

KÜSIMUS 2

2. Kas ärevushäirega patsientidel kasutada farmakoloogilist ravi koos mittefarmakoloogilise raviga vs mittefarmakoloogilist ravi vs farmakoloogilist ravi?

POPULATION:	ärevushäirega patsientidel
INTERVENTION:	farmakoloogilist ravi koos mittefarmakoloogilise raviga
COMPARISON:	mittefarmakoloogilist ravi vs farmakoloogilist ravi
MAIN OUTCOMES:	Paanikahäire agorafobiaga või ilma, ravijärgselt: (samaaegselt KKT ehk kognitiiv-käitumisteraapia + ravi anksiolüütikumiga) vs (samaaegselt KKT + tablett platseebo); Generaliseerunud ärevushäire, ravijärgselt: (samaaegselt KKT + ravi anksiolüütikumiga) vs (samaaegselt KKT + tablett platseebo); Paanikahäire agorafobiaga või ilma, jälgimine: (samaaegselt KKT + ravi anksiolüütikumiga) vs (samaaegselt KKT + tablett platseebo); Paanikahäire agorafobiaga või ilma, jälgimine: (samaaegselt KKT + ravi antidepressandiga) vs (samaaegselt KKT + tablett platseebo), diagnoosi ja ravimite alusel; Paanikahäire agorafobiaga või ilma, jälgimine: (samaaegselt KKT + ravi antidepressandiga) vs (samaaegselt KKT ja tablett platseebo), diagnoosi ja ravimite alusel; Paanikahäire agorafobiaga või ilma: (järjestikune paroksetiini manustamine) vs (platseebo koos KKT); Paanikahäire agorafobiaga või ilma, ravijärgselt: (samaaegselt KKT ja paroksetiin) vs (samaaegselt KKT ja tablett platseebo);
SETTING:	23.08.2020

HINNANG

Problem

Is the problem a priority?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Kas ärevushäirega patsientide ravimisel kasutada esmaseks mittefarmakoloogilist ravi vs farmakoloogilist ravi vs mõlemaid kombineerituna?</p> <p>Kas ärevushäirega patsientidel kasutada farmakoloogilist ravi koos mittefarmakoloogilise raviga vs mittefarmakoloogilist ravi vs farmakoloogilist ravi?</p> <p>Töörühma hinnangul on need kaks küsimust omavahel seotud ning vajavad mõlemad avamist, sest on vaja välja selgitada, millised on uuemad soovitud ärevushäire ravi alustamisel ja jätkamisel.</p>	

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Metaanalüüsis (1) võrreldi psühhoterapia tõhusust kontrollgrupi (ootejärjekord, ravi "nagu tavaliselt", platseebo, muu), teise psühhoterapia või farmakoterapiaga. Arvesse võeti 41 juhuslikustatud uuringut (2132 täiskasvanud osalejat GAD-i diagnoosiga). Ajaperiood varieerus, täpseid kriteeriume ei tähistatist leitud.</p> <p>Tulemused: psühhoterapiad, eriti CBT, on tõhusad GAD-i ravis.</p> <p>Autorid toovad välja, et kuigi CBT on efektiivne GAD-i ravis ja omab märkimisväärset mõju GAD-iga kaasnevale depressioonile, ei leidu uuringuid, mis hindaksid ravi pikaajalisi toimeid. Samuti puuduvad uuringud, mis võrdleksid CBT-d ravi "nagu tavaliselt" või platseeboga.</p> <p>Ühes hilisemas metaanalüüsis (2) analüüsi, kuivõrd tõhus on CBT täiendamine farmakoterapiaga (kas</p>	

samaaegselt või ebaõnnestunud CBT-kuuri järgselt) ning hinnati uute monoterapiatena mittekasutatavate ravimite võimet CBT-d tõhustada. Arvesse võeti 68 topeltpimedat juhuslikustatud uuringut depressiooni ja ärevushäiretega inimestel (osalejate arvu täistekstist ei leitud). Ajaperiood varieerus, täpseid kriteeriume täistekstist ei leitud. Selle metaanalüüsi andmed on sisestatud GRADE-tabelisse.

Tulemused: antidepressandid ja anksiolüütikumid ei parenda püsivalt või märkimisväärselt CBT mõju ärevus- või depressioonihäirega patsientides.

Rohkem väljavõtteid **tulemustest**:

- antidepressandi lisamine CBT-le annab väikse eelise CBT-monoterapia üle ravi järgselt, eelis kaob ravimi lõpetamisel;
- antidepressantide täiendefekt ei tundu olema märkimisväärselt tugevam konkreetse ärevus- või depressiivse häire korral;
- antidepressantide täiendefekt ärevushäirete korral võrrelduna platseeboga oli väike (NNT 9.1) ravi järgselt ja negatiivne ning ebaoluline hilisemal kontrollil;
- SSRI/SNRI ravi järgselt oli väikse mõjuga (NNT 9.1);
- olulist grupisest heterogeensust nähti ravi järgselt paroksetiin- ja sertraliinravi korral;
- olemasoleva tõenduse põhjal võib järeldada, et anksiolüütikumi samaaegne kasutamine annab suuremat kasu GAD-i korral ravi järgselt kui teiste häirete puhul.

Kokkuvõtted:

- leidub väike tõendus, et antidepressandid või anksiolüütikumid oleksid tõhusamad kui platseebo, kui lisada neid CBT-le esmavaliku ravina;
- ärevushäirete korral, 9-le patsiendile on vaja manustada lisaks antidepressanti ja 18-le anksiolüütikumi, et saavutada 1 soodne lisatulemus CBT üle;
- antidepressantide ja anksiolüütikumide lisamise eelised CBT-le kaovad, kui ravimite võtmine lõpetatakse.

Ühes metaanalüüsis (3) võrreldi farmako-, psühhoteraapia ja nende kombinatsiooni tõhusust (farmakonidest figureerisid uuringutes peamiselt bensodiasepiinid, monoamiini oksüdaasi inhibiitorid ja tritsüklilised antidepressandid). Arvesse võeti 234 juhuslikustatud-kontrollitud uuringut (37333 osalejat paanikahäire (agorafobia või ilma), generaliseerunud ärevushäire või sotsiaalärevushäire diagnoosiga (DSM-III või hiljemad versioonid)). Uuringute keskmine kestvus nädalates: ravimuuritud 9.2 +/- 4.4, psühhoteraapiad - 12.4 +/- 5.5, psühhodünaamiline teraapia 21.0 +/- 11.4.

Tulemused: otsestes võrdlustes oli CBT märkimisväärselt efektiivsem kui ravijärjekord, psühholoogiline platseebo ja ravimplatseebo. Vaadates aga mõju suurust enne ja pärast ravi ei erinenud psühhoteraapiad ravimplatseebost (leidu ei seleta ei heterogeensus, publikatsiooninihe ega truudusefekt).

Kokkuvõte: psühhoteraapia, ravimite või nende kahe kombinatsiooni valimise üle peaks otsustama patsient, kuna ravimitel esineb kõrval-, koostoimeid ja vastunäidustusi. Lisaks peab võtma arvesse ravimaksumust, ootejärjekorda ja kuuri pikkust. Patsiente peab informeerima erinevustest eri ravivõimaluste ravieelsest ja -järgsest mõjust, samuti riski-kasu suhtest.

Ühes värskeemas ülevaateartiklis (4) võeti kokku publikatsioonile eelneva 5 aasta teadmised GAD ravi kohta. Arvesse võeti 19 süstemaatilist ülevaadet kas metaanalüüsiga või ilma (umbes 88000 osalejat). Ajaperiood varieerus sõltuvalt konkreetsest uuringust.

- Tõendusmaterjali kohaselt on **veebipõhine teraapia teostatav ja tõhus ravivõimalus. Silmast silma terapeudi juhendatud teraapia oli kliiniliselt tõhusam võrreldes arvuti-juhendatud teraapiaga.** Kasu varieerus sõltuvalt ärevushäire tüübist.
- Füüsiline aktiivsus: **liikumisharjutused olid efektiivsed, sõltumata tüübist ja füüsilise aktiivsuse intensiivsusest, samas treening ainuüksi oli vähem efektiivne kui antidepressant-ravi.**
- Ärevushäirete astmelise ravi mudel oli tõhususe ja kuluefektiivsuse osas parem võrreldes tavalise **raviga**, seega saab mudel vähendada teenusepakkuja koormust ja suurendada kättesaadavust.

Kokkuvõttes olid ravimite keskmised ravieelsed ja -järgsed mõju suurused psühhoteraapiatest

	paremad. Üldiselt ei erinenud psühhoteraapiate mõjud ravimplatseebost. Üllataval kombel on mitte ainult psühhoteraapia, vaid ka ravimid ja väiksemal määral platseebo, näidanud sarnast püsivat mõju ärevushäirete parenemisele.	
--	--	--

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Soovimatu mõju tõendusmaterjali põhjal ei selgunud.</p> <p>-</p>	

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	<p>Allikate kvaliteet varieerus, sekretariaat hindab tõenduse kvaliteedi väga madalaks.</p>	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 	<p>Eraldi tõendusmaterjali otsingut patsientide väärtushinnangute ja eelistuste kohta kliinilisele küsimusele vastamisel ei otsitud.</p>	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	n/a	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Antud sekkumise rakendamine ei peaks tervishoiusüsteemile lisakulu tekitama.	

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	n/a	

Soovitused

11. Ärevushäirega patsiendile, kellel on tugevalt väljendunud ärevushäire sümptomaatika ja/või sellest tulenevalt on häiritud sotsiaalne toimimine, lisage eneseabile koheselt psühhoteeraapia või farmakoloogiline ravi. [AJAKOHASTATUD]

12. Ärevushäirega patsiendil võite farmakoteeraapiat ja psühhoteeraapiat kombineerida juhtudel, kui kumbki eraldi ei ole olnud tõhus, ärevushäire sümptomaatika on väljendunud, on olnud korduvad häire ägenemised või kaasuvad teised psüühikahäired.

LISAINFO

LISAINFO:

Eesti ravijuhendi (nõukoda, 2014) soovitused.

- **9** (tugev soovitus). Kui teavitamine ja eneseabivõtted ei ole andnud soovitud tulemust, lisage psühhoteraapia või farmakoteraapia, mis on võrdselt tõhusad.
- **10** (tugev soovitus). Valige farmakoteraapia või psühhoteraapia lähtuvalt patsiendi eelistustest, ravi sobivusest ja kättesaadavusest.
- **11** (tugev soovitus). Tugevalt väljendunud ärevushäire sümptomaatika ja/või sellest tuleneva sotsiaalse toimimise olulise häirituse korral alustage kohe lisaks eneseabile psühhoteraapia või farmakoloogilise raviga.
- **12** (soovitus pigem teha). Farmakoteraapiat ja psühhoteraapiat võite kombineerida juhtudel, kui kumbki eraldi ei ole olnud tõhus, ärevushäire sümptomaatika on väljendunud, on olnud korduvad häire ägenemised või kaasuvad teised psüühikahäired.
- **13** (praktiline soovitus). Psühhoteraapiatest eelistage kognitiiv-käitumisteraapiat.

NICE ravijuhendi (Health, 2011) soovitused.

Olulisemad väljavõtted GAD-i patsientide astmelisest käsitlusest (sekretariaadiliikmete valik). - 5.4.4.1. Järgi astmelise käsitluse mudelit pakkudes esmavalikuna vähim invasiivset ja tõhusaimat sekkumist. - 5.4.4.5. Teavita GAD-i patsiente, kellele pole pakutud või kes on keeldunud 1.-3. astme sekkumistest, vastavate sekkumiste võimalikest eelistest ja paku neist selliseid, mida patsiendid pole veel proovinud. - 5.4.4.6. Kaalu ravikombinatsioonide (psühholoogiline ja farmakoloogiline ravi, antidepressandid või antidepressantide tõhustamine teiste ravimitega) pakkumist, kuid pane tähele ja pea meeles, et * **puudub tõendus kombinatsioonravi efektiivsuse kohta ja * antidepressantide kombineerimisel ja tõhustamisel suureneb kõrval- ja koostoimete esinemine.** - 5.4.4.7. Kombinatsioonravi peaks läbi viima vaid tervishoiutöötajad, kellel on pädevus komplitseeritud ravirefraktaarsete ärevushäirete psühholoogilises ja farmakoloogilises ravis, peale kõikehõlmavat diskussiooni patsiendiga pakutud ravi võimalike eeliste ja puuduste kohta. - 5.4.4.8. Komplitseeritud ravirefraktaarsete GAD-i patsientide ravimisel teavita neid asjakohastest kliinilistest uuringutest, milles nad võivad avaldada soovi osa võtta, võttes alati arvesse kohalikke eetikajuhiseid. - 7.11.1.1. **2. astme sekkumistele ebapiisava ravivastusega või märkimisväärse funktsioonihäirega GAD-i patsientidele paku kas individuaalset kõrge intensiivsusega psühholoogilist sekkumist või farmakoteraapiat.** - Varusta patsienti suulise ja kirjaliku informatsiooniga ravi võimalike eeliste ja puuduste (sh farmakoteraapiaga seotud kõrvaltoimed ja võõrutussündroomid) kohta. - **Ravi valikul lähtu patsiendi eelistustest, kuna pole tõendust selle kohta, et kumbki ravivõimalus (individuaalne kõrge intensiivsusega psühholoogiline sekkumine või farmakoteraapia) on parem.** - 7.11.1.2. Kui patsient GAD-iga valib kõrge intensiivsusega psühholoogilist sekkumist, **paku kas CBT-d või rakenduslõdvestust.** - 7.11.1.8. Kaalu suunamist 4. astme sekkumiste juurde, kui GAD-i patsiendil on tugev ärevus väljendunud funktsioonihäirega koos enesevigastuse/enesetapu riskiga või olulise hulgihäirelisusega (nt ainete kuritarvitamine, isiksushäire või kompleksed füüsilise tervise probleemid) või enesehoolimatusega või ebapiisava ravivastusega 3. astme sekkumistele.

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole S, Huibers M, Berking M, Andersson G. Psychological treatment of generalized anxiety disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*; 2014.
2. DF, Tolin. Can Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety and Depression Be Improved with Pharmacotherapy? A Meta-analysis. *Psychiatr Clin North Am*; 2017.
3. Bandelow B, Reitt M, Röver C, Michaelis S, Görlich Y, Wedekind D. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*; 2015.
4. Mangolini VI, Andrade LH, Lotufo-Neto F, Wang YP. Treatment of anxiety disorders in clinical practice: a critical overview of recent systematic evidence. *Clinics (Sao Paulo)*; 2019.