621.
3. Amore M, Magnani K, Cerisoli M, Casagrande C, Ferrari G. Panic disorder. A long-term treatment study: fluoxetine vs imipramine. *Hum Psychopharmacol Clin Exp Clin Exp* 1999;14:429-34.
4. Amore M, Magnani K, Cerisoli M, Ferrari G. Short-term and long-term evaluation of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder: fluoxetine vs citalopram. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1999;14:435-40.
5. Andersch S, Rosenberg NK, Kullingsjö H, Ottosson JO, 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.
6. Arntz A. Cognitive therapy versus interoceptive exposure as treatment of panic disorder without agoraphobia. *Behav Res Ther* 2002;40:325-41.
7. Arntz A, van den Hout M. Psychological treatments of panic disorder without agoraphobia: cognitive therapy versus applied relaxation. *Behav Res Ther* 1996;34: 113-21.
8. Asnis GM, Hameedi FA, Goddard AW, Potkin SG, et al. Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: a multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Psychiatry Res* 2001;103:1-14.
9. Ataoglu A, Özkan M, Tutkun H, Maras A. Alprazolam and cognitive behavior therapy in treatment of panic disorder. *Turk J Med Sci* 2000;30:167-71.
10. Azhar MZ. Comparison of fluvoxamine alone, fluvoxamine and cognitive psychotherapy and psychotherapy alone in the treatment of panic disorder in Kelantan – implications for management by family doctors. *Med J Malaysia* 2000;55:402-8.
11. Baker B, Khaykin Y, Devins G, Dorian P, et al. Correlates of therapeutic response in panic disorder presenting with palpitations: heart rate variability, sleep, and placebo effect. *Can J Psychiatry* 2003; 48:381-7.
12. Baker CB, Johnsrud MT, Crismon ML, Rosenheck RA, Woods SW. Quantitative analysis of sponsorship bias in economic studies of antidepressants. *Br J Psychiatry* 2003;183:498-506.
13. Bakish D, Hooper CL, Filteau MJ, Charbonneau Y, et al. A double-blind placebo-controlled trial comparing fluvoxamine and imipramine in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia. *Psychopharmacol Bull* 1996;32: 135-41.
14. Bakker A, Spinhoven P, van Balkom AJ, Matser D, van Dyck R. Double-blindness procedure did not mask giving of medica-

- tion in panic disorder. *J Affect Disord* 1999;54:189-92.
15. Bakker A, van Dyck R, Spinhoven P, van Balkom AJ. Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:831-8.
 16. Ballenger JC, Burrows GD, DuPont RL, Jr, Lesser IM, et al. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45: 413-22.
 17. Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y, Nutt DJ (International Consensus Group on Depression and Anxiety), Baldwin DS, den Boer JA, Kasper S, Shear MK. Consensus statement on panic disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 1998;59:47-54.
 18. Ballenger JC, Wheadon DE, Steiner M, Bushnell W, Gergel IP. Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:36-42.
 19. Balon R, Yeragani VK, Pohl R, Merlos B, Sherwood P. Changes in appetite and weight during the pharmacological treatment of patients with panic disorder. *Can J Psychiatry* 1993;38:19-22.
 20. Bandelow B, Behnke K, Lenoir S, Hendriks GJ, et al. Sertraline versus paroxetine in the treatment of panic disorder: an acute, double-blind noninferiority comparison. *J Clin Psychiatry* 2004;65:405-13.
 21. Bandelow B, Broocks A, Pekrun G, George A, et al. The use of the Panic and Agoraphobia Scale (P & A) in a controlled clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33:174-81.
 22. Barlow DH, Craske MG, Cerny JA, Klosko JS. Behavioral treatment of panic disorder. *Behav Therapy* 1989;20:261-82.
 23. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:2529-36.
 24. Beauclair L, Fontaine R, Annable L, Holobow N, Chouinard G. Clonazepam in the treatment of panic disorder: a double-blind, placebo- controlled trial investigating the correlation between clonazepam concentrations in plasma and clinical response. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14:111-8.
 25. Beck AT, Sokol L, Clark DA, Berchick R, Wright F. A crossover study of focused cognitive therapy for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1992;149:778-83.
 26. Beck JG, Stanley MA, Baldwin LE, Deagle EA, 3rd, Averill PM. Comparison of cognitive therapy and relaxation training for panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:818-26.
 27. Benjamin J, Levine J, Fux M, Aviv A, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of inositol treatment for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:1084-6.
 28. Berger P, Sachs G, Amering M, Holzinger A, et al. Personality disorder and social anxiety predict delayed response in drug and behavioral treatment of panic disorder. *J Affect Disord* 2004;80:75-8.
 29. Bertani A, Perna G, Migliarese G, DiPasquale D, Cucchi M, Caldiro Bellodi L. Comparison of the treatment with paroxetine and reboxetine in panic disorder: a randomized, single-blind study. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:213-7.
 30. Black DW, Wesner R, Bowers W, Gabel J. A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:44-50.
 31. Black DW, Wesner R, Bowers W, Monahan P, Gabel J. Acute treatment response in outpatients with panic disorder: high versus low depressive symptoms. *Ann Clin Psychiatry* 1995;7:181-8.
 32. Black DW, Wesner RB, Gabel J, Bowers W, Monahan P. Predictors of short-term treatment response in 66 patients with panic disorder. *J Affect Disord* 1994;30: 233-41.
 33. Bouchard S, Gauthier J, Laberge B, French D, et al. Exposure versus cognitive restructuring in the treatment of panic disorder with agoraphobia. *Behav Res Ther* 1996;34:213-24.
 34. Bowen RC, D'Arcy C, Keegan D, Senthilselvan A. A controlled trial of cognitive behavioral treatment of panic in alcoholic inpatients with comorbid panic disorder. *Addict Behav* 2000;25:593-7.
 35. Broocks A, Bandelow B, Pekrun G, George A, et al. Comparison of aerobic exercise, clomipramine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:603-9.
 36. Brown GK, Beck AT, Newman CF, Beck JS, Tran GQ. A comparison of focused and standard cognitive therapy for panic disorder. *J Anxiety Disord* 1997; 11:329-45.
 37. Burke M, Drummond LM, Johnston DW. Treatment choice for agoraphobic women: exposure or cognitive-behaviour therapy? *Br J Clin Psychol* 1997; 36:409-20.
 38. Bystritsky A, Rosen RM, Murphy KJ, Bohn P, et al. Double-blind pilot trial of desipramine versus fluoxetine in panic patients. *Anxiety* 1994;1:287-90.
 39. Carlbring P, Ekselius L, Andersson G. Treatment of panic disorder via the Internet: a randomized trial of CBT vs. applied relaxation. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2003;34:129-40.
 40. Carter CS, Fawcett J, Hertzman M, Papp LA, et al. Adinazolam-SR in panic disorder with agoraphobia: relationship of daily dose to efficacy. *J Clin Psychiatry* 1995;56:202-10.
 41. Cassano GB, Petracca A, Perugi G, Nisita C, et al. Clomipramine for panic disorder: I. The first 10 weeks of a long-term comparison with imipramine. *J Affect Disord* 1988;14:123-7.
 42. Charney DS, Woods SW. Benzodiazepine treatment of panic disorder: a comparison of alprazolam and lorazepam. *J Clin Psychiatry* 1989;50:418-23.
 43. Charney DS, Woods SW, Goodman WK, Rifkin B, et al. Drug treatment of panic disorder: the comparative efficacy of imipramine, alprazolam, and trazodone. *J Clin Psychiatry* 1986;47:580-6.
 44. Chouinard G, Annable L, Fontaine R, Solyom L. Alprazolam in the treatment of generalized anxiety and panic disorders:

- a double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacology* 1982;77:229-33.
45. Ciraulo DA, Antal EJ, Smith RB, Olson DR, et al. The relationship of alprazolam dose to steady-state plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:27-32.
46. Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A, Middleton H, et al. A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry* 1994;164:759-69.
47. Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A, Wells A, et al. Brief cognitive therapy for panic disorder: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 1999;67:583-9.
48. Cohen SD, Monteiro W, Marks IM. Two-year follow-up of agoraphobics after exposure and imipramine. *Br J Psychiatry* 1984;144:276-81.
49. Côté G, Gauthier JG, Laberge B, Cormier HJ, et al. Reduced therapist contact in the cognitive behavioral treatment of panic disorder. *Behav Ther* 1994;25: 123-45.
50. Cottraux J, Note ID, Cungi C, Legeron P, et al. A controlled study of cognitive behaviour therapy with buspirone or placebo in panic disorder with agoraphobia. *Br J Psychiatry* 1995;167:635-41.
51. Cox DJ, Ballenger JC, Laraia M, Hobbs WR, et al. Different rates of improvement of different symptoms in combined pharmacological and behavioral treatment of agoraphobia. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1988;19:119-26.
52. Craske MG, Brown TA, Barlow DT. Behavioral treatment of panic disorder; A two-year follow-up. *Behav Therapy* 1991; 22:289-304.
53. Craske MG, DeCola JP, Sachs AD, Pontillo DC. Panic control treatment for agoraphobia. *J Anxiety Disord* 2003;17: 321-33.
54. Craske MG, Maidenberg E, Bystritsky A. Brief cognitive-behavioral versus nondirective therapy for panic disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1995;26:113-20.
55. Craske MG, Rowe M, Lewin M, Noriega-Dimitri R. Interoceptive exposure versus breathing retraining within cognitive-behavioural therapy for panic disorder with agoraphobia. *Br J Clin Psychol* 1997; 36:85-99.
56. Craske MG, Street L, Barlow DH. Instructions to focus upon or distract from internal cues during exposure treatment of agoraphobic avoidance. *Behav Res Ther* 1989;27:663-72.
57. Curtis GC, Massana J, Udina C, Ayuso JL, et al. Maintenance drug therapy of panic disorder. *J Psychiatr Res* 1993; 27:127-42.
58. Dannon PN, Gon-Usishkin M, Gelbert A, Lowengrub K, Grunhaus L. Cognitive behavioral group therapy in panic disorder patients: the efficacy of CBGT versus drug treatment. *Ann Clin Psychiatry* 2004;16:41-6.
59. Davidson JR, Beitman B, Greist JH, Maddock RJ, et al. Adinazolam sustained-release treatment of panic disorder: a double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:255-63.
60. de Beurs E, van Balkom AJ, Lange A, Koele P, van Dyck R. Treatment of panic disorder with agoraphobia: comparison of fluvoxamine, placebo, and psychological panic management combined with exposure and of exposure in vivo alone. *Am J Psychiatry* 1995;152:683-91.
61. de Beurs E, van Balkom AJ, Van Dyck R, Lange A. Long-term outcome of pharmacological and psychological treatment for panic disorder with agoraphobia: a 2-year naturalistic follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99:59-67.
62. de Groot CM, Mavissakalian MR. Blood pressure and heart rate response of panic disorder patients receiving imipramine in a dose-response treatment paradigm. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14: 107-10.
63. de Ruiter C, Ryken H, Garssen B, Kraaimaat F. Breathing retraining, exposure and a combination of both, in the treatment of panic disorder with agoraphobia. *Behav Res Ther* 1989;27:647-55.
64. Deltito JA, Argyle N, Klerman GL. Patients with panic disorder unaccompanied by depression improve with alprazolam and imipramine treatment. *J Clin Psychiatry* 1991;52:121-7.
65. 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;3:59-74.
66. Den Boer JA, Westenberg HG. Serotonin function in panic disorder: a double blind placebo controlled study with fluvoxamine and ritanserin. *Psychopharmacology* 1990;102:85-94.
67. den Boer JA, Westenberg HG, Kamerbeek WD, Verhoeven WM, Kahn RS. Effect of serotonin uptake inhibitors in anxiety disorders; a double-blind comparison of clomipramine and fluvoxamine. *Int Clin Psychopharmacol* 1987;2: 21-32.
68. Dunner DL, Ishiki D, Avery DH, Wilson LG, Hyde TS. Effect of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorder: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 1986;47:458-60.
69. Emmelkamp PM, van Dyck R, Bitter M, Heins R, et al. Spouse-aided therapy with agoraphobics. *Br J Psychiatry* 1992;160:51-6.
70. Escobar JI, Landbloom RP. Treatment of phobic neurosis with clomipramine: a controlled clinical trial. *Curr Ther Res Clin Exp* 1976;20:680-5.
71. Evans L, Kenardy J, Schneider P, Hoey H. Effect of a selective serotonin uptake inhibitor in agoraphobia with panic attacks. A double-blind comparison of zimeldine, imipramine and placebo. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73:49-53.
72. Fahy TJ, O'Rourke D, Brophy J, Schazmann W, Sciascia S. The Galway Study of Panic Disorder. I: Clomipramine and lofepramine in DSM III-R panic disorder: a placebo controlled trial. *J Affect Disord* 1992;25:63-75.
73. Fava GA, Savron G, Zielezny M, Grandi S, et al. Overcoming resistance to exposure in panic disorder with agoraphobia. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:306-12.
74. Feet PO, Götestam KG. Increased antipanic efficacy in combined treatment

- with clomipramine and dicyprazine. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:230-4.
75. Feske U, Goldstein AJ. Eye movement desensitization and reprocessing treatment for panic disorder: a controlled outcome and partial dismantling study. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:1026-35.
76. Fleet RP, Dupuis G, Marchand A, Burelle D, et al. Panic disorder in emergency department chest pain patients: prevalence, comorbidity, suicidal ideation, and physician recognition. *Am J Med* 1996; 101:371-80.
77. Foa EB, Jameson JS, Turner RM, Payne LL. Massed vs. spaced exposure sessions in the treatment of agoraphobia. *Behav Res Ther* 1980;18:333-8.
78. Friedman S, Smith L, Fogel A. Suicidality in panic disorder: a comparison with schizophrenic, depressed, and other anxiety disorder outpatients. *J Anxiety Disord* 1999;13:447-61.
79. Gentil V, Lotufo-Neto F, Andrade L, Cordas T, et al. Clomipramine, a better reference drug for panic/agoraphobia: I. Effectiveness comparison with imipramine. *J Psychopharmacol* 1993;7:316-324.
80. Ghoneim MM, Hinrichs JV, Noyes R, Jr, Anderson DJ. Behavioral effects of diazepam and propranolol in patients with panic disorder and agoraphobia. *Neuropsychobiology* 1984;11:229-35.
81. Gilbody SM, House AO, Sheldon TA. Outcomes measurement in psychiatry: A critical review of outcomes measurement in psychiatric research and practice. York. NHS Centre for Reviews and Dissemination, 2003.
82. Gladsjo JA, Rapaport MH, McKinney R, Auerbach M, et al. Absence of neuropsychologic deficits in patients receiving long-term treatment with alprazolam-XR for panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21: 131-8.
83. Goddard AW, Brouette T, Almai A, Jetty P, et al. Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:681-6.
84. Goldstein AJ, de Beurs E, Chambless DL, Wilson KA. EMDR for panic disorder with agoraphobia: comparison with waiting list and credible attention-placebo control conditions. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:947-56.
85. Gould RA, Clum GA. Self-help plus minimal therapist contact in the treatment of panic disorder: A replication and extension. *Behav Ther* 1995;26:533-46.
86. Gould RA, Clum GA, Shapiro D. The use of bibliotherapy in the treatment of panic: a preliminary investigation. *Behav Therapy* 1993;24:241-52.
87. Gournay KJ. The base for exposure treatment in agoraphobia: some indicators for nurse therapists and community psychiatric nurses. *J Adv Nurs* 1991;16:82-91.
88. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Psychiatry* 1959; 32:50-5.
89. Hazen AL, Walker JR, Eldridge GD. Anxiety sensitivity and treatment outcome in panic disorder. *Anxiety* 1996;2:34-9.
90. Hecker JE, Fink CM, Vogeltanz ND, Thorpe GL, et al. Cognitive restructuring and interoceptive exposure in the treatment of panic disorder: A crossover study. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 1998;26:115-31.
91. Hecker JE, Losee MC, Fritzier BK, Fink CM. Self-directed versus therapist-directed cognitive behavioral treatment for panic disorder. *J Anxiety Disord* 1996;10: 253-65.
92. Hecker JE, Losee MC, Roberson-Nay R, Maki K. Mastery of Your Anxiety and Panic and brief therapist contact in the treatment of panic disorder. *J Anxiety Disord* 2004; 18:111-26.
93. Hibbert GA, Chan M. Respiratory control: its contribution to the treatment of panic attacks. A controlled study. *Br J Psychiatry* 1989;154:232-6.
94. Hirschmann S, Dannon PN, Iancu I, Dolberg OT, et al. Pindolol augmentation in patients with treatment-resistant panic disorder: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:556-9.
95. Hoehn-Saric R, Fawcett J, Munjack DJ, Roy-Byrne PP. A multicentre, double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in the treatment of panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 1994;10:102S.
96. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Hipsley PA. Effect of fluvoxamine on panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:321-6.
97. Hoffart A. A comparison of cognitive and guided mastery therapy of agoraphobia. *Behav Res Ther* 1995;33:423-34.
98. Hoffart A. Cognitive mediators of situational fear in agoraphobia. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1995;26:313-20.
99. Hoffart A. Cognitive and guided mastery therapy of agoraphobia: Long-term outcome and mechanisms of change. *Cognit Ther Res* 1998;22:195-207.
100. Hoffart A, Due-Madsen J, Lande B, Gude T, et al. Clomipramine in the treatment of agoraphobic inpatients resistant to behavioral therapy. *J Clin Psychiatry* 1993; 54:481-7.
101. Hoffart A, Hedley LM. Personality traits among panic disorder with agoraphobia patients before and after symptom-focused treatment. *J Anxiety Disord* 1997; 11:77-87.
102. Hoffart A, Martinsen EW. Exposure-based integrated vs. pure psychodynamic treatment of agoraphobic inpatients. *Psychotherapy* 1990;27:210-8.
103. Hofmann SG, Barlow DH, Papp LA, Detweiler MF, et al. Pretreatment attrition in a comparative treatment outcome study on panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155:43-7.
104. Holland RL, Musch BC, Hindmarch I. Specific effects of benzodiazepines and tricyclic antidepressants in panic disorder: comparisons of clomipramine with alprazolam SR and adinazolam SR. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1999;14:119-24.
105. Hollifield M, Katon W, Skipper B, Chapman T, et al. Panic disorder and quality of life: variables predictive of functional impairment. *Am J Psychiatry* 1997;154: 766-72.
106. Ito LM, de Araujo LA, Tess VL, de Barros-Neto TP, et al. Self-exposure therapy for panic disorder with agoraphobia.

- phobia: randomised controlled study of external v interoceptive self-exposure. *Br J Psychiatry* 2001;178:331-6.
107. Ito LM, Noshirvani H, Basoglu M, Marks IM. Does exposure to internal cues enhance exposure to external cues in agoraphobia with panic? A pilot controlled study of self-exposure. *Psychother Psychosom* 1996;65:24-8.
108. Jacobs RJ, Davidson JR, Gupta S, Meyerhoff AS. The effects of clonazepam on quality of life and work productivity in panic disorder. *Am J Manag Care* 1997; 3:1187-96.
109. Jacobson NS, Hollon SD. Cognitive-behavior therapy versus pharmacotherapy: Now that the jury's returned its verdict, it's time to present the rest of the evidence :see comments:. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64:74-80.
110. Johnson J, Weissman MM, Klerman GL. Panic disorder, comorbidity, and suicide attempts. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:805-8.
111. Johnston DG, Troyer IE, Whitsett SF. Clomipramine treatment of agoraphobic women. An eight-week controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:453-9.
112. Judge R, Burnham DB, Steiner M, Gergel IP, et al. Paroxetine long-term safety and efficacy in panic disorder and prevention of relapse: a double-blind study. In: 34th Annual Meeting of ACNP. San Juan, Puerto Rico; 1995.
113. Kampman M, Keijsers GP, Hoogduin CA, Hendriks GJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of adjunctive paroxetine in panic disorder patients unsuccessfully treated with cognitive-behavioral therapy alone. *J Clin Psychiatry* 2002;63:772-7.
114. Katerndahl DA, Realini JP. Where do panic attack sufferers seek care? *J Fam Pract* 1995;40:237-43.
115. Katon WJ, Roy-Byrne P, Russo J, Cowley D. Cost-effectiveness and cost offset of a collaborative care intervention for primary care patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1098-104.
116. Katschnig H, Amering M. The long-term course of panic disorder and its predictors. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:6S-11S.
117. Katschnig H, Amering M, Stolk JM, Klerman GL, et al. Long-term follow-up after a drug trial for panic disorder. *Br J Psychiatry* 1995;167:487-94.
118. Keijsers GP, Hoogduin CA, Schaap CP. Prognostic factors in the behavioral treatment of panic disorder with or without agoraphobia. *Behav Ther* 1994;25:689-708.
119. Keller MB, Hanks DL. Course and outcome in panic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1993; 17:551-70.
120. Keller MB, Lavori PW, Goldenberg IM, Baker LA, et al. Influence of depression on the treatment of panic disorder with imipramine, alprazolam and placebo. *J Affect Disord* 1993; 28:27-38.
121. Kenardy JA, Dow MG, Johnston DW, Newman MG, et al. A comparison of delivery methods of cognitive-behavioral therapy for panic disorder: an international multicenter trial. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:1068-75.
122. Klein B, Richards JC. A brief Internet-based treatment for panic disorder. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 2001; 29:113-7.
123. Klein DF. Preventing hung juries about therapy studies. *J Consult Clin Psychol* 1996;64:81-7.
124. Klein DF, Zitrin CM, Woerner MG, Ross DC. Treatment of phobias. II. Behavior therapy and supportive psychotherapy: are there any specific ingredients? *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:139-45.
125. Klein E, Colin V, Stolk J, Lenox RH. Alprazolam withdrawal in patients with panic disorder and generalized anxiety disorder: vulnerability and effect of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1760-6.
126. Klosko JS, Barlow DH, Tassinari R, Cerny JA. A comparison of alprazolam and behavior therapy in treatment of panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 1990; 58:77-84.
127. Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. A Norwegian psychiatric epidemiological study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1091-8.
128. 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:S19-24.
129. Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:145-52.
130. Lecrubier Y, Judge R. Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:153-60.
131. Lee I, Tyrer P, Horn S. A comparison of subliminal, supraliminal and faded phobic cine-films in the treatment of agoraphobia. *Br J Psychiatry* 1983;143:356-61.
132. Leinonen E, Lepola U, Koponen H, Turtonen J, et al. Citalopram controls phobic symptoms in patients with panic disorder: randomized controlled trial. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:25-32.
133. Lepola U, Arato M, Zhu Y, Austin C. Sertraline versus imipramine treatment of comorbid panic disorder and major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:654-62.
134. Lepola U, Heikkinen H, Rimón R, Riekkinen P. Clinical evaluation of alprazolam in patients with panic disorder: a double-blind comparison with imipramine. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1990;5: 159-64.
135. Lepola UM, Wade AG, Leinonen EV, Koponen HJ, et al. A controlled, prospective, 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59:528-34.
136. Levine J. Controlled trials of inositol in psychiatry. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7:147-55.
137. Lidren DM, Watkins PL, Gould RA, Clum GA, et al. A comparison of bibliotherapy and group therapy in the treatment

- of panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:865-9.
138. Loerch B, Graf-Morgenstern M, Hautzinger M, Schlegel S, et al. Randomised placebo-controlled trial of moclobemide, cognitive-behavioural therapy and their combination in panic disorder with agoraphobia. *Br J Psychiatry* 1999;174:205-12.
139. Londeborg PD, Wolkow R, Smith WT, DuBoff E, et al. Sertraline in the treatment of panic disorder. A multi-site, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose investigation. *Br J Psychiatry* 1998;173:54-60.
140. Lydiard RB, Lesser IM, Ballenger JC, Rubin RT, et al. A fixed-dose study of alprazolam 2 mg, alprazolam 6 mg, and placebo in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:96-103.
141. Lydiard RB, Morton WA, Emmanuel NP, Zealberg JJ, et al. Preliminary report: placebo-controlled, double-blind study of the clinical and metabolic effects of desipramine in panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:183-8.
142. Marchione KE, Michelson L, Greenwald M, Dancu C. Cognitive behavioral treatment of agoraphobia. *Behav Res Ther* 1987;25:319-28.
143. Margraf J, Barlow DH, Clark DM, Telch MJ. Psychological treatment of panic: work in progress on outcome, active ingredients, and follow-up. *Behav Res Ther* 1993;31:1-8.
144. Marks IM, Mathews AM. Brief standard self-rating for phobic patients. *Behav Res Ther* 1979;134:382-9.
145. Marks IM, Gray S, Cohen D, Hill R, et al. Imipramine and brief therapists-aided exposure in agoraphobics having self-exposure homework. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:153-62.
146. Marks IM, Swinson RP, Basoglu M, Kuch K, et al. Alprazolam and exposure alone and combined in panic disorder with agoraphobia. A controlled study in London and Toronto. *Br J Psychiatry* 1993;162:776-87.
147. Mavissakalian M, Michelson L. Agoraphobia: relative and combined effectiveness of therapist-assisted in vivo exposure and imipramine. *J Clin Psychiatry* 1986;47:117-22.
148. Mavissakalian M, Michelson L. Two-year follow-up of exposure and imipramine treatment of agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1986;143:1106-12.
149. Mavissakalian M, Michelson L, Dealy RS. Pharmacological treatment of agoraphobia: imipramine versus imipramine with programmed practice. *Br J Psychiatry* 1983;143:348-55.
150. Mavissakalian M, Perel J, Guo S. Specific side effects of long-term imipramine management of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:155-61.
151. Mavissakalian M, Perel JM. Clinical experiments in maintenance and discontinuation of imipramine therapy in panic disorder with agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:318-23.
152. Mavissakalian M, Perel JM. Protective effects of imipramine maintenance treatment in panic disorder with agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1992;149:1053-7.
153. Mavissakalian MR, Perel JM. Imipramine dose-response relationship in panic disorder with agoraphobia. Preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:127-31.
154. Mavissakalian MR, Perel JM. Imipramine treatment of panic disorder with agoraphobia: dose ranging and plasma level-response relationships. *Am J Psychiatry* 1995;152:673-82.
155. Mavissakalian MR, Perel JM. Long-term maintenance and discontinuation of imipramine therapy in panic disorder with agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:821-7.
156. Mavissakalian MR, Perel JM. 2nd year maintenance and discontinuation of imipramine in panic disorder with agoraphobia. *Ann Clin Psychiatry* 2001;13:63-7.
157. Mavissakalian MR, Perel JM. Duration of imipramine therapy and relapse in panic disorder with agoraphobia. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:294-9.
158. McNally RJ. Methodological controversies in the treatment of panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 1996;64:88-91.
159. McNamee G, O'Sullivan G, Lelliott P, Marks IM. Telephone-guided treatment for housebound agoraphobics with panic disorder: Exposure vs. Relaxation. *Behav Therapy* 1989;20:491-7.
160. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence based medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171-3.
161. Michelson D, Allgulander C, Dantendorfer K, Knezevic A, et al. Efficacy of usual antidepressant dosing regimens of fluoxetine in panic disorder: randomised, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2001;179:514-8.
162. Michelson D, Lydiard RB, Pollack MH, Tamura RN, et al. Outcome assessment and clinical improvement in panic disorder: evidence from a randomized controlled trial of fluoxetine and placebo. The Fluoxetine Panic Disorder Study Group. *Am J Psychiatry* 1998;155:1570-7.
163. Michelson D, Pollack M, Lydiard RB, Tamura R, et al. Continuing treatment of panic disorder after acute response: randomised, placebo-controlled trial with fluoxetine. The Fluoxetine Panic Disorder Study Group. *Br J Psychiatry* 1999;174:213-8.
164. Michelson L. Treatment consonance and response profiles in agoraphobia: the role of individual differences in cognitive, behavioral and physiological treatments. *Behav Res Ther* 1986;24:263-75.
165. Michelson L, Marchione K, Greenwald M, Testa S, Marchione N. A comparative outcome and follow-up investigation of panic disorder with agoraphobia: The relative and combined efficacy of cognitive therapy, relaxation training, and therapist-assisted exposure. *J Anxiety Disord* 1996;10:297-330.
166. Michelson L, Mavissakalian M, Marchione K. Cognitive and behavioral treatments of agoraphobia: clinical, behavioral, and psychophysiological outcomes. *J Consult Clin Psychol* 1985;53:913-25.

167. Milrod B, Busch F, Leon AC, Aronson A, et al. A pilot open trial of brief psychodynamic psychotherapy for panic disorder. *J Psychother Pract Res* 2001; 10:239-45.
168. Modigh K, Westberg P, Eriksson E. Superiority of clomipramine over imipramine in the treatment of panic disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:251-61.
169. Moroz G, Rosenbaum JF. Efficacy, safety, and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebo-controlled, multicenter study using optimized dosages. *J Clin Psychiatry* 1999;60:604-12.
170. Munjack DJ, Crocker B, Cabe D, Brown R, et al. Alprazolam, propranolol, and placebo in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *J Clin Psychopharmacol* 1989;9:22-7.
171. Murphy MT, Michelson LK, Marchione K, Marchione N, Testa S. The role of self-directed in vivo exposure in combination with cognitive therapy, relaxation training, or therapist-assisted exposure in the treatment of panic disorder with agoraphobia. *J Anxiety Disord* 1998;12: 117-38.
172. Nadiga DN, Hensley PL, Uhlenhuth EH. Review of the long-term effectiveness of cognitive behavioral therapy compared to medications in panic disorder. *Depress Anxiety* 2003;17:58-64.
173. Nair NP, Bakish D, Saxena B, Amin M, et al. Comparison of fluvoxamine, imipramine, and placebo in the treatment of outpatients with panic disorder. *Anxiety* 1996;2:192-8.
174. Newman MG, Kenardy J, Herman S, Taylor CB. Comparison of palmtop-computer-assisted brief cognitive-behavioral treatment to cognitive-behavioral treatment for panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:178-83.
175. Ninan PT. Issues in the assessment of treatment response in panic disorder with special reference to fluvoxamine. *J Clin Psychiatry* 1997;58:24-31.
176. Noyes R, Jr., Anderson DJ, Clancy J, Crowe RR, et al. Diazepam and propranolol in panic disorder and agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:287-92.
177. Noyes R, Jr., Burrows GD, Reich JH, Judd FK, et al. Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57:349-55.
178. Noyes R, Jr., DuPont RL, Jr, Pecknold JC, Rifkin A, et al. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. II. Patient acceptance, side effects, and safety. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:423-8.
179. Noyes R, Jr., Garvey MJ, Cook B, Suelzer M. Controlled discontinuation of benzodiazepine treatment for patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1991;148:517-23.
180. Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K, Borup AL, et al. Paroxetine in the treatment of panic disorder. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1995;167:374-9.
181. Oswald LM, Roache JD, Rhoades HM. Predictors of individual differences in alprazolam self-medication. *Exp Clin Psychopharmacol* 1999;7:379-90.
182. Otto MW, Pollack MH, Sachs GS, Reiter SR, et al. Discontinuation of benzodiazepine treatment: efficacy of cognitive-behavioral therapy for patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150: 1485-90.
183. Palatnik A, Frolov K, Fux M, Benjamin J. Double-blind, controlled, crossover trial of inositol versus fluvoxamine for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:335-9.
184. Pande AC, Pollack MH, Crockatt J, Greiner M, et al. Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:467-71.
185. Pecknold J, Luthe L, Munjack D, Alexander P. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study with alprazolam and extended-release alprazolam in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:314-21.
186. Pecknold JC. Discontinuation reactions to alprazolam in panic disorder. *J Psychiatr Res* 1993;27:155-70.
187. Pecknold JC, Swinson RP. Taper withdrawal studies with alprazolam in patients with panic disorder and agoraphobia. *Psychopharmacol Bull* 1986;22: 173-6.
188. Pecknold JC, Swinson RP, Kuch K, Lewis CP. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. III. Discontinuation effects. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:429-36.
189. Perna G, Bertani A, Caldirola D, Smeraldi E, Bellodi L. A comparison of citalopram and paroxetine in the treatment of panic disorder: a randomized, single-blind study. *Pharmacopsychiatry* 2001;34:85-90.
190. Pirkola SP, Isometsä E, Suvisaari J, Aro H, Joukamaa M, Poikolainen K, Koskinen S, Aromaa A, Lönnqvist JK. DSM-IV mood-, anxiety- and alcohol use disorders and their comorbidity in the Finnish general population. Results from the Health 2000 study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005;40:1-10.
191. Pohl R, Balon R, Berchou R, Lycaki H. Lactate-induced anxiety after imipramine and diazepam treatment. *Anxiety* 1994;1:54-63.
192. Pohl R, Balon R, Yeragani VK, Gershon S. Serotonergic anxiolytics in the treatment of panic disorder: a controlled study with buspirone. *Psychopathology* 1989;22:60-7.
193. Pohl RB, Wolkow RM, Clary CM. Sertraline in the treatment of panic disorder: a double-blind multicenter trial. *Am J Psychiatry* 1998;155:1189-95.
194. Pollack MH, Otto MW, Sachs GS, Leon A, et al. Anxiety psychopathology predictive of outcome in patients with panic disorder and depression treated with imipramine, alprazolam and placebo. *J Affect Disord* 1994;30:273-81.
195. Pollack MH, Otto MW, Tesar GE, Cohen LS, et al. Long-term outcome after acute treatment with alprazolam or clonazepam for panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:257-63.
196. Pollack MH, Otto MW, Worthington JJ, Manfro GG, Wolkow R. Sertraline in the treatment of panic disorder: a flexible-dose multicenter trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1010-6.
197. Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, Doyle AL, et al. Com-

- bined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder. *J Psychopharmacol* 2003;17:276-82.
198. Pollack MH, Worthington JJ, 3rd, Otto MW, Maki KM, et al. Venlafaxine for panic disorder: results from a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacol Bull* 1996;32:667-70.
199. Pols H, Zandbergen J, de Loof C, Fernandez I, Griez E. Clinical effects of fluvoxamine on panic symptomatology. *Acta Psychiatr Belg* 1993;93:169-77.
200. Power KG, Sharp DM. Keep taking the tablets? Inadequate controls for concurrent psychotropic medication in studies of psychological treatments for panic disorder. *J Psychopharmacol* 1995;9:71-2.
201. Pyke RE, Greenberg HS. Double-blind comparison of alprazolam and adiazepam for panic and phobic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1989;9:15-21.
202. Rapaport MH, Pollack MH, Clary CM, Mardekian J, Wolkow R. Panic disorder and response to sertraline: the effect of previous treatment with benzodiazepines. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:104-7.
203. Rapaport MH, Wolkow R, Rubin A, Hackett E, et al. Sertraline treatment of panic disorder: results of a long-term study. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:289-98.
204. Ravaris CL, Friedman MJ, Hauri PJ, McHugo GJ. A controlled study of alprazolam and propranolol in panic-disordered and agoraphobic outpatients. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:344-50.
205. Ribeiro L, Busnello JV, Kauer-Sant'Anna M, Madruga M, et al. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. *Braz J Med Biol Res* 2001;34:1303-7.
206. 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;50:61-8.
207. Rifkin A, Pecknold JC, Swinson RP, Ballenger JC, et al. Sequence of improvement in agoraphobia with panic attacks. *J Psychiatr Res* 1990;24:1-8.
208. Rizley R, Kahn RJ, McNair DM, Frankenthaler LM. A comparison of alprazolam and imipramine in the treatment of agoraphobia and panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1986;22:167-72.
209. Robinson DS, Shrotriya RC, Alms DR, Messina M, Andary J. Treatment of panic disorder: nonbenzodiazepine anxiolytics, including buspirone. *Psychopharmacol Bull* 1989;25:21-6.
210. Rosenbaum JF, Moroz G, Bowden CL. Clonazepam in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a dose-response study of efficacy, safety, and discontinuance. Clonazepam Panic Disorder Dose-Response Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:390-400.
211. Roy-Byrne PP, Dager SR, Cowley DS, Vitaliano P, Dunner DL. Relapse and rebound following discontinuation of benzodiazepine treatment of panic attacks: alprazolam versus diazepam. *Am J Psychiatry* 1989;146:860-5.
212. Roy-Byrne PP, Katon W, Cowley DS, Russo J. A randomized effectiveness trial of collaborative care for patients with panic disorder in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:869-76.
213. Roy-Byrne PP, Russo J, Cowley DS, Katon WJ. Panic disorder in public sector primary care: clinical characteristics and illness severity compared with "mainstream" primary care panic disorder. *Depress Anxiety* 2003;17:51-7.
214. Rynn M, Garcia-Espana F, Greenblatt DJ, Mandos LA, et al. Imipramine and buspirone in patients with panic disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:505-8.
215. Salkovskis PM, Clark DM, Hackmann A. Treatment of panic attacks using cognitive therapy without exposure or breathing retraining. *Behav Res Ther* 1991;29:161-6.
216. Sandmann J, Lorch B, Bandelow B, Hartter S, et al. Fluvoxamine or placebo in the treatment of panic disorder and relationship to blood concentrations of fluvoxamine. *Pharmacopsychiatry* 1998;31:117-21.
217. Sasson Y, Iancu I, Fux M, Taub M, et al. A double-blind crossover comparison of clomipramine and desipramine in the treatment of panic disorder. *Eur Neuro-psychopharmacol* 1999;9:191-6.
218. Savoldi F, Somenzini G, Ecari U. Etizolam versus placebo in the treatment of panic disorder with agoraphobia: a double-blind study. *Curr Med Res Opin* 1990;12:185-90.
219. Schmidt NB, Staab JP, Trakowski JH, Jr, Sammons M. Efficacy of a brief psychosocial treatment for panic disorder in an active duty sample: implications for military readiness. *Mil Med* 1997;162:123-9.
220. Schmidt NB, Trakowski JH, Staab JP. Extinction of panicogenic effects of a 35% CO2 challenge in patients with panic disorder. *J Abnorm Psychol* 1997;106:630-8.
221. Schmidt NB, Wollaway-Bickel K, Trakowski JH, Santiago HT, Vasey M. Antidepressant discontinuation in the context of cognitive behavioral treatment for panic disorder. *Behav Res Ther* 2002;40:67-73.
222. Schmidt NB, Woolaway-Bickel K, Trakowski J, Santiago H, et al. Dismantling cognitive-behavioral treatment for panic disorder: questioning the utility of breathing retraining. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:417-24.
223. Schwartz RM, Michelson L. States-of-mind model: cognitive balance in the treatment of agoraphobia. *J Consult Clin Psychol* 1987;55:557-65.
224. Schweizer E, Fox I, Case G, Rickels K. Lorazepam vs. alprazolam in the treatment of panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:224-7.
225. Schweizer E, Patterson W, Rickels K, Rosenthal M. Double-blind, placebo-controlled study of a once-a-day, sustained-release preparation of alprazolam for the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1210-5.
226. Schweizer E, Pohl R, Balon R, Fox I, et al. Lorazepam vs. alprazolam in the treatment of panic disorder. *Pharmacopsychiatry* 1990;23:90-3.
227. 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;50:51-60.
228. Seedat S, van Rheede van Oudtshoorn E, Muller JE, Mohr N, Stein I. Reboxetine and citalopram in panic disorder. A single-blind, cross-over, flexible-dose pilot study. *Int Clin Psychopharmacology* 2003;18:290-5.
229. Sharp DM, Power KG. Treatment-outcome research in panic disorder: dilemmas in reconciling the demands of pharmacological and psychological methodologies. *J Psychopharmacol* 1997;11:373-80.
230. Sharp DM, Power KG, Simpson RJ. Fluvoxamine, placebo, and cognitive behaviour therapy used alone and in combination in the treatment of panic disorder. *J Anxiety Disord* 1996;10:219-42.
231. Sharp DM, Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Anstee JA. Global measures of outcome in a controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of panic disorder and agoraphobia in primary care. *Br J Gen Pract* 1997;47:150-5.
232. Sharp DM, Power KG, Swanson V. Reducing therapist contact in cognitive behaviour therapy for panic disorder and agoraphobia in primary care: global measures of outcome in a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2000;50:963-8.
233. Sharp DM, Power KG, Swanson V. A comparison of the efficacy and acceptability of group versus individual cognitive behaviour therapy in the treatment of panic disorder and agoraphobia in primary care. *Clinical Psychology and Psychotherapy* 2004; 11:73-82.
234. Shear MK, Houck P, Greeno C, Masters S. Emotion-focused psychotherapy for patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1993-8.
235. Shear MK, Brown TA, Barlow DH, et al. Multicenter Collaborative Panic Disorder Severity Scale. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1571-5.
236. Shear MK, Maser JD. Standardized assessment for panic disorder research. A conference report. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:346-54.
237. Shear MK, Pilkonis PA, Cloitre M, Leon AC. Cognitive behavioral treatment compared with nonprescriptive treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:395-401.
238. Sheehan DV, Ballenger J, Jacobsen G. Treatment of endogenous anxiety with phobic, hysterical, and hypochondriacal symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37: 51-9.
239. Sheehan D. *The anxiety disease*. New York, NY: Scribner's 1983.
240. Sheehan DV, Coleman JH, Greenblatt DJ, Jones KJ, et al. Some biochemical correlates of panic attacks with agoraphobia and their response to a new treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1984;4:66-75.
241. Sheehan D. *The anxiety disease*. New York, NY: Bantam Books, 1986 (s. 113-117).
242. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K. The role of SSRIs in panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57 Suppl 10:51-8; discussion 59-60.
243. Sheehan DV, Raj AB, Harnett-Sheehan K, Soto S, Knapp E. The relative efficacy of high-dose buspirone and alprazolam in the treatment of panic disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:1-11.
244. Sheehan DV, Raj AB, Sheehan KH, Soto S. The relative efficacy of buspirone, imipramine and placebo in panic disorder: a preliminary report. *Pharmacol Biochem Behav* 1988;29:815-7.
245. Sheehan DV, Raj AB, Sheehan KH, Soto S. Is buspirone effective for panic disorder? *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:3-11.
246. Sheikh JI, Londborg P, Clary CM, Fayyad R. The efficacy of sertraline in panic disorder: combined results from two fixed-dose studies. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:335-42.
247. Sheikh JI, Swales PJ. Treatment of panic disorder in older adults: a pilot study comparison of alprazolam, imipramine, and placebo. *Int J Psychiatry Med* 1999; 29:107-17.
248. Sinnott A, Jones RB, Scott-Fordham A, Woodward R. Augmentation of in vivo exposure treatment for agoraphobia by the formation of neighbourhood self-help groups. *Behav Res Ther* 1981;19: 339-47.
249. Southworth S, Kirsch I. The role of expectancy in exposure-generated fear reduction in agoraphobia. *Behav Res Ther* 1988;26:113-20.
250. Spiegel DA, Bruce TJ, Gregg SF, Nuzzarello A. Does cognitive behavior therapy assist slow-taper alprazolam discontinuation in panic disorder? *Am J Psychiatry* 1994;151:876-81.
251. Stahl SM, Gergel I, Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1322-7.
252. Stein MB, Ron Norton G, Walker JR, Chartier MJ, Graham R. Do selective serotonin re-uptake inhibitors enhance the efficacy of very brief cognitive behavioral therapy for panic disorder? A pilot study. *Psychiatry Res* 2000;94:191-200.
253. Stern R, Marks I. Brief and prolonged flooding. A comparison in agoraphobic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28:270-6.
254. Svebak S, Cameron A, Levander S. Clonazepam and imipramine in the treatment of panic attacks: a double-blind comparison of efficacy and side effects. *J Clin Psychiatry* 1990;51 Suppl:14-7; discussion 50-3.
255. Swinson RP, Fergus KD, Cox BJ, Wickwire K. Efficacy of telephone-administered behavioral therapy for panic disorder with agoraphobia. *Behav Res Ther* 1995;33:465-9.
256. Swinson RP, Soulios C, Cox BJ, Kuch K. Brief treatment of emergency room patients with panic attacks. *Am J Psychiatry* 1992;149:944-6.
257. Taylor CB, Hayward C, King R, Ehlers A, 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;10:112-8.
258. Taylor CB, Kenigsberg ML, Robinson JM. A controlled comparison of

- relaxation and diazepam in panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1982;43:423-5.
259. Telch MJ, Agras WS, Taylor CB, Roth WT, Gallen CC. Combined pharmacological and behavioral treatment for agoraphobia. *Behav Res Ther* 1985;23:325-35.
260. Telch MJ, Lucas JA, Schmidt NB, Hanna HH, et al. Group cognitive-behavioral treatment of panic disorder. *Behav Res Ther* 1993;31:279-87.
261. Telch MJ, Schmidt NB, Jaimez TL, Jacquin KM, Harrington PJ. Impact of cognitive-behavioral treatment on quality of life in panic disorder patients. *J Consult Clin Psychol* 1995;63:823-30.
262. Tesar GE, Rosenbaum JF, Pollack MH, Herman JB, et al. Clonazepam versus alprazolam in the treatment of panic disorder: interim analysis of data from a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 1987;48 Suppl:16-21.
263. Tesar GE, Rosenbaum JF, Pollack MH, Otto MW, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1991;52:69-76.
264. Teusch L, Bohme H, Finke J. [Conflict-centered individual therapy or integration of psychotherapy methods. Process of change in client-centered psychotherapy with and without behavioral exposure therapy in agoraphobia with panic disorder]. *Nervenarzt* 2001;72:31-9.
265. Teusch L, Bohme H, Gastpar M. The benefit of an insight-oriented and experiential approach on panic and agoraphobia symptoms. Results of a controlled comparison of client-centered therapy alone and in combination with behavioral exposure. *Psychother Psychosom* 1997;66:293-301.
266. Tiller JW, Bouwer C, Behnke K. Moclobemide for anxiety disorders: a focus on moclobemide for panic disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12 Suppl 6:S27-30.
267. Tiller JW, Bouwer C, Behnke K. Moclobemide and fluoxetine for panic disorder. *International Panic Disorder Study Group. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:S7-10.
268. Tyrer P, Seivewright N, Murphy S, Ferguson B, et al. The Nottingham study of neurotic disorder: comparison of drug and psychological treatments. *Lancet* 1988;2:235-40.
269. Uhlenhuth EH, Matuzas W, Glass RM, Easton C. Response of panic disorder to fixed doses of alprazolam or imipramine. *J Affect Disord* 1989;17:261-70.
270. Uhlenhuth EH, Matuzas W, Warner TD, Paine S, et al. Do antidepressants selectively suppress spontaneous (unexpected) panic attacks? A replication. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:622-7.
271. Uhlenhuth EH, Warner TD, Matuzas W. Interactive model of therapeutic response in panic disorder: moclobemide, a case in point. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:275-84.
272. Wade AG, Lepola U, Koponen HJ, Pedersen V, Pedersen T. The effect of citalopram in panic disorder. *Br J Psychiatry* 1997;170:549-53.
273. Valenca AM, Nardi AE, Mezzasalma MA, Nascimento I, et al. Therapeutic response to benzodiazepine in panic disorder subtypes. *Sao Paulo Med J* 2003;121:77-80.
274. Valenca AM, Nardi AE, Nascimento I, Mezzasalma MA, et al. Double-blind clonazepam vs placebo in panic disorder treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58: 1025-9.
275. van Balkom AJ, de Beurs E, Koele P, Lange A, van Dyck R. Long-term benzodiazepine use is associated with smaller treatment gain in panic disorder with agoraphobia. *J Nerv Ment Dis* 1996;184:133-5.
276. van den Hout M, Arntz A, Hoekstra R. Exposure reduced agoraphobia but not panic, and cognitive therapy reduced panic but not agoraphobia. *Behav Res Ther* 1994;32:447-51.
277. Van Dyck R, Spinhoven P. Does preference for type of treatment matter? A study of exposure in vivo with or without hypnosis in the treatment of panic disorder with agoraphobia. *Behav Modif* 1997;21:172-86.
278. Wardle J, Hayward P, Higgitt A, Stabl M, et al. Effects of concurrent diazepam treatment on the outcome of exposure therapy in agoraphobia. *Behav Res Ther* 1994;32:203-15.
279. Watson JP, Mullett GE, Pillay H. The effects of prolonged exposure to phobic situations upon agoraphobic patients treated in groups. *Behav Res Ther* 1973;11:531-45.
280. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, et al. The cross-national epidemiology of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:305-9.
281. Versiani M, Cassano G, Perugi G, Benedetti A, et al. Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well-tolerated treatment for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:31-7.
282. Westen D, Morrison K. A multidimensional meta-analysis of treatments for depression, panic, and generalized anxiety disorder: an empirical examination of the status of empirically supported therapies. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:875-99.
283. Westenberg HG, den Boer JA. Selective monoamine uptake inhibitors and a serotonin antagonist in the treatment of panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1989;25:119-23.
284. White KS, Barlow DH. Panic disorder and agoraphobia. In: Barlow DH, editor. *Panic and its disorders*. New York – London: Guilford Press; 2002. p 328-79.
285. Wiborg IM, Dahl AA. Does brief dynamic psychotherapy reduce the relapse rate of panic disorder? *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:689-94.
286. Williams SL, Falbo J. Cognitive and performance-based treatments for panic attacks in people with varying degrees of agoraphobic disability. *Behav Res Ther* 1996;34:253-64.
287. Wincor MZ, Munjack DJ, Palmer R. Alprazolam levels and response in panic disorder: preliminary results. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:48-51.
288. Wittchen HU, Essau CA. Epidemiology of panic disorder: progress and unresolved issues. *J Psychiatr Res* 1993;27:47-68.
289. Woods SW, Nagy LM, Koleszar AS, Krystal JH, et al. Controlled trial of alprazolam supplementation during imipramine

treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:32-8.

290. Wright J, Clum GA, Roodman A, Febraro GA. A bibliotherapy approach to relapse prevention in individuals with panic attacks. *J Anxiety Disord* 2000;14:483-99.

291. Wulsin L, Liu T, Storrow A, Evans S, et al. A randomized, controlled trial of panic disorder treatment initiation in an emergency department chest pain center. *Ann Emerg Med* 2002;39:139-43.

292. Wulsin LR, Maddock R, Beitman B, Dawaher R, Wells VE. Clonazepam treatment of panic disorder in patients with recurrent chest pain and normal coronary arteries. *Int J Psychiatry Med* 1999;29:97-105.

293. Yingling KW, Wulsin LR, Arnold LM, Rouan GW. Estimated prevalences of panic disorder and depression among consecutive patients seen in an emergency department with acute chest pain. *J Gen Intern Med* 1993;8:231-5.

294. Zitrin CM, Klein DF, Woerner MG, Ross DC. Treatment of phobias. I. Comparison of imipramine hydrochloride and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:125-38.

295. Öst LG. Applied relaxation vs progressive relaxation in the treatment of panic disorder. *Behav Res Ther* 1988;26:13-22.

296. Öst LG, Jerremalm A, Jansson L. Individual response patterns and the effects of different behavioral methods in the treatment of agoraphobia. *Behav Res Ther* 1984;22:697-707.

297. Öst LG, Westling BE. Applied relaxation vs cognitive behavior therapy in the treatment of panic disorder. *Behav Res Ther* 1995;33:145-58.

298. Öst LG, Westling BE, Hellstrom K. Applied relaxation, exposure in vivo and cognitive methods in the treatment of panic disorder with agoraphobia. *Behav Res Ther* 1993;31:383-94.

Appendix 1. Kvalitetsmall för granskning av studier om ångestsyndrom

Kvalitetsmallen används för att bedöma bevisvärdet för de studier som uppfyllt inklusionskriterierna att ingå i översikten. Den har utarbetats i samarbete mellan SBU:s projektgrupper för ångestsyndrom, depressionsbehandling och behandling av beroendeproblem. Mallen är baserad på flera, redan publicerade mallar, och i viss utsträckning anpassad till studier där dubbelblindning inte är möjlig eller svår att genomföra (organisatoriska interventioner, psykoterapi etc). Med hjälp av mallen värderas såväl intern validitet (minimerad risk för systematiska fel) och extern validitet (grad av generaliserbarhet). Delpoängen i mallen summerades inte till en totalpoäng eftersom det inte finns några empiriskt säkerställda samband mellan summan av kvalitetspoäng och studiens trovärdighet.

Kvalitetsskala, med kriterier.

		Helt adekvat = 3	Vissa brister = 2	Oacceptabel = 1
Metaanalyser	A. Artikelurval, sökmetod B. Diagnostik C. Behandlingsbeskrivning D. Effektmått			
Randomiserade kontrollerade studier	A. Randomiseringsmetod B. Blindning C. Patientrekrytering, urval D. Diagnostik E. Kontrollbehandling F. Underlag för effektkalkyl G. Effektmått H. Multicenterstudie I. Behandlingsgenomförande J. Totala behandl situationen K. Biverkningsregistrering L. Statistisk metod			
Kohortstudier	Hantering av bias			
Fall-kontrollstudier	Hantering av bias			

Metaanalyser

A. Urval. Sökstrategi. Diskussion av publiceringsbias

Högsta poäng får en metaanalys där man angivit sökstrategi och där man även efterfrågat och fått kompletterande data från författare till inkluderade studier. Man har också redovisat inklusions- och exklusionskriterier. Det ska framgå hur man gjort kvalitetsbedömningen av inkluderade studier. Lägsta betyg ges om inga uppgifter lämnas om sökstrategi och urvalsprinciper, eller om studier av låg kvalitet inkluderats utan särskild diskussion.

B. Diagnostiska överväganden. Heterogenitetsvärdering

Högsta betyg sätts om man gjort separata analyser på subgrupper av studier med samma diagnostiska system. Beräkningar ska också ha gjorts på om exklusion av studier med extremt avvikande resultat påverkar analysen. Ej acceptabelt, en 1:a, ges om man slagit samman studier av mycket varierande patientmaterial utan att ens diskutera problem med detta.

C. Behandlingsbeskrivning

Högsta betyg sätts om det antingen kvantitativt eller kvalitativt är visat om variation i behandling påverkar effektstorleken, eller att sådan variation inte förekommer. Det är ett uttryck för dålig kvalitet och ger en etta, om man utan diskussion slår samman studier med varierande behandlingsformer och behandlingsintensitet.

D. Effektmått

Högsta betyg ges om man kunnat standardisera effektmått mellan studier eller gjort subgruppsanalyser baserade på valt effektmått. Lägsta poäng ges om man inte diskuterat problemet med val av primärt effektmått i studier med multipla sådana.

Randomiserade kontrollerade studier

A. Randomisering

För en 3:a krävs att det av artikeln framgår att randomiseringen har gjorts på sådant sätt att behandlaren ej kan påverka proceduren. En 1:a ges om patientfördelningen gjorts på basen av besöksdag, födelsedag eller liknande.

B. Blindning

För 3:a krävs att blindningen beskrivs tydligt och adekvat eller om behandlaren ej kan vara blind eller om skattningen gjorts av en oberoende och om behandlingsform ovetande bedömare. En 1:a ges om blindningen missköts (t ex att placebo och aktiv substans förpackats i olika förpackningar, haft olika storlek etc).

C. Patientrekrytering och urval

För en 3:a krävs att den totala patientpopulationen (t ex alla med den aktuella diagnosen under en viss tidsperiod på en öppenvårdsmottagning) redovisas och vilka skäl som gjort att inte alla potentiellt inkluderbara patienter faktiskt inkluderats. Tiden under vilken patienterna rekryteras ska också vara angiven. En 2:a ges om visserligen populationen är adekvat men bara mycket få randomiserats (problem med extern validitet). En 1:a ges till studier där det inte anges hur patienterna rekryterats, eller man inte kan utesluta att det rör sig om friska frivilliga.

D. Kriterier för diagnos och urval

För en 3:a krävs att ett operationellt diagnossystem använts, att man även systematiskt skattat förekomsten av andra psykiska störningar än den behandlade (t ex med speciellt instrument som SCID, eller åtminstone med checklistor för de vanliga axel I- och axel II-diagnoserna), samt att man haft en rimlig lägsta svårighetsgrad på en etablerad skattningsskala som krav för inklusion. En 1:a ges om författarna t ex skriver ”patienter som bedömdes behöva behandling med ...” eller enbart använder någon globalskattning som inte närmare redovisas. (Ses faktiskt inte sällan i studier från 1960- och 70-talen.)

E. Typ av kontrollbehandling

För en 3:a krävs att jämförelsebehandlingen är placebo eller att jämförelsen görs med en standardbehandling och att patientantalet är sådant att slutsatser om likhet eller skillnad kan dras. (Jones B, Jarvis P, Lewis J, Ebbutt A. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *BMJ* 1996;313:36-39, 550). En 1:a får studier som använt inadekvata doser av kontrollterapi, eller vad gäller psykologiska behandlingar har använt väntelistepatienter som kontroller. Skälet till detta är att man i praktiken inte alls vet vilken behandling som väntelistepatienterna faktiskt får.

F. Bortfallsanalys. Underlag för effektberäkning

För en 3:a krävs att effektberäkningen baserats på samtliga patienter som randomiserats och fått minst en dos av behandlingen (ITT, intention-to-treat). Dessutom ska en separat effektberäkning göras på den population som fullföljer behandlingen (completers). Skäl till varje bortfall ska redovisas. (Gillings D, Koch G. The application of the principle of intention-to-treat to the analysis of clinical trials. *Drug Information Journal* 1991;25:411-24). För en 3:a krävs också att ett primärt effektmått definierats och legat till grund för de huvudsakliga slutsatserna. En 1:a får en studie med stort bortfall, bristfällig redovisning av bortfall eller stark snedfördelning av detta, samt effektanalys enbart som ITT, eller enbart på de som fullföljer, förutsatt att bortfallet skulle kunna påverka resultatet.

G. Effektmått

För en 3:a krävs att använda effektmått baseras på skalor eller metoder som publicerats, inklusive belägg för tillfredsställande reliabilitet och validitet. En 2:a ges om bra skalor använts men inga data om samskattningsresultat, eller att det inte framgår om flera skattat. En 1:a ges om enbart dåligt definierade skalor använts.

H. Multicenterstudie

För en 3:a krävs samma som för F samt att variationen mellan olika centra redovisas och att om något centrum avviker kraftigt med avseende på antal rekryterade patienter eller behandlingseffekt detta diskuteras och separata analyser med detta centrum exkluderat redovisas. Om inga uppgifter redovisas motiverar detta en 1:a.

I. Behandlingens genomförande

För en 3:a krävs att dosering och tid för dositering är rimlig för både testbehandling och referensbehandling. För en 3:a krävs också att följsamhet med behandling kontrollerats genom koncentrationsbestämning i kroppsvätskor, för en 2:a genom tableträkning. För att en psykologisk behandling ska ges en 3:a krävs att behandlingen utförs av i tekniken utbildade terapeuter med hjälp av manual och att följsamheten med denna kontrolleras genom oberoende analys av inspelade terapisesioner. En 1:a får t ex en studie som pågått under för kort tid, eller använt inadekvata doser av kontrollterapi, eller inte angivit att man försökt uppskatta följsamhet med behandlingen.

J. Redovisning av den totala behandlingssituationen

För en 3:a krävs att man har en god kontroll över behandlingssituationen, att de deltagande patienterna inte får andra behandlingar än de som studien tillåter och att man redovisar i vilket forum behandlingen sker (vissa testinstitut i USA ger mycket torftig information om ramen för behandlingen). En 1:a får en studie som inte uppger om patienterna får annan behandling än den studerade och om man inte ens diskuterar frågan.

K. Biverkningsregistrering

För en 3:a krävs att man aktivt frågat efter biverkningar med hjälp av en strukturerad skala. En 2:a ges om man frågat ostrukturerat om patienten haft några obehag av behandlingen. En 1:a ges om inget skrivs om biverkningar, eller om det bara skrivs att "behandlingen tolererades väl". Psykoterapier har tidigare inte antagits kunna orsaka specifika biverkningar utan enbart kunnat vara utan effekt. Därför är det inte meningsfullt att skatta denna punkt i psykoterapistudier.

L. Statistisk metodik

Även punkt F kan sägas avse dataanalys. Här värderas om eventuella resultat av studien baseras på en rimlig statistisk metodik. För att en 3:a ska ges krävs att använda metoder är adekvata, en bedömning som ibland kan kräva samråd med personer med särskild kompetens i medicinsk statistik. Om man efter det att studien genomförts börjar göra subgruppsanalyser, på basen av kön, ålder, svårighetsgrad, dosering etc, kan dessa ge uppslag till nya studier, men sällan i sig vara någon grund för säkra slutsatser. En 1:a ges om inget skrivs om val av statistisk metod, eller det är uppenbart att valet av metod är olämpligt eller dess tillämpning felaktigt.

Epidemiologiska studier

Såväl kohort- som fall-kontrollstudier kan vara relevanta att inkludera i arbetet. (Enkla riktlinjer för bedömning finns i Crombie I. *The pocket guide to critical appraisal*. British Medical Journal Publishing Group, London 1996.) Moderna observationstudier använder dock ofta sofistikerade metoder för att reducera risken för bias och värdering av dessa kan kräva epidemiologisk specialkompetens.

Regler för inklusion och exklusion av studier

I vissa kvalitetsgranskningar anges regler för exklusion. På basen av publicerade metodologiska studier har beslutats att även inkludera studier av låg kvalitet, men att tillmäta dessa begränsad betydelse och göra speciella beräkningar av i vilken utsträckning medtagande av dessa studier påverkar den samlade effektstorleken.

Ordlista

**Agorafobi
("torgskräck")
vid paniksyndrom**

Fobi för situationer eller platser där det är svårt att fly eller få hjälp vid en eventuell panikattack. Typiska situationer är att åka buss, sitta på restaurang eller gå över en bred gata. Personer med agorafobi undviker i görligaste mån sådana situationer eller platser, vilket begränsar livsföringen. Agorafobi uppträder ofta tillsammans med paniksyndrom men kan också förekomma enbart.

**Anxiety
Management
Training**

Beteendeterapeutisk metod.

Bias

Systematiskt fel som kan uppstå vid klinisk undersökning eller vid beräkning av resultaten. *Publikationsbias* uppstår när studier som visar effekt av en behandling i högre utsträckning publiceras än studier som inte visar effekt. Behandlingen kan då synas mer effektiv än den i verkligheten är.

Bortfall

Personer som har gått med på att delta i en klinisk undersökning men som inte fullföljer den.

Completeranalys

Beräkning av behandlingsresultat baserat enbart på dem som fullföljt behandlingen.

**Överkorsningsstudie
(crossover)**

Studien läggs upp så att varje deltagare växlar mellan flera behandlingar. Varje deltagare blir därmed sin "egen kontroll".

DALY ("Disability-Adjusted Life Years")	Ett mått på "förlusten av friskt liv" i befolkningen pga sjukdomar och skador. Varje sjukdom eller skada tilldelas ett värde beroende på svårighetsgrad och dödlighet. Talet, kombinerat med hur vanligt problemet är, omvandlas till "förlorade friska år".
Dropout	Prövningsdeltagare som upphör att delta i projektet, genom att t ex avsluta sin behandling i förtid eller genom att inte medverka i uppföljningen.
DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)	Ger en definition och en beskrivning av psykiatriska diagnoser. DSM är utarbetad av APA (American Psychiatric Association) och har reviderats vid fyra tillfällen. Den senaste versionen är DSM-IV.
Dubbelblind kontroll	Varken patient eller behandlande läkare känner till vilken behandling som ges.
Dystymi	Långvarig nedstämdhet som dock inte är så djup som vid egentlig depression.
EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing)	Psykoteraeutisk metod som kombinerar flera terapier och med inslag av rytmiska ögonrörelser.
Endogen	Av inre orsaker, dvs ej påverkan utifrån (exogen).
Enkel fobi	Fobi avseende en enstaka situation eller företeelse (t ex ormar eller tandläkarbesök), definierad i DSM-III-R. Motsvaras av specifik fobi i DSM-IV.
Enkelblind undersökning	En klinisk prövning där en part, vanligen deltagaren, är ovetande om vilken behandling som ges medan den andre, vanligen prövaren, vet vilken behandling som givits.

Exponering	Beteendeterapeutisk metod där patienten utsätts för det som orsakar ångest/rädsla för att träna bort rädslan. Exponeringen kan vara verklig eller i fantasin.
Fobi	Oresonlig rädsla för något som under normala förhållanden inte är farligt. Fobin leder till att man försöker undvika det som väcker rädslan.
Flooding	Långvarig exponering.
GAD	Generaliserat ångestsyndrom.
HADS	Skattningsskalan Hospital Anxiety and Depression Scale.
ICD (International Classification of Diseases)	Klassifikationssystem av sjukdomar, utarbetat av WHO. Används parallellt med DSM och har reviderats vid flera tillfällen. Senaste version är ICD-10.
Instrument	Verktyg som möjliggör eller underlättar att ställa en diagnos eller avgöra tillståndets svårighetsgrad. Instrumentet kan bestå av skattningsskala, intervjuformulär eller kombinationer av dessa.
Implosion	Långvarig exponering.
ITT-analys	Analysmetod där resultatet för samtliga försökspersoner som randomiserats medräknas oavsett om de fullföljt behandlingen eller inte. Ett problem vid värderingen av resultaten är de försökspersoner som avbrutit behandlingen i förtid. En metod som ofta används för att hantera detta bortfall är ITT-LOCF (Last Observation Carried Forward) dvs det senast uppmätta värdet används som värde vid senare mätningar.

KBT	Kognitiv beteendeterapi. Psykoterapi som kombinerar olika tekniker för att förändra patienters beteende och tänkesätt. Det innebär att KBT inte är ett entydigt begrepp och att det kan vara svårt att jämföra behandlingseffekter mellan studier där olika former av KBT använts.
Kognitiv omstrukturering	Psykoterapeutisk metod som syftar till att förändra patientens sätt att tänka på och relatera till sin omgivning.
Komorbiditet	Samsjuklighet, samtidig sjukdom.
Kontrollerad undersökning	Undersökningen är jämförande, dvs deltagarna är indelade i olika grupper som jämförs med varandra.
Mediera	Förmedla.
Metaanalys	En statistisk metod där resultaten från flera jämförande undersökningar slås ihop. Metaanalysen ger en överblick över i vilken utsträckning studierna är samstämmiga. Den kan också ge en fingervisning om en metod är effektiv när det finns flera studier som, var och en för sig, är för små för att visa signifikanta resultat.
Noceboeffekt	Förväntningar som inte uppfylls resulterar i en försämring av tillståndet. Inträffar t ex för individer som randomiseras till väntelista.
OCD (Obsessive Compulsive Disorder)	Tvångssyndrom.

Panikattack	Avgränsade perioder av intensiv rädsla eller obehag. En rad ångestsymtom som t ex hjärtklappning, andnöd eller frossa uppkommer snabbt och oväntat. Symtomen tilltar och når sitt maximum inom tio minuter varefter de avtar. Den drabbade känner ofta en instinkt att vilja fly från en outhärdlig situation.
Paniksyndrom	Karakteriseras av flera återkommande, oväntade panikattacker samt en konstant rädsla för nya attacker (förväntningsoro). En person med paniksyndrom brukar också vara orolig för följderna av attackerna och många kommer med tiden förändra sitt beteende (undvikandebeteende).
Placebo	Behandling som avses vara biologiskt överksam. Effekten av placebo jämförs med effekten av aktiv behandling. Den som behandlas med placebo kan förbättras, dels beroende på en förväntan att ha fått aktiv behandling, dels på den ökade uppmärksamhet och kontaktmöjligheter som följer av att ingå i en klinisk prövning (placeboeffekt).
Prevalens	Andel av befolkningen som har en viss diagnos vid en bestämd tidpunkt.
Prospektiv undersökning	Data samlas in från den tidpunkt när deltagaren kommit med i undersökningen och utveckling följs framåt i tiden. Motsatsen är retrospektiv undersökning där man försöker bilda sig en uppfattning om hur det varit tidigare, innan undersökningen påbörjades.

Psykodynamisk terapi	Samtalsbehandling som grundar sig på att terapeut och patient tillsammans försöker förstå de inre sammanhangen, t ex hur symtomen kan hänga samman med livssituationen nu eller tidigare i livet. Målet är att genom ökad förståelse kunna finna nya perspektiv och sätt att hantera svårigheter i livet.
QALY (livskvalitetsjusterade levnadsår)	Uttrycker effekterna av sjukdomar och skador i befolkningen, som medellivslängden i antal år med full hälsa. Sjukdomen eller skadan ges ett värde mellan 0 och 1 (1 motsvarar full hälsa och 0 motsvarar död) som viktas med prevalensen för sjukdomen/skadan. QALY är ett vanligt mått i hälsoekonomiska studier.
Randomisering	Deltagarna i en klinisk prövning fördelas slumpmässigt mellan olika behandlingsalternativ.
Rebound	Symtomen återkommer, ofta förvärrade, då en tids framgångsrik behandling avslutas eller dosen sänks.
Responder	Deltagare i en klinisk undersökning som förbättras av behandlingen.
Retrospektiv undersökning	Undersökning som utnyttjar data som samlats in tidigare, t ex i dataregister eller patientjournaler eller då försökspersonen intervjuas om hur det varit tidigare.
Rogeriensk terapi	En samtalsbehandling, uppkallad efter sin upphovsman. Kallas även "counselling" eller "non-directive therapy". Rogeriensk terapi används som psykologisk placebo i många psykoterapistudier.
Somatisk	Kroppslig.

Somatoformt syndrom	Ett flertal kroppsliga besvär (trötthet, magbesvär, smärta etc) som har varat minst sex månader och som orsakar lidande och funktionsnedsättning. Symtomen kan inte förklaras av kroppslig sjukdom eller missbruk. Det kan också vara så att det finns en känd kroppslig sjukdom men klagomålen är enträgnare och ger mer funktionsnedsättning än vad som rimligen kan förväntas utifrån patientens historia, undersökningar eller laboratoriesvar.
Stratifiera	Uppdelning av dem som ingår i undersökningen, efter t ex ålder, kön eller socialgrupp.
Syndrom	En grupp av symtom som förekommer tillsammans.
Utsättningssymtom	Symtom, t ex domningar, yrsel och förändrat luktsinne, som uppkommer i samband med att behandlingen avslutas eller dosen minskas.
Väntelista	Personer som slumpfördelas att inte få någon behandling omedelbart utan enbart står på väntelista för att senare få genomgå behandlingen.

Presentation av projektgruppen och externa granskare

Projektgrupp

Viveka Alton Lundberg

Informatiker, SBU

Susanne Bejerot

Överläkare, med dr, leg psykoterapeut, enhetschef, Norra Stockholms psykiatri, Stockholm

Cecilia Björkelund

Professor, Avdelningen för allmänmedicin, Göteborgs universitet

Tom Fablén

Med dr

Mats Fredrikson

Professor, Institutionen för psykologi, Uppsala universitet, Uppsala

Ingrid Håkanson

Projektassistent, SBU

Lars von Knorring

Professor, Institutionen för Neurovetenskap, Psykiatri, Akademiska sjukhuset, Uppsala universitet, Uppsala

Agneta Pettersson

Projektledare, SBU

Per-Anders Rydellius

Professor, överläkare, Institutionen för Kvinnors och Barns hälsa, Karolinska Institutet, BUP-divisionen, Stockholms läns landsting

Sten Thelander

Projektledare, SBU

Helene Törnqvist

Hälsoekonom, programchef, SBU

Kristian Wahlbeck

Professor, Vasa centralsjukhus, Helsingfors universitet, Vasa, Finland och Forskningsprofessor, Forsknings- och utvecklingscentralen för social- och hälsovården (STAKES), Helsingfors, Finland

Hans Ågren

Professor, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Sektionen för psykiatri, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Externa granskare

Fredrik Almqvist

Professor, HUKS, Helsinki, Finland

Alv A. Dahl

Forskningsrådgiver, professor, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF, Montebello, Oslo, Norge

Per Høglend

Professor, Psykiatrisk institutt, Oslo, Norge

Raben Rosenberg

Professor, Center for Psykiatrisk Grundforskning, Psykiatrisk Hospital i Århus, Århus Universitetshospital, Århus, Danmark

Bindningar och jäv

Inom projektgruppen har följande medlemmar deklarerat någon form av arvode i samband med frågeställningar om ångest.

Lars von Knorring

”Principal Investigator” för SLICE-studien, sponsrad av Pfizer 1998–2004. Studien är avslutad men publikationer utkommer fortfarande.

Susanne Bejerot

Har under 1991–1993 deltagit i kontrollerad studie för paroxetin vid tvångssyndrom. Har deltagit i informationsinsatser (föreläsningar, informationsskrifter etc) arrangerade av läkemedelsindustrin.

Cecilia Björkelund

Forsknings-samarbete i dataprojekt med Novartis (ej läkemedel), ej arvode eller anslag.

Tom Fahlén

Föreläsningar och informationsmaterial av bipolär sjukdom, arvoderat av GlaxoSmithKline. Prövare i studie av venlafaxin och paroxetin vid social fobi 2001.

Mats Fredrikson

GlaxoSmithKline, forskningsstöd – konsultverksamhet.

Kristian Wahlbeck

Föreläsningar vid möten anordnade av läkemedelsindustrin, i egenskap av myndighetsperson. Personliga arvoden har inte utbetalats.

Hans Ågren

Deltagare i advisory boards för antidepressiva läkemedel hos Organon, Lilly och Lundbeck. Vetenskapsrådet: anslag. Inga industrianslag.

Innehåll, Volym 2

SBU:s sammanfattning och slutsatser

3. **Psykologisk och farmakologisk behandling av specifika fobier**
4. **Behandling av social fobi**
5. **Psykologisk och farmakologisk behandling av tvångssyndrom (OCD) hos vuxna**
6. **Behandling av posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)**
7. **Behandling av generaliserat ångestsyndrom, GAD**
8. **Behandling och förebyggande av ångestsyndrom hos barn och ungdomar**
9. **Hälsoekonomiska aspekter**

Appendix 1. **Kvalitetsmall för granskning av studier om ångestsyndrom**

Ordlista

Presentation av projektgruppen och externa granskare

Bindningar och jäv

Rapporter publicerade av SBU

Gula rapporter

Behandling av ångestsyndrom (2005), nr 171/1+2
Förebyggande åtgärder mot fetma (2004), nr 173
Måttligt förhöjt blodtryck (2004), två volymer, nr 170/1+2
Kronisk parodontit – prevention, diagnostik och behandling (2004), nr 169
Behandling av depressionssjukdomar (2004), tre volymer, nr 166/1+2+3
Sjukskrivning – orsaker, konsekvenser och praxis (2003), nr 167
Osteoporos – prevention, diagnostik och behandling (2003), två volymer, nr 165/1+2
Hörapparat för vuxna – nytta och kostnader (2003), nr 164
Strålbehandling vid cancer (2003), två volymer, nr 162/1+2
Att förebygga karies (2002), nr 161
Fetma – problem och åtgärder (2002), nr 160
Behandling med östrogen (2002), nr 159
Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism (2002), tre volymer, nr 158/1+2+3
Behandling av alkohol- och narkotikaproblem (2001), två volymer, nr 156/1+2
Cytostatikabehandling vid cancer/Chemotherapy for cancer (2001), två volymer, nr 155/1+2
Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (2000), nr 153
Behandling av astma och KOL (2000), nr 151
Ont i magen – metoder för diagnos och behandling av dyspepsi (2000), nr 150
Ont i ryggen, ont i nacken (2000), två volymer, nr 145/1+2
Behandling av urininkontinens (2000), nr 143
Avancerad hemsjukvård och hemrehabilitering (1999), nr 146
Prognostiska metoder vid akut kranskärlssjukdom (1999), nr 142
Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet (1998), nr 139
Metoder för rökavvänjning (1998), nr 138
Reumatiska sjukdomar, Volym 1, Analys av området (1998), nr 136/1
Reumatiska sjukdomar, Volym 2, Litteraturgranskning (1998), nr 136/2
Att förebygga sjukdom – med antioxidanter, Volym 1 (1997), nr 135/1
Antioxidanter, Cancersjukdomar (1997), två volymer, nr 135/2:1 + nr 135/2:2
Att förebygga sjukdom i hjärta och kärl (1997), nr 134
Behandling med neuroleptika (1997), två volymer, nr 133/1+2
Behandling med östrogen (1996), nr 131
Strålbehandling vid cancer, Volym 1 (1996), nr 129/1
Strålbehandling vid cancer, Volym 2, Litteraturgranskning (1996), 129/2
Mätning av bentäthet (1995), nr 127
Massundersökning för prostatacancer (1995), nr 126
Trafikolycksfall (1994), nr 122

Måttligt förhöjt blodtryck (1994), nr 121
Gendiagnostik med PCR (1993), nr 118
Retinopati vid diabetes – värdet av tidig upptäckt (1993), nr 117
Slaganfall (1992), nr 116
Magnetisk resonanstomografi (1992), nr 114
Epilepsikirurgi (1991), nr 110
Benmargstransplantation (1991), nr 109
Ont i ryggen – orsaker, diagnostik och behandling (1991), nr 108
Gastroskopi – vid utredning av ont i magen (1990), nr 104
Ont i ryggen – ett samhällsproblem (1989), nr 107
Stövågsbehandling av njursten och gallsten (1989), nr 106
Kärlkirurgi vid åderförkalkning i benen (1989), nr 105
Preoperativa rutiner (1989), nr 101

Vita rapporter

Evidensbaserad äldreomsorg (2003), nr 163
Rökning och ohälsa i munnen (2002), nr 157
Placebo (2000), nr 154, Ges ut av Liber
Behov av utvärdering i tandvården (2000), nr 152
Sveriges ekonomi och sjukvårdens III, Konferensrapport (2000), nr 149
Alert – Nya medicinska metoder (2000), nr 148
Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF) (2000), nr 147
Patient-läkarrelationen (1999), Ges ut av Natur och Kultur, nr 144
Evidensbaserad omvårdnad: Behandling av patienter med schizofreni (1999), nr 4
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med depressionssjukdomar (1999), nr 3
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med måttligt förhöjt blodtryck (1998), nr 2
Evidensbaserad omvårdnad: Strålbehandling av patienter med cancer (1998), nr 1
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med ländryggsbesvär (1999), nr 102
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med nackbesvär (1999), nr 101
Smärtor i bröstet: Operation, ballongvidgning, medicinsk behandling (1998), nr 140
Sveriges ekonomi och sjukvårdens II, Konferensrapport (1998), nr 137
Längre liv och bättre hälsa – en rapport om prevention (1997), nr 132
Sveriges ekonomi och sjukvårdens I, Konferensrapport (1995), nr 128
Den medicinska utvecklingen i Sverige 1960–1992 (1995), nr 124
Behov av utvärdering inom sjuksköterskans arbetsområde (1994), nr 123
Behov av utvärdering i psykiatrin (1992), nr 112

SBU Alert-rapporter

Utvärdering av nya metoder inom hälso- och sjukvården. Finns i pdf-format på www.sbu.se/alert

Engelska rapporter

Moderately Elevated Blood Pressure (2004), Volume 2, no 170/2
Sickness absence – causes, consequences, and physicians' sickness certification practice (2004), no 167E

Radiotherapy for Cancer – A Systematic Literature Review (2003), Volume 2,
no 162/2
Treating and Preventing Obesity (2003), no 160E
Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156E
Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4E
Chemotherapy for Cancer (2001), Volume 2, no 155/2
CABG/PTCA or Medical Therapy in Anginal Pain (1998), no 141E
Bone Density Measurement, Journal of Internal Medicine, Volume 241
Suppl 739 (1997), 127/suppl
Critical Issues in Radiotherapy (1996), no 130E
Radiotherapy for Cancer, Volume 1, Acta Oncologica, Suppl 6 (1996), 129/1/suppl
Radiotherapy for Cancer, Volume 2, Acta Oncologica, Suppl 7 (1996), 129/2/suppl
Mass Screening for Prostate Cancer, International Journal of Cancer,
Suppl 9 (1996), 126/suppl
Hysterectomy – Ratings of Appropriateness... (1995), no 125E
Moderately Elevated Blood Pressure, Journal of Internal Medicine, Volume 238
Suppl 737 (1995), 121/suppl
CABG and PTCA. A Literature Review and Ratings... (1994), no 120E
Literature Searching and Evidence Interpretation (1993), no 119E
Stroke (1992), no 116E
The Role of PTCA (1992), no 115E
The Problem of Back Pain – Conference Report (1989), no 107E
Preoperative Routines (1989), no 101E