

Originalarbeit

Patienten mit Panikstörung in der Primärversorgung

Effekte eines Praxisteam-unterstützten Übungsprogramms. Eine Cluster-randomisierte Studie

Jochen Gensichen^{*1}, Thomas S. Hiller^{*1}, Jörg Breitbart, Christian Brettschneider, Tobias Teismann, Ulrike Schumacher, Karoline Lukaschek, Mercedes Schelle, Nico Schneider, Michael Sommer, Michel Wensing, Hans-Helmut König^{*2}, Jürgen Margraf^{*2} für die Jena-PARADIES-Studiengruppe^{*3}

Zusammenfassung

Hintergrund: Evaluation eines Praxisteam-unterstützten Übungsprogramms für Patienten mit Panikstörung mit/ohne Agoraphobie (PDA, „panic disorder with/without agoraphobia“) in der Primärversorgung.

Methode: Diese kontrollierte Cluster-randomisierte Interventionsstudie in 73 Hausarztpraxen schloss 419 Patienten mit PDA ein (mittleres Alter: 46,2 Jahre [Standardabweichung: 14,4]; 74 % weiblich). Zur Eingangsmessung waren die Patienten hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit verblindet. In der Interventionsgruppe (36 Praxen, 230 Patienten) erhielten die Patienten 23 Wochen lang ein Übungsprogramm und Case Management. Patienten in der Kontrollgruppe (37 Praxen, 189 Patienten) wurden nach Standardtherapie behandelt. Primärzielgröße waren Angstsymptome (Beck-Angst-Inventar, BAI) nach sechs Monaten. Patienten wurden sechs (n = 338, 81 %) und zwölf (n = 318, 76 %) Monate nachverfolgt. Die Analyse folgte dem „intention to treat“-Prinzip.

Ergebnisse: Die Interventionsgruppe zeigte eine signifikant stärkere Verbesserung der Angstsymptome (p = 0,008). Die Gruppendifferenz in der Reduktion des BAI-Scores (Wertebereich: 0–63) betrug 3,0 Punkte (95-%-Konfidenzintervall: [-5,8; -0,2]) nach sechs Monaten und 4,0 Punkte [-6,9; -1,2] nach zwölf Monaten. In der Interventionsgruppe zeigten sich eine signifikant stärkere Reduzierung der Häufigkeit der Panikattacken (p = 0,019), des Vermeidungsverhaltens (p = 0,016) und der Depressivität (p < 0,001) sowie eine stärkere Verbesserung der Behandlungsqualität (p < 0,001).

Schlussfolgerung: Ein Praxisteam-unterstütztes Übungsprogramm in Kombination mit Case Management kann zu stärkeren Symptomverbesserungen bei Patienten mit PDA in der Primärversorgung führen als die hausärztliche Standardtherapie.

Zitierweise

Gensichen J, Hiller TS, Breitbart J, Brettschneider C, Teismann T, Schumacher U, Lukaschek K, Schelle M, Schneider N, Sommer M, Wensing M, König HH, Margraf J on behalf of the Jena-PARADIES study group: Panic disorder in primary care: the effects of a team-based intervention—a cluster randomized trial. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 159–66. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0159

Institut für Allgemeinmedizin, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München:
Prof. Dr. med. Jochen Gensichen, PD Dr. phil. Karoline Lukaschek

Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Jena: Prof. Dr. med. Jochen Gensichen,
Dipl.-Psych. Thomas S. Hiller, Jörg Breitbart, Mercedes Schelle, Dipl.-Biol. Nico Schneider,
Dr. med. Michael Sommer, Prof. Dr. Michel Wensing

Institut für Psychosoziale Medizin und Psychotherapie, Universitätsklinikum Jena:
Dipl.-Biol. Nico Schneider

Institut für Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf: Dr. rer. biol. hum. Christian Brettschneider,
Prof. Dr. med. Hans-Helmut König

Forschungs- und Behandlungszentrum für psychische Gesundheit, Ruhr-Universität Bochum:
PD Dr. phil. Tobias Teismann, Prof. Dr. rer. soc. Jürgen Margraf

Zentrum für klinische Studien, Universitätsklinikum Jena: Dr. rer. medic. Ulrike Schumacher

Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung, Universitätsklinikum Heidelberg:
Prof. Dr. Michel Wensing

^{*1} Beide Autoren teilen sich die Erstautorenschaft.

^{*2} Beide Autoren teilen sich die Letztautorenschaft.

^{*3} Die Liste mit den Namen aller Collaborators befindet sich am Ende des Beitrags.

Panikstörung mit/ohne Agoraphobie („panic disorder with/without agoraphobia“, [PDA]) ist mit einem Nachlassen der Lebensqualität der Betroffenen (1) und steigenden Kosten für das Gesundheitssystem verbunden (2). In Deutschland beträgt die Prävalenz der Panikstörung in der Primärversorgung etwa 5 % (3, 4). Trotz ihrer Häufigkeit wird eine Panikstörung oft weder erkannt noch behandelt (5). Für die meisten Patienten mit Panikstörung ist der Hausarzt der erste und oftmals der einzige Ansprechpartner (6). Kognitive Verhaltenstherapie und Antidepressiva sind effektive Behandlungsmöglichkeiten der ersten Wahl (7, 8).

Bisherige Studien nutzten kollaborative Versorgungsmodelle (Adaptionen von Wagners „chronic care“-Modell [9, 10]), um die Behandlung in der Primärversorgung zu optimieren. Diese Modelle beinhalteten zumeist systema-

Der klinische Aspekt

Hausärzte können Patienten mit Panikstörung mit/ohne Agoraphobie niederschwellig und effektiv mit einem Therapieprogramm behandeln, das Elemente der kognitiven Verhaltenstherapie umfasst: Psychoedukation, interozeptive und situative Expositionsübungen und Rückfallprophylaxe. In der Jena-PARADIES-Studie wurden interozeptive Expositionsübungen (Körperübungen) besonders gut angenommen. Diese können vom Hausarzt kontrolliert eingeführt werden und sind für die Patienten in der Regel gut durchführbar. Situative Expositionsübungen sind insbesondere bei vorliegender Agoraphobie indiziert, wurden im Rahmen der Studie allerdings weniger konsequent umgesetzt. Das Therapieprogramm wird als ambulantes Case Management durchgeführt: Medizinische Fachangestellte (MFA) in den Hausarztpraxen nehmen regelmäßig telefonischen Kontakt zum Patienten auf, um den Symptom- und Behandlungsverlauf mittels einer Checkliste zu erfragen (strukturiertes klinisches Monitoring). Die MFA fungieren im Grunde als „verlängerter Arm“ der Hausärzte. Dies unterstützt die Behandlungskontinuität und ist somit ein wichtiges Element für den Erfolg des vorgestellten Therapieansatzes. Weder Hausarzt noch MFA bieten dabei umfassende Psychotherapie an. Schwere oder komplexe klinische Bilder sowie ausbleibende Behandlungserfolge können vom Hausarzt jedoch rasch erkannt werden. Entsprechende Patienten sollten an einen Fachspezialisten überwiesen werden.

tisches Monitoring, eine Kooperation zwischen Primärversorger und Facharzt/Therapeut sowie psychiatrische Beratung (9, 11). Ein systematischer Review mit Metaanalyse zum Effekt kollaborativer Versorgung bei Patienten mit Angststörung in der Primärversorgung zeigte, dass die kollaborative Versorgung der Routinebehandlung (TAU, „treatment as usual“) überlegen war (Effektstärke für alle Angststörungen: standardisierte Mittelwertdifferenz [SMD]: 0,35; 95-%-Konfidenzintervall: [0,14; 0,56]; Effektstärke für Panikstörung: SMD: 0,59; [0,41; 0,78]) (12). Offenbar ziehen Angstpatienten psychotherapeutische Angebote wie kognitive Verhaltenstherapie (KVT) einer pharmakologischen Behandlung vor (13). KVT trägt auch über einen längeren Zeitraum zur klinischen Verbesserung bei (14).

In Deutschland kann es mehrere Monate dauern, einen Therapieplatz zu bekommen (15). Daher scheint ein an die Hausarztpraxis angepasstes, niedrigrschwelliges Therapieangebot geeignet, diese Wartezeit zu überbrücken (16). Das Ziel dieser Studie war es, die Effekte eines Praxisteam-unterstützten Übungsprogramms mit Case Management bei Patienten mit Panikstörung in der Primärversorgung zu evaluieren. Die Hypothese lautete, dass diese Intervention nach sechs Monaten zu einer signifikanten Verbesserung der Angstsymptome im Vergleich zur Routinebehandlung führt.

Methoden

Studiendesign und Studienteilnehmer

Eine detaillierte Beschreibung der Methodik ist im *eMethodenteil* zu finden.

„Jena-PARADIES“ (Patient Activation foR Anxiety DIsoRDerS) war eine Cluster-randomisierte Interventionsstudie mit zweiarbigem Parallelgruppendesign (Interventionsgruppe versus TAU-Kontrollgruppe) (17). Um eine Kontamination von Kontrollgruppenpatienten

zu vermeiden, waren Hausarztpraxen die Randomisierungseinheiten (Cluster).

Die Patienten wurden von den teilnehmenden Hausarztpraxisteams mithilfe der Overall Anxiety Severity and Impairment Scale (OASIS) (18) und des Panikmoduls des Gesundheitsfragebogens für Patienten (PHQ, Patient Health Questionnaire) (19) gescreent. Der Hausarzt bot Patienten mit auffälligen Fragebogenwerten ein diagnostisches Interview an, mit dem er die patientenseitige Studieneignung unter Zuhilfenahme validierter ICD-10-Checklisten (ICD, International Classification of Diseases) überprüfte (20).

Eingeschlossen wurden nur volljährige Patienten mit der Diagnose PDA (ICD-10: F41.0 oder F40.01). Ausschlusskriterien waren: Suizidalität, psychotische oder substanzbezogene Störungen, schwere körperliche Beeinträchtigungen, Schwangerschaft oder aktuelle angstspezifische Psychotherapie. Die Hausärzte verantworteten die Patienteneinschlüsse und nahmen den Patienten auch eine schriftliche informierte Einwilligung zur Studienteilnahme ab.

Randomisierung

Jeweils nach einer dreimonatigen Rekrutierungsphase erfolgte die Cluster-Randomisierung der Hausarztpraxen (Allokationsratio 1:1).

Interventionen

Das Praxisteam-unterstützte Expositionstraining umfasste evidenzbasierte KVT-Elemente (Psychoedukation, interozeptive und situative Angstexpositionsübungen) (21) sowie Interventionselemente aus dem „chronic care“-Modell (22).

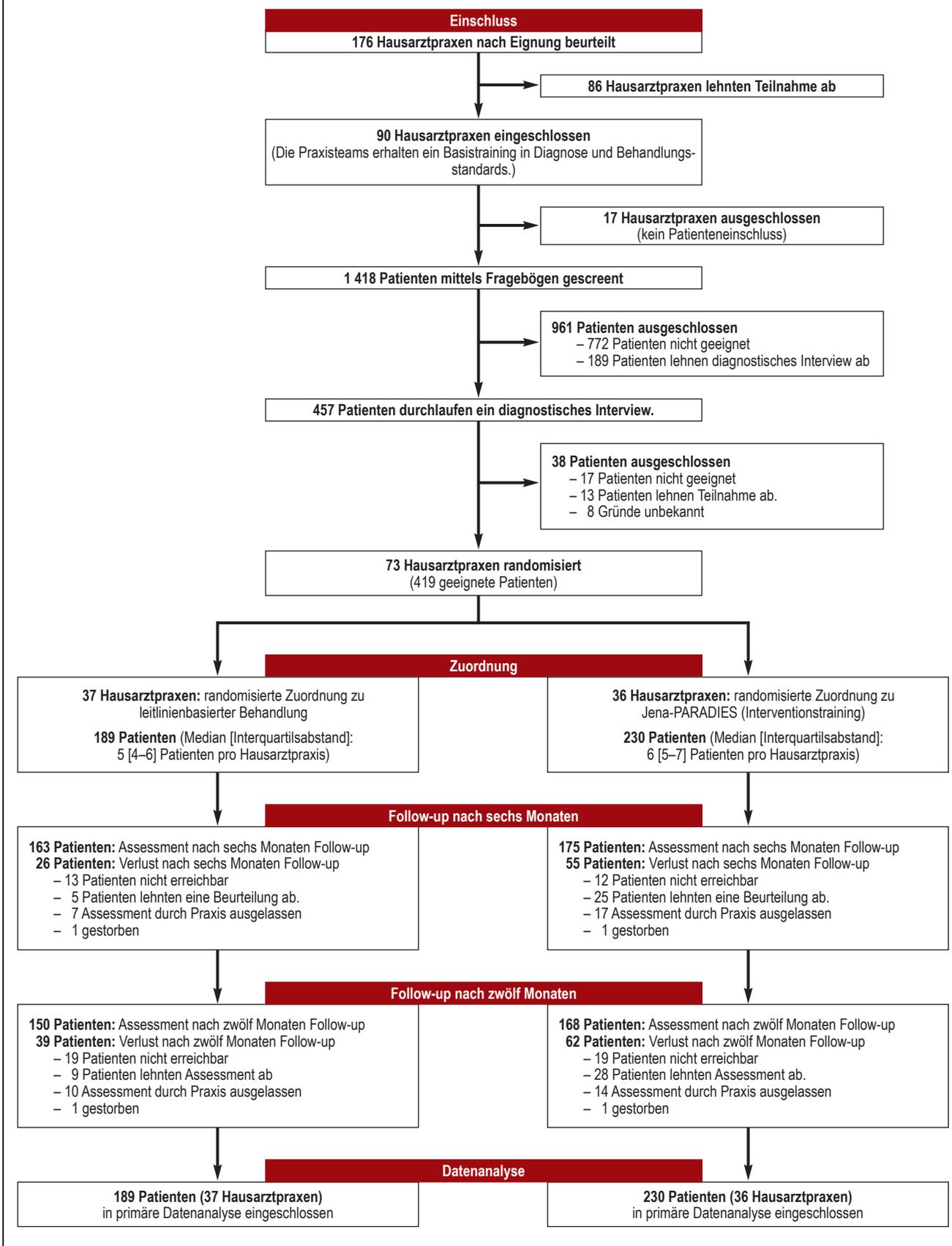
Patienten in der Interventionsgruppe bekamen ein Therapiebegleitbuch, das Informationen zu Psychoedukation und Übungsdurchführung sowie Expositionsprotokollbögen enthielt. In einem 23-wöchigen Zeitraum waren vier strukturierte Arzttermine vorgesehen, wobei die ersten drei zur Einführung der KVT-Elemente dienten. Ab dem zweiten Arzttermin sollten die Patienten mindestens zweimal wöchentlich selbstständig Expositionsübungen durchführen. Um in regelmäßigen Abständen aktuelle Angstsymptome zu messen und die Therapieadhärenz zu stärken, führte eine Medizinische Fachangestellte (MFA) der Hausarztpraxis ein checklistengestütztes Telefonmonitoring durch (23). Bei suboptimalen Monitoringergebnissen konnten die Hausärzte weitere Patientenkontakte und/oder Anpassungen des Übungsplans veranlassen. Patienten in der Kontrollgruppe erhielten eine Routinebehandlung, das heißt leitlinienbasierte psychosoziale oder psychopharmakologische Behandlungsmaßnahmen (6, 24).

Die Hausärzte konnten alle medizinischen Maßnahmen und Überweisungen durchführen, die sie als notwendig erachteten.

Zielvariablen

Hauptzielvariable war die klinische Schwere der Angst, die mit dem Beck-Angst-Inventar (BAI) (25) erfasst wurde. Die Patienten beurteilten damit, wie

GRAFIK



CONSORT-Flussdiagramm (CONSORT, „consolidated standards of reporting trials“) der Jena-PARADIES-Studie

TABELLE 1a

Stichprobenbeschreibung Hausarztpraxen

	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe
Zahl der Hausarztpraxen	37	36 (39 Ärzte)
Alter der Hausärzte: Jahre (Mittelwert [SD])	51,1 (8,2)	52,4 (8,5)
Zahl der Hausärztinnen (%)	19 (51,4)	21 (58,3)
primäre Facharztausbildung, n (%)		
Allgemeinmedizin	35 (94,6)	31 (79,4)
Innere Medizin	1 (2,7)	6 (15,4)
andere/keine	1 (2,7)	2 (5,2)
Alter der MFA: Jahre (SD)	36,1 (11,4)	40,1 (10,9)
weibliche MFA, n (%)	37 (100,0)	36 (100,0)
Arbeits Erfahrung der MFA > 5 Jahre, n (%)	27 (73,0)	29 (80,6)
Praxisstandorte, n (%)		
ländlich	23 (62,2)	25 (69,4)
städtisch	14 (37,8)	11 (30,6)
Einzelpraxen	22 (59,5)	23 (63,9)
Zahl der Praxispatienten pro Quartal, n (%)		
< 1 001	12 (32,5)	8 (22,2)
1 001–1 500	13 (35,1)	18 (50,0)
> 1 500	12 (32,4)	10 (27,8)

MFA, medizinische Fachangestellte; SD, Standardabweichung

stark sie durch 21 typische Angstsymptome in der vergangenen Woche belastet waren (Wertebereich: 0–63).

Sekundäre Zielvariablen umfassten

- Anzahl und Schwere von Panikattacken, gemessen mit zwei Items (A1, A2) der Panik- und Agoraphobie-Skala (PAS) (26)
- agoraphobisches Vermeidungsverhalten, gemessen mit dem Mobilitätsinventar (MI), Subskala „allein“ (27)
- Depressivität, gemessen mit dem Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-9) (19)
- Patientensicht auf die medizinische Betreuung, gemessen mit dem Patient Assessment of Chronic Illness Care (PACIC) (28).

Es erfolgten eine Baselinemessung (T0), ein 6-Monats- (T1) und ein 12-Monats-Follow-up (T2). Patientenseitige Baselinevariablen wurden von den Patienten oder von den Hausärzten berichtet.

Fallzahlberechnung

Bei einer Standardabweichung des BAI von 11 (2) ließe sich mit einer Power von 80 % eine standardisierte Effektgröße von 0,35 (das heißt eine BAI-Mittelwertdifferenz von 3,85 Punkten) in einer patientenrandomisierten Studie mit 130 Patienten pro Behandlungsgruppe mittels t-Test nachweisen. Unter Annahme einer Intracuster-Korrelation von 0,07 (2) und einer Clustergröße von

sechs ergab sich ein Designeffekt von 1,35 (Korrekturfaktor zur Anpassung der Fallzahl bei Cluster-Randomisierung). Unter zusätzlicher Berücksichtigung einer Dropout-Rate von 20 % waren somit 222 Patienten aus 37 Praxen pro Behandlungsgruppe erforderlich.

Statistische Analyse

Die Analysen wurden mit SAS 9.4 durchgeführt und folgten dem „intention to treat“ (ITT)-Prinzip. Zur Analyse der Interventionseffekte wurden lineare gemischte Modelle (LMM) und verallgemeinerte LMM angepasst, welche die hierarchische Datenstruktur berücksichtigten (Maximum-Likelihood-Methode) (29). Es werden Schätzer für die festen Effekte mit 95%-Konfidenzintervallen berichtet. Der statistische Test hinsichtlich klinischer Verbesserungen bezog sich auf die Interaktion zwischen den Faktoren Behandlungsgruppe und Zeit (zweiseitiges $\alpha = 0,05$).

Dem Ansatz der „klinischen Signifikanz“ (30) folgend wurden aus individuellen BAI-Scores dichotome Maße für das Ansprechen auf die Therapie und für Remission berechnet. „Ansprechen“ wurde als statistisch reliable BAI-Wert-Abnahme definiert. „Remission“ wurde definiert als BAI-Wert-Abnahme, die den gewichteten Mittelpunkt zwischen den empirischen BAI-Werte-Verteilungen in unserer Stichprobe (T0) und einer vergleichbaren Patientensichprobe ohne Angststörungen unterschreitet (30, 31).

Die Daten zu Remission nach zwölf Monaten dienen zur Berechnung der Anzahl der notwendigen Behandlungen („number needed to treat“, [NNT]).

Ergebnisse

Studienverlauf

Die Grafik zeigt das CONSORT-Flussdiagramm. Die Clustergröße betrug im Median 6 (Interquartilabstand [IQR] 4–7). Insgesamt 219 Patienten (53,2 %) wurden vor der Praxisrandomisierung eingeschlossen. Das 6-Monats-Follow-up wurde von 175/230 (76 %) Patienten der Interventionsgruppe und von 163/189 (86 %) der Kontrollgruppe beantwortet, das 12-Monats-Follow-up respektive von 168/230 (73 %) und von 150/189 (79 %) (Dropout-Analyse in den eTabellen 1 und 2).

Studienteilnehmer

Beide Behandlungsgruppen ähnelten sich hinsichtlich der Praxis- und der Patientencharakteristika (Tabelle 1a und b). Vor der Intervention erlitten 341 Patienten (82 %) bis zu drei Panikattacken wöchentlich (eTabelle 3), 73 (18 %) erlitten vier oder mehr. Die Schwere dieser Panikattacken (eTabelle 4) wurde von 96 Patienten (24 %) als leicht oder mittelschwer eingeschätzt und von 226 (55 %) als schwer oder extrem schwer. 143 Patienten (35 %) waren komorbid depressiv.

Interventionsdurchführung

Daten zur Durchführung der vorgesehenen Arzttermine konnten bei 199/230 Patienten (87 %) erhoben werden. Demnach erhielten 129 (65 %) alle vier Arztter-

mine, 152 (76 %) mindestens die ersten drei (welche die KVT-Elemente vermittelten), 168 (84 %) mindestens die ersten zwei und 17 (9 %) keinen Arzttermin (Angaben zu vorzeitigen Behandlungsabbrüchen in eTabelle 5).

Median wurden 10 MFA-Monitorings (IQR: 6–10) durchgeführt. Arzttermine nahmen im Mittel 27,4 Minuten (Standardabweichung [SD]: 5,8; Spannweite: 15–45) und MFA-Monitorings 8,2 Minuten (SD: 3,5; Spannweite: 2–30) in Anspruch. Die mittlere Dauer der gesamten Intervention (bis Arzttermin 4) betrug 157 Tage (IQR: 140–196).

In der Kontrollgruppe besuchten die Patienten ihren Hausarzt während der Interventionsphase im Median vier Mal (IQR: 3–6). Die Hausärzte der Kontrollgruppe nutzten die folgenden Interventionen am häufigsten:

- Exploration psychosozialer Probleme (83 %)
- Empfehlung, angstauslösende Reize nicht zu vermeiden (72 %) sowie
- Verschreibung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) (62 %), Benzodiazepinen bei Bedarf (40 %) und/oder trizyklischen Antidepressiva (18 %) (24).

Analyse der Hauptzielvariablen

Die ITT-Analyse (Tabelle 2) zeigte, dass es zum 6-Monats-Follow-up in beiden Gruppen zu einem deutlichen Rückgang der mittleren Schwere der Angst (BAI, Wertebereich: 0–63) gekommen war (Interventionsgruppe: –8,5 [–10,3; –6,6], Kontrollgruppe: –5,4 [–7,3; –3,4]; Rohdaten in eTabelle 6). Zwischen dem 6-Monats- und dem 12-Monats-Follow-up setzte sich dieser Trend in geringerem Ausmaß fort. Eine signifikante Interaktion der Faktoren Gruppe und Zeit ($p = 0,008$) bestätigte, dass sich die Interventionsgruppe stärker verbessert hatte als die Kontrollgruppe. Die Gruppenunterschiede in den mittleren BAI-Werten betragen: nach sechs Monaten –3,0 [–5,8; –0,2] und nach zwölf Monaten –4,0 [–6,9; –1,2]. Der Praxisstandort (städtisch versus ländlich [Stratifizierungsvariable]) hatte keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,93$). Eine Sensitivitätsanalyse mittels multipler Imputation (eMethodenteil) bestätigte diese Ergebnisse.

Wie die explorativen Analysen individueller BAI-Wert-Veränderungen zeigten, kam es in der Interventionsgruppe häufiger zu einem Ansprechen der Patienten auf die Therapie (das heißt Abnahme des BAI-Werts um mindestens 10,3 Punkte). Nach sechs Monaten trat dies in der Interventionsgruppe bei 59 Patienten (37 %), in der Kontrollgruppe bei 46 Patienten (31 %) auf; nach zwölf Monaten respektive bei 66 (42 %) und 45 (32 %). Ebenfalls kam es in der Interventionsgruppe deutlich häufiger zu einer Remission der Beschwerden (das heißt Abnahme des BAI-Werts auf weniger als 11,1 Punkte). Nach sechs Monaten war dies in der Interventionsgruppe bei 44 Patienten (27 %), in der Kontrollgruppe bei 19 Patienten (13 %) zu verzeichnen; nach zwölf Monaten respektive bei 54 (34 %) und 23 (16 %). Die NNT betrug 6.

TABELLE 1b

Stichprobenbeschreibung hausärztlicher Patienten mit Panikstörung

	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe
Patienten, n ^{*1}	189	230
Alter: Jahre (Mittelwert [SD])	46,2 (14,8)	46,1 (14,1)
weiblich, n (%)	145 (76,7)	166 (72,2)
Schulbildung: Jahre (Median [IQR])	10 (10–12)	10 (9–11)
Berufstätigkeit, n (%)	114 (61,0)	148 (65,5)
Berentung, n (%)	48 (25,7)	34 (14,9)
in Partnerschaft lebend, n (%)	114 (60,3)	144 (62,6)
Anzahl chronischer Erkrankungen (IQR)	3 (1–4)	3 (1–5)
komorbide Agoraphobie, n (%)	135 (71,4)	180 (78,3)
OASIS (SD) ^{*2}	12,5 (2,8)	12,5 (2,7)
BAI (SD) ^{*3}	28,2 (12,4)	28,3 (12,3)
MI (SD) ^{*4}	2,30 (0,81)	2,24 (0,83)
PHQ-9 (SD) ^{*5}	11,2 (5,9)	11,2 (5,6)
PACIC (SD) ^{*6}	6,41 (2,71)	5,99 (2,51)

BAI, Beck-Angst-Inventar; IQR, Interquartilabstand; MI, Mobilitätsinventar; OASIS, Overall Anxiety and Impairment Scale; PACIC, Fragebogen zur Zufriedenheit mit der ambulanten Behandlung; PHQ-9, Gesundheitsfragebogen für Patienten, Depressionsskala; SD, Standardabweichung
^{*1} Es fehlen Daten zu
 Schulbildung: bei 1 Patient aus der Interventionsgruppe;
 Berufstätigkeit: bei 2 Patienten aus der Kontrollgruppe und 4 Patienten aus der Interventionsgruppe;
 Berentung: bei 2 Patienten aus der Kontrollgruppe und 2 Patienten aus der Interventionsgruppe;
 OASIS: bei 3 Patienten aus der Kontrollgruppe und 4 Patienten aus der Interventionsgruppe
 Die Rohdatenverfügbarkeit bezüglich BAI, MI, PHQ-9, and PACIC ist aus eTabelle 6 ersichtlich.
^{*2} Wertebereich: 0–20. Höhere Werte weisen auf höhere Angststärke und stärkere klinische Beeinträchtigung hin.
^{*3} Wertebereich: 0–63. Höhere Werte weisen auf größere Schwere klinischer Angst hin.
^{*4} Wertebereich: 1–5. Höhere Werte weisen auf stärkeres agoraphobisches Vermeidungsverhalten hin.
^{*5} Wertebereich: 0–27. Höhere Werte weisen auf stärkere depressive Symptome hin.
^{*6} Wertebereich: 1–10. Höhere Werte weisen auf eine bessere ambulante Versorgung chronischer Erkrankungen hin.

Analyse sekundärer Zielvariablen

In beiden Gruppen verringerte sich die Zahl der Panikattacken (eTabelle 7); der Rückgang war in der Interventionsgruppe statistisch signifikant größer als in der Kontrollgruppe ($p = 0,019$). Auch die Verbesserungen beim agoraphobischen Vermeidungsverhalten (MI), bei der Depressivität (PHQ-9) und bei der wahrgenommenen Versorgungsqualität (PACIC) fielen in der Interventionsgruppe statistisch signifikant größer aus als in der Kontrollgruppe (Tabelle 2). Die Schwere der Panikattacken verringerte sich in beiden Gruppen (eTabelle 8, $p = 0,13$). 55 % der Patienten berichteten von einer Psychopharmaka-Einnahme (eTabelle 9); diesbezüglich bestanden zum 12-Monats-Follow-up keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Diskussion

Das Praxisteam-unterstützte Expositionstraining führte bei Patienten mit Panikstörung mit/ohne Agoraphobie zu einem stärkeren Rückgang der Angstsymptome als die Routinebehandlung. Das durchschnittliche Angstniveau verbesserte sich während der Interventionsphase in bei-

TABELLE 2

Intention to treat⁴- Analyse der Zielvariablen ^{*1}

Zielgröße und Messzeitpunkte	Kontrollgruppe (n = 189)	Interventionsgruppe (n = 230)	Mittelwertsdifferenz	p-Wert
primäre Zielgröße				
BAI [95%-KI] ^{*2}				0,008 ^{*3}
Baseline	28,2 [26,3; 30,1]	28,3 [26,4; 30,1]	0,1 [-2,5; 2,7]	0,965
6 Monate	22,9 [20,8; 24,9]	19,8 [17,8; 21,8]	-3,0 [-5,8; -0,2]	0,033
12 Monate	22,1 [20,0; 24,2]	18,1 [16,1; 20,1]	-4,0 [-6,9; -1,2]	0,006
sekundäre Zielgrößen				
MI [95%-KI] ^{*4}				0,016 ^{*5}
Baseline	2,26 [2,13; 2,39]	2,25 [2,13; 2,36]	-0,01 [-0,18; 0,16]	
6 Monate	2,17 [2,03; 2,30]	1,96 [1,84; 2,08]	-0,21 [-0,39; -0,03]	
12 Monate	2,06 [1,92; 2,19]	1,84 [1,72; 1,97]	-0,21 [-0,40; -0,03]	
PHQ-9, [95%-KI] ^{*6}				< 0,001 ^{*5}
Baseline	11,2 [10,4; 12,0]	11,2 [10,4; 11,9]	-0,0 [-1,1; 1,0]	
6 Monate	9,4 [8,6; 10,2]	7,4 [6,7; 8,2]	-2,0 [-3,1; -0,9]	
12 Monate	8,9 [8,1; 9,8]	6,5 [5,7; 7,3]	-2,4 [-3,6; -1,3]	
PACIC, [95%-KI] ^{*7}				< 0,001 ^{*5}
Baseline	6,30 [5,80; 6,80]	6,02 [5,55; 6,48]	-0,28 [-0,96; 0,41]	
6 Monate	6,31 [5,81; 6,82]	7,16 [6,67; 7,65]	0,84 [0,14; 1,55]	
12 Monate	5,94 [5,42; 6,46]	6,96 [6,46; 7,46]	1,02 [0,30; 1,74]	

BAI, Beck-Angst-Inventar; KI, Konfidenzintervall; MI, Mobilitätsinventar; PACIC, Fragebogen zur Zufriedenheit mit der ambulanten Behandlung; PHQ-9, Gesundheitsfragebogen für Patienten, Depressionsskala

^{*1} Dargestellt sind Mittelwertsschätzungen mit 95%-Konfidenzintervallen, die mithilfe linearer gemischter Modelle nach der Methode kleinster Quadrate ermittelt wurden (eTabelle 6 verzeichnet Daten zur Rohdatenverfügbarkeit). Die dargestellten p-Werte beziehen sich auf die Interaktion zwischen den Faktoren Behandlungsgruppe und Zeit.

^{*2} Wertebereich: 0–63. Höhere Werte weisen auf größere Schwere klinischer Angst hin.

^{*3} Analyse der primären Zielvariable mittels eines gemischten linearen Modells, in dem berücksichtigt wurden: die Behandlungsgruppe, die Zeit, die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeit sowie der Praxisstandort als feste Faktoren; die Patienten verschachtelt in den Hausarztpraxen als zufällige Faktoren.

^{*4} Wertebereich: 1–5. Höhere Werte weisen auf stärkeres agoraphobisches Vermeidungsverhalten hin.

^{*5} Analyse der sekundären Zielvariablen mittels gemischter linearer Modelle, in denen jeweils berücksichtigt wurden: die Behandlungsgruppe, die Zeit, die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeit als feste Faktoren; die Patienten verschachtelt in den Hausarztpraxen als zufällige Faktoren.

^{*6} Wertebereich: 0–27. Höhere Werte weisen auf stärkere depressive Symptome hin.

^{*7} Wertebereich: 1–10. Höhere Werte weisen auf eine bessere ambulante Versorgung chronischer Erkrankungen hin.

den Behandlungsgruppen von stark zu mäßig. Gruppenunterschiede in der Angstabnahme waren gering bis moderat ausgeprägt, vergleichbar in etwa mit Effektstärken von Angstmaßen, die in kollaborativen Versorgungsstudien mit Beteiligung von Fachspezialisten beobachtet wurden (12, 32, 33). Die Effekte blieben über zwölf Monate hinweg stabil. Dies kann darauf hinweisen, dass Patienten in der Interventionsgruppe Gesundheitsverhalten und Selbstmanagementstrategien erlernt haben, aufgrund derer sich die Behandlungsfortschritte verstetigten (34).

Mit den Daten zur 12-Monats-Remission errechnet sich die NNT von 6. Dies spricht für eine relativ gute Wirksamkeit der Intervention (35) und ist mit den Ergebnissen ähnlicher Studien vergleichbar (13). Die Interventionsgruppe erreichte statistisch signifikant stärkere Verbesserungen des Vermeidungsverhaltens und der Depressivität. Dies könnte die Interaktion zwischen Hausarzt und Patient erleichtert und die patientenseitige Adhärenz verbessert haben (36).

In einer früheren Studie, in der Hausärzte in der Angstbehandlung geschult wurden, wurden keine Effekte auf klinische Zielgrößen festgestellt (2). Die von uns festgestellten Behandlungseffekte sind vergleichbar mit Studien zu „Stepped Care“ oder kollaborativen Versorgungsmodellen zur Angststörung in der Primärmedizin, die alle einen Psychologen/Psychotherapeuten und/oder anderes Fachpersonal einbezogen, um die Interventionen durchzuführen oder zu überwachen (13, 32, 33, 37). Unsere Studie zeigt, dass Praxisteamunterstützte Interventionen machbar sind. Das Angebot von niedrigschwelligen Interventionen in der Primärversorgung kann dazu beitragen, Patientensicherheit, Versorgungsqualität und Zugang zu evidenzbasierten Behandlungen zu optimieren. Zukünftige Studien sollten untersuchen, ob hausarztpraxisbasierte Interventionen mit Veränderungen der Inanspruchnahme primärmedizinischer oder psychotherapeutischer Angebote assoziiert sind.

Kernaussagen

- Die Panikstörung ist ein in Hausarztpraxen häufig anzutreffendes Krankheitsbild.
- Hausärzte können Patienten mit Panikstörung mit individuell anpassbaren, verhaltenstherapeutisch orientierten Übungen erfolgreich behandeln.
- Ein praxisbasiertes Case Management sichert die Umsetzung der Behandlung und ermöglicht eine kontinuierliche Beobachtung des Symptomverlaufs. Hausärzte können darauf zeitnah reagieren.
- Interozeptive Expositionsübungen (sogenannte Körperübungen) lassen sich in Hausarztpraxen leichter umsetzen als situative Expositionsübungen.
- Medizinische Fachangestellte (MFA) sind als „verlängerter Arm“ der Hausärzte verlässliche Partner im Behandlungsdreieck Arzt-Patient-MFA.

Verglichen mit anderen Studien war die Einhaltung der Therapie durch die Patienten gut (37, 38). Zusätzliche Analysen individueller BAI-Wert-Veränderungen zeigten, dass Angstsymptome in circa einem Drittel der Patienten in der Interventionsgruppe remittierten. Da dies doppelt so viele sind wie in der Kontrollgruppe, kann man davon ausgehen, dass die Intervention effektiv war. Künftige Studien sollten Patientencharakteristika untersuchen, die mit der Akzeptanz und dem Nutzen der Intervention assoziiert sind, um Entscheidungen über individuelle Behandlungen zu erleichtern. Basierend auf der verringerten Follow-up-Datenmenge zu Pharmakotherapie und auf der limitierten Qualität der Patientenselbstauskunft gehen wir nicht davon aus, dass die Intervention einen Effekt auf die Psychopharmakotherapie hatte.

Stärken der Studie

In einer großen Stichprobe von Patienten in der Primärversorgung wurde eine Intervention evaluiert, die den Patienten befähigt und bestärkt, selbstständig Expositionsübungen durchzuführen (21). Für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse wurde die Studie in Einzelpraxen oder kleinen Praxen durchgeführt, die typisch sind für die allgemeinmedizinische Versorgung in Deutschland und den Großteil der Gesundheitsversorgung sicherstellen (39).

Nachteile der Studie

Etwa die Hälfte der Patienten wurde unverblindet rekrutiert, woraus eine Selektionsverzerrung entstehen könnte. Dagegen spricht jedoch, dass sich die Patienten, die vor und nach der Praxisrandomisierung eingeschlossen wurden, hinsichtlich sozioökonomischer und klinischer Baseline-Daten nicht wesentlich unterschieden. In der Interventionsgruppe war der Anteil fehlender Follow-up-Daten zwar höher als in der Kontrollgruppe, insgesamt jedoch ähnlich hoch wie in anderen Studien zu KVT-orientierten Interventionen in der Primärversorgung (13). Die in dieser Studie verwendeten LMM-Analysen sind dazu geeignet, einer Überschätzung der Effekte entgegenzuwirken. Darüber hinaus führten wir eine Sensitivitätsanalyse mit multipler Imputation fehlender Datenpunkte durch, welche die Ergebnisse der Primäranalyse replizierte. Der BAI

ist zwar ein generisches Angstmaß, jedoch in der Lage, panikstörung-typische Symptome zu erfassen; Validität und Änderungssensitivität im primärmedizinischen Bereich wurden belegt (31, 37). Die Reliabilität des BAI in unserer Stichprobe war exzellent. Wartezeiten auf die Intervention sollte die Symptomschwere nicht beeinträchtigt haben: Zum einen wurden die Hausärzte in beiden Gruppen mit klinischen Versorgungsleitlinien vertraut gemacht; zum anderen profitierten Patienten der Kontrollgruppe von der Studienteilnahme im Sinne gut organisierter hausärztlicher Versorgung und größerer klinischer Aufmerksamkeit (40).

Fazit

Hausärztliche Praxisteams (Hausarzt und MFA) können Patienten mit PDA erfolgreich mit Elementen der KVT und kontinuierlichem Case Management behandeln. Die Intervention wurde in für Deutschland typischen kleinen Allgemeinarztpraxen durchgeführt, wo die Resources oft limitiert sind und umfangreiche kollaborative Versorgungsmodelle nur schwer implementiert werden können.

Danksagung

Die Autoren danken allen teilnehmenden Hausärzten, dem nichtärztlichen medizinischen Fachpersonal und den Patienten sowie den wissenschaftlichen Mitarbeitern des Instituts für Allgemeinmedizin des Universitätsklinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena und der Jena-PARADIES-Studiengruppe.

Collaborators

Dr. Wolfgang Blank, Kirchberg im Wald; Dr. Florian Bleibler, Hamburg-Eppendorf; Jörg Breitbart, Jena; Dr. Christian Brettschneider, Hamburg-Eppendorf; Anne Brokop, Jena; Prof. Dr. Jochen Gensichen, München; Thomas Hiller, Jena; Dr. Heike Hoyer, Jena; Dr. Bert Huenges, Bochum; Michelle Kaufmann, Jena; Prof. Dr. Hans-Helmut König, Hamburg-Eppendorf; Dr. Armin Mainz, Korbach; Prof. Dr. Jürgen Margraf, Bochum; Pauline Masopust, Jena; Alexander Piwtorak, Jena; Rebekka Salzmann, Jena; Prof. Dr. Sylvia Sängler, Jena; Mercedes Schelle, Jena; Prof. Dr. Peter Schlattmann, Jena; Dr. Konrad Schmidt, Jena; Nico Schneider, Jena; Elisabeth Schöne, Jena; Dr. Sven Schulz, Jena; Dr. Ulrike Schumacher, Jena; Michael Sommer, Jena; Monika Storch, Jena; Dr. Tobias Teismann, Bochum; Franziska Theune-Hobbs, Jena; Dr. Paul Thiel, Jena; Prof. Dr. Michel Wensing, Heidelberg

Verfügbarkeit der Daten und des Materials

Die den in der Studie veröffentlichten Ergebnissen zugrundeliegenden Daten unterliegen Zugangsbeschränkungen und können nicht frei zugänglich gemacht werden. Die Daten können im Zuge einer individuellen Projektvereinbarung beim Principal Investigator (PI) der Studie, Prof. Gensichen (Jochen.Gensichen@med.uni-muenchen.de), angefragt werden.

Studienregistrierung

Current Controlled Trials (www.isrctn.com/ISRCTN64669297)
 Deutsches Register Klinischer Studien (www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00004386)

Förderung

Die Studie wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert (Fördernummer: 01GY1146).

Ethikkommission und Einverständniserklärung

Die Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena bewilligte das Studienprotokoll am 17. August 2012 (No. 3484–06/12). Alle teilnehmenden Ärzte und Patienten gaben ihre schriftliche informierte Einwilligung zur Studienteilnahme.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 4. 7. 2018, revidierte Fassung angenommen: 25. 1. 2019

Literatur

1. Olatunji BO, Cisler JM, Tolin DF: Quality of life in the anxiety disorders: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2007; 27: 572–81.
2. König HH, Born A, Heider D, et al.: Cost-effectiveness of a primary care model for anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 308–17.
3. Wittchen HU, Krause P, Hoyer J, et al.: [Prevalence and correlates of generalized anxiety disorders in primary care]. *Fortschr Med Orig* 2001; 119(Suppl 1): 17–25.
4. Jacobi F, Hoyer M, Siegert J, et al.: Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). *Int J Methods Psychiatr Res* 2014; 23: 304–19.
5. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D: Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2017; 19: 93–107.
6. Bandelow B, Wiltink J, Alpers GW, et al.: Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen [German S3-guideline for treatment of anxiety disorders], 2014. www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/051-028.html (last accessed on 27 April 2018).
7. Pompili A, Furukawa TA, Imai H, Tajika A, Efthimiou O, Salanti G: Psychological therapies for panic disorder with or without agoraphobia in adults: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD011004.
8. National Institute for Health and Care Excellence: Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Clinical guideline, published: 26 January 2011. www.nice.org.uk/guidance/cg113 (last accessed on 5 February 2019).
9. Goodrich DE, Kilbourne AM, Nord KM, Bauer MS: Mental health collaborative care and its role in primary care settings. *Curr Psychiatry Rep* 2013; 15: 383.
10. Wagner EH, Austin BT, von Korff M: Organizing care for patients with chronic illness. *Milbank Q* 1996; 74: 511–44.
11. Sanchez K: Collaborative care in real-world settings: barriers and opportunities for sustainability. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 71–4.
12. Muntin AD, van der Feltz-Cornelis CM, van Marwijk HW, Spinhoven P, van Balkom AJ: Collaborative care for anxiety disorders in primary care: a systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2016; 17: 62.
13. Roy-Byrne P, Craske MG, Sullivan G, et al.: Delivery of evidence-based treatment for multiple anxiety disorders in primary care: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 1921–8.
14. 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.
15. Bundespsychotherapeutenkammer (BPTK): Ein Jahr nach der Reform der Psychotherapie-Richtlinie – Wartezeiten 2018. BPTK-Studie 2018; www.bptk.de/fileadmin/user_upload/Publikationen/BPTK-Studien/Wartezeiten_2018/20180411_bptk_studie_wartezeiten_2018.pdf (last accessed on 18 February 2019).
16. van Boeijen CA, van Oppen P, van Balkom AJLM, et al.: Treatment of anxiety disorders in primary care practice a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2005; 55: 763–9.
17. Gensichen J, Hiller TS, Breitbart J, et al.: Evaluation of a practice team-supported exposure training for patients with panic disorder with or without agoraphobia in primary care—study protocol of a cluster randomised controlled superiority trial. *Trials* 2014; 15: 112.
18. Norman SB, Campbell-Sills L, Hitchcock CA, et al.: Psychometrics of a brief measure of anxiety to detect severity and impairment: the Overall Anxiety Severity and Impairment Scale (OASIS). *J Psychiatr Res* 2011; 45: 262–8.
19. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Patient Health Questionnaire Primary Care Study Group: Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *JAMA* 1999; 282: 1737–44.
20. Hiller W, Zaudig M, Mombour W: ICD-10 Checklisten. Internationale Diagnosen Checklisten für ICD-10 [ICD-10 Checklists. International Diagnostic Checklists for ICD-10]. Bern: Hans-Huber; 1995.

21. 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.
22. Wagner EH, Austin BT, Davis C, Hindmarsh M, Schaefer J, Bonomi A: Improving chronic illness care: translating evidence into action. *Health Aff (Millwood)* 2001; 20: 64–78.
23. Hiller TS, Freytag A, Breitbart J, et al.: Die Jena Angst-Monitoring-Liste (JAMoL) – ein Instrument zur evidenzbasierten Behandlung von Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie in der Hausarztpraxis [The Jena Anxiety Monitoring List (JAMoL) – a tool for the evidence-based treatment of panic disorder with or without agoraphobia in primary care]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2018; 131–132: 28–37.
24. Sommer M, Hiller TS, Breitbart J, et al.: Standardtherapie für Panikstörung mit/ohne Agoraphobie in der Hausarztpraxis [Usual care for panic disorder with/without agoraphobia in primary care]. *Psychiatr Prax* 2018; 45: 160–3.
25. Beck AT, Steer RA: Beck Anxiety Inventory Manual. San Antonio: Harcourt Brace and Company; 1993.
26. Bandelow B: Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. II. The Panic and Agoraphobia Scale. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 73–81.
27. Chambless DL, Caputo GC, Jasin SE, Gracely EJ, Williams C: The mobility inventory for agoraphobia. *Behav Res Ther* 1985; 23: 35–44.
28. Goetz K, Freund T, Gensichen J, Misch A, Szecsenyi J, Steinhaeuser J: Adaptation and psychometric properties of the PACIC short form. *Am J Manag Care* 2012; 18: e55–60.
29. Littell RC, Milliken GA, Stroup WW, Wolfinger RD, Schabenberger O: SAS® for Mixed Models. 2nd ed. Cary, NC: SAS Institute Inc.; 2006.
30. Jacobson NS, Truax P: Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *J Consult Clin Psychol* 1991; 59: 12–9.
31. Muntin AD, van der Feltz-Cornelis CM, van Marwijk HWJ, Spinhoven P, Penninx BW, van Balkom AJ: Is the beck anxiety inventory a good tool to assess the severity of anxiety? A primary care study in The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *BMC Fam Pract* 2011; 12: 66.
32. Woltmann E, Grogan-Kaylor A, Perron B, Georges H, Kilbourne AM, Bauer MS: Comparative effectiveness of collaborative chronic care models for mental health conditions across primary, specialty, and behavioral health care settings: systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 790–804.
33. Archer J, Bower P, Gilbody S, et al.: Collaborative care for depression and anxiety problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD006525.
34. Gloster AT, Hauke C, Hoyer M, et al.: Long-term stability of cognitive behavioral therapy effects for panic disorder with agoraphobia: a two-year follow-up study. *Behav Res Ther* 2013; 51: 830–9.
35. Nuovo J, Melnikow J, Chang D: Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials. *JAMA* 2002; 287: 2813–4.
36. Sanchez-Meca J, Rosa-Alcazar AI, Marin-Martinez F, Gomez-Conesa A: Psychological treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2010; 30: 37–50.
37. Muntin A, van der Feltz-Cornelis C, van Marwijk H, et al.: Effectiveness of collaborative stepped care for anxiety disorders in primary care: a pragmatic cluster randomised controlled trial. *Psychother Psychosom* 2014; 83: 37–44.
38. Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB, et al.: A randomized effectiveness trial of cognitive-behavioral therapy and medication for primary care panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*; 62: 290–8.
39. Liaw WR, Jetty A, Petterson SM, Peterson LE, Bazemore AW: Solo and small practices: a vital, diverse part of primary care. *Ann Fam Med* 2016; 14: 8–15.
40. Sedgwick P, Greenwood N: Understanding the Hawthorne effect. *BMJ* 2015; 351: h4672.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Jochen Gensichen
 Institut für Allgemeinmedizin
 Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
 Pettenkoferstraße 10
 80336 München
jochen.gensichen@med.uni-muenchen.de

Zitierweise

Gensichen J, Hiller TS, Breitbart J, Brettschneider C, Teismann T, Schumacher U, Lukaschek K, Schelle M, Schneider N, Sommer M, Wensing M, König HH, Margraf J on behalf of the Jena-PARADIES study group: Panic disorder in primary care: the effects of a team-based intervention—a cluster randomized trial. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 159–66. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0159

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial
 eMethodenteil, eTabellen:
www.aerzteblatt.de/19m0159 oder über QR-Code



Zusatzmaterial zu:

Patienten mit Panikstörung in der Primärversorgung

Effekte eines Praxisteam-unterstützten Übungsprogrammes. Eine Cluster-randomisierte Studie

Jochen Gensichen, Thomas S. Hiller, Jörg Breitbart, Christian Brettschneider, Tobias Teismann, Ulrike Schumacher, Karoline Lukaschek, Mercedes Schelle, Nico Schneider, Michael Sommer, Michel Wensing, Hans-Helmut König, Jürgen Margraf für die Jena-PARADIES-Studiengruppe

Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 159–66. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0159

eMETHODENTEIL

Detaillierte Beschreibung der Methodik

Studiendesign und Studienteilnehmer

Jena-PARADIES (Patient Activation foR Anxiety DIsoRDerS) war eine Cluster-randomisierte Interventionsstudie mit zweiarbigem Parallelgruppendesign (Interventionsgruppe versus „treatment as usual“ [TAU]-Kontrollgruppe) (17). Um eine Kontamination von Kontrollgruppenpatienten zu vermeiden, waren Hausarztpraxen die Randomisierungseinheiten („Clusters“).

Die Patienten wurden von den teilnehmenden Hausarztpraxisteamen mithilfe der Overall Anxiety Severity and Impairment Scale (OASIS) (18) und des Panikmoduls des Gesundheitsfragebogens für Patienten (PHQ) (19) gescreent. Der Hausarzt (PCP) bot Patienten mit auffälligen Fragebogenwerten ein diagnostisches Interview an, mit dem er die patientenseitige Studieneignung unter Zuhilfenahme validierter ICD-10-Checklisten überprüfte (20).

Eingeschlossen wurden nur volljährige Patienten mit Diagnose Panikstörung mit/ohne Agoraphobie (PDA) (ICD-10: F41.0 oder F40.01). Ausschlusskriterien waren: Suizidalität, psychotische oder substanzbezogene Störungen, schwere körperliche Beeinträchtigungen, Schwangerschaft oder aktuelle angstspezifische Psychotherapie. Die Hausärzte verantworteten die Patienteneinschlüsse und nahmen den Patienten auch eine schriftliche informierte Einwilligung zur Studienteilnahme ab.

Randomisierung

Jeweils nach einer dreimonatigen Rekrutierungsphase erfolgte die Cluster-Randomisierung der Hausarztpraxen (Allokationsratio 1:1). Die Randomisierungsliste wurde mit einem Computer generiert und war dem Studienteam nicht bekannt. Die Randomisierung war nach Praxisstandort stratifiziert (städtisch versus ländlich). Diese Stratifizierung erfolgte aufgrund der regional unterschiedlichen Zugänge zu fachspezialisierter Versorgung. Jeweils drei Monate nachdem in einer Praxis der erste Patienteneinschluss erfolgt war (oder früher, falls in der Praxis bereits vier Patienten rekrutiert worden waren), wurden die Praxen randomisiert (Abruf des Allokationsstatus von einem zentral gespeicherten, elektronischen Randomisierungswerkzeug und Mitteilung des Allokationsstatus an das Praxisteam). Zur Baseline-Messung waren die Patienten über den Allokationsstatus ihrer Hausarztpraxis uninformatiert (verblindet).

Schulungen der Praxisteam

Um die Patientenrekrutierung zu erleichtern und die hausärztliche Standardbehandlung (TAU) zu vereinheitlichen, erhielten die Praxisteam (jeweils der Hausarzt und die zugehörige Medizinische Fachangestellte/Krankenschwester [MFA]) bei deren Studieneintritt eine 2,5-stündige Basisschulung. Die Basisschulung basierte auf klinischen Leitlinienempfehlungen (6). Sie umfasste die Anwendung der diagnostischen Instrumente und die nach Guter Klinischer Praxis (GCP) gestalteten Formalitäten des Patienteneinschlussverfahrens. Die MFA wurden insbesondere darin geschult, das Screening von Patienten im Wartezimmer der Hausarztpraxis durchzuführen. Praxisteam, die dem Studien-Interventionsarm zugewiesen wurden, erhielten zusätzlich eine dreistündige Schulung in der Durchführung der studienbezogenen Intervention sowie detaillierte schriftliche Behandlungsmanuale.

Interventionen

Das Praxisteam-unterstützte Expositionstraining umfasste evidenzbasierte Elemente der kognitiven Verhaltenstherapie (Psychoedukation, interozeptive und situative Angst-Expositionsübungen) (21) sowie Interventionselemente aus dem „Chronic Care“-Modell (22). Patienten in der Interventionsgruppe erhielten ein Therapie-Begleitbuch, das Informationen zu Psychoedukation und Übungsdurchführung sowie Expositionsprotokollbögen enthielt. In einem Zeitraum von 23 Wochen waren vier strukturierte Arzttermine vorgesehen, wobei die ersten drei Termine zur Einführung der Elemente der kognitiven Verhaltenstherapie dienten. Ab dem zweiten Arzttermin sollten die Patienten mindestens zweimal wöchentlich selbstständig Expositionübungen durchführen. Um in regelmäßigen Abständen aktuelle Angstsymptome zu messen und die Therapieadhärenz zu stärken, führte die MFA ein checklisten-gestütztes Telefon-Monitoring durch (23). Bei suboptimalen Monitoring-Ergebnissen konnten die Hausärzte weitere Patientenkontakte und/oder Anpassungen des Übungsplans veranlassen. Patienten in der Kontrollgruppe erhielten Routinebehandlung, also leitlinien-basierte psychosoziale oder psychopharmakologische Behandlungsmaßnahmen (6, 24). Die Hausärzte konnten alle medizinischen Maßnahmen und Überweisungen durchführen, die sie für notwendig erachteten.

Zielvariablen

Die Hauptzielvariable war die klinische Schwere der Angst, die mit dem Beck-Angst-Inventar (BAI) (25) erfasst wurde. Die Patienten beurteilten damit, wie stark sie durch 21 typische Angstsymptome in der vergangenen Woche belastet waren (Wertebereich: 0–63). Der BAI ist ein Standardinstrument zum Messen der Intensität von Angstsymptomen, mit dem die typischen Symptome einer Panikstörung erfasst werden können. Es besitzt gute psychometrische Eigenschaften; seine Validität und Empfindlichkeit gegenüber Veränderung wurden auch für den primärmedizinischen Bereich belegt (31, 37).

Die sekundären Zielvariablen umfassten

- Anzahl und Schwere von Panikattacken, gemessen mit zwei Items (A1, A2) der Panik- und Agoraphobie-Skala (PAS) (26)
- agoraphobisches Vermeidungsverhalten, gemessen mit dem Mobilitätsinventar (MI), Subskala „allein“ (27)
- Depressivität, gemessen mit dem Gesundheitsfragebogen für Patienten, Depressionssubskala (PHQ-9) (19)
- Patientensicht auf die medizinische Betreuung, gemessen mit dem Patient Assessment of Chronic Illness Care (PACIC) (28).

Es erfolgten eine Baseline-Messung (T0), ein 6-Monats- (T1) und ein 12-Monats-Follow-up (T2). Patientenseitige Baseline-Variablen wurden von den Patienten oder von den Hausärzten berichtet.

Fallzahlberechnung

Bei einer Standardabweichung des BAI von 11 (2) ließe sich mit einer Power von 80 % eine standardisierte Effektgröße von 0,35 (das heißt BAI-Mittelwertdifferenz von 3,85 Punkten) in einer patienten-randomisierten Studie mit 130 Patienten pro Behandlungsgruppe mittels t-Test nachweisen. Unter Annahme einer Intracluster-Korrelation von 0,07 (2) und einer Cluster-Größe von 6 ergab sich ein Designeffekt von 1,35 (Korrekturfaktor zur Anpassung der Fallzahl bei Cluster-Randomisierung). Unter zusätzlicher Berücksichtigung einer Dropout-Rate von 20 % waren somit 222 Patienten aus 37 Praxen pro Behandlungsgruppe erforderlich.

Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden durchgeführt mithilfe des Computerprogramms SAS, Version 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC). Die Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer und zusätzliche Variablen werden mithilfe geeigneter deskriptiver Statistiken beschrieben. Die statistischen Tests erfolgten zweiseitig; das Signifikanzniveau wurde festgelegt auf $\alpha = 0,05$. Der primäre Hypothesentest (bezüglich der Hauptzielvariablen BAI) wurde als konfirmatorisch angesehen. Alle anderen statistischen Tests erfolgten explorativ. Die statistischen Analysen folgten dem „intention-to-treat“ (ITT)-Prinzip („analysiert wie randomisiert“). Zur Analyse der Interventionseffekte wurden lineare gemischte Modelle (LMM) und verallgemeinerte LMM angepasst, welche die hierarchische Datenstruktur berücksichtigten (Maximum-Likelihood-Methode) (29). Diese Modelle sind in der Lage, fehlende Datenpunkte korrekt zu berücksichtigen; sie liefern unverzerrte Parameterschätzungen bei unsystematischem Fehlen der Daten („missing-at-random“) (29). In das für die Primäranalyse angepasste LMM gingen die in den Hausarztpraxen eingebetteten Patienten als zufällige Faktoren ein; der Praxisstandort (städtisch versus ländlich), die Behandlungsgruppe (Intervention versus

Kontrolle), der Messzeitpunkt (Baseline [T0] versus 6-Monats-Follow-up [T1] versus 12-Monats-Follow-up [T2]) sowie die Interaktion zwischen den Faktoren Behandlungsgruppe und Messzeitpunkt gingen als feste Faktoren ein. Es werden Schätzer für die festen Effekte mit 95%-Konfidenzintervallen (KI) berichtet. Der statistische Test auf klinische Verbesserungen bezog sich auf die Interaktion zwischen den Faktoren Behandlungsgruppe und Messzeitpunkt. Um zu überprüfen, ob fehlende Daten das Ergebnis der Primäranalyse beeinflussten, führten wir eine Sensitivitätsanalyse mit multipler Imputation fehlender Datenpunkte durch. Die sekundären Zielvariablen wurden in ähnlicher Weise analysiert: Es wurden LMM oder verallgemeinerte LMM angepasst, wobei die in den Hausarztpraxen eingebetteten Patienten als zufällige Faktoren eingingen und die Behandlungsgruppe (Intervention versus Kontrolle), der Messzeitpunkt (Baseline [T0] versus 6-Monats-Follow-up [T1] versus 12-Monats-Follow-up [T2]) sowie die Interaktion zwischen den Faktoren Behandlungsgruppe und Messzeitpunkt als feste Faktoren. Die entsprechenden explorativen statistischen Tests auf klinische Verbesserungen bezogen sich wiederum jeweils auf die Interaktion zwischen den Faktoren Behandlungsgruppe und Messzeitpunkt.

Dem Ansatz zur „klinischen Signifikanz“ (30) folgend wurden aus individuellen BAI-Scores dichotome Maße für das Ansprechen auf die Therapie und für die Remission berechnet. „Ansprechen“ wurde als statistisch reliable BAI-Wert-Abnahme definiert. „Remission“ wurde definiert als BAI-Wert-Abnahme, die den gewichteten Mittelwert zwischen den empirischen BAI-Wertverteilungen in unserer Stichprobe (T0) und einer vergleichbaren Patientenstichprobe ohne Angststörungen unterschreitet (30, 31). Die Daten zu Remission nach 12 Monaten dienten zur Berechnung der Anzahl der notwendigen Behandlungen („number needed to treat“, NNT).

Sensitivitätsanalyse

Um zu testen, ob fehlende Daten einen Einfluss auf das Ergebnis der Primäranalyse hatten, und um somit die Robustheit dieser Analyse zu überprüfen, führten wir eine Sensitivitätsanalyse durch, in der fehlende Daten mittels des Verfahrens der multiplen Imputation ersetzt wurden. Dabei wurden die auf der primären Zielvariablen (BAI) fehlenden Datenpunkte unter Anwendung der Methode kleinster Quadrate geschätzt. Die multiple Imputation erfolgte auf Grundlage der Eingabevariablen Alter, Geschlecht, Schulbildung (Jahre), Partnerschaftsstatus (alleine versus mit Partner lebend), Bestehen komorbider Agoraphobie (ja versus nein), Praxisstandort (städtisch versus ländlich) sowie den zu allen Messzeitpunkten erhobenen Einzelwerten der Fragebögen BAI, Mobilitätsinventar (MI), Panik- und Agoraphobieskala (PAS, Items A1 und A2), Gesundheitsfragebogen für Patienten (Depressionssubskala, PHQ-9), EuroQoL (EQ-5D) und Patient Assessment of Chronic Illness Care (PACIC). Es wurden insgesamt fünf Datensätze imputiert. Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse untermauerte die Befunde der Primäranalyse: Die Reduktion der mittleren BAI-Werte war in der Interventionsgruppe stärker als in der Kontrollgruppe. Die zwischen den Behandlungsgruppen bestehende Differenz der mittleren BAI-Werte betrug zum 6-Monats-Follow-up (T1) –2,8 Punkte (95%-KI: [–5,3; –0,2]) und zum 12-Monats-Follow-up (T2) –3,6 Punkte [–6,4; –0,7]. Wie in der Primäranalyse bestand auch in der Sensitivitätsanalyse eine signifikante Interaktion der Faktoren Behandlungsgruppe und Messzeitpunkt ($p = 0,026$).

eTable 1. Baseline Characteristics of Patients Who Did vs Did Not Complete 6 Months Follow-Up (T1 Dropout Analysis)

Characteristic	Control group (n = 189)		Intervention group (n = 230)	
	6 months follow-up completed (n = 163)	6 months follow-up not completed (n = 26)	6 months follow-up completed (n = 175)	6 months follow-up not completed (n = 55)
Mean age (SD), years	46.6 (15.0)	44.2 (13.9)	46.0 (13.3)	46.3 (16.7)
Available data, n	163	26	175	55
Female, n (%)	128 (78.5)	17 (65.4)	128 (73.1)	38 (69.1)
Available data, n	163	26	175	55
Median duration of education, (IQR), y	10 (10, 12)	10 (10, 12)	10 (9, 12)	10 (9, 11)
Available data, n	162	26	175	55
Employed, n (%)	97 (60.2)	17 (65.4)	114 (66.3)	34 (63.0)
Available data, n	161	26	172	54
Retired from work, n (%)	43 (26.7)	5 (19.2)	24 (13.8)	10 (18.5)
Available data, n	161	26	174	54
Living with partner, n (%)	101 (62.0)	13 (50.0)	113 (64.6)	31 (56.4)
Available data, n	163	26	175	55
Median long-term conditions (IQR), n	3 (1, 4)	2 (1, 5)	3 (2, 5)	3 (1, 5)
Available data, n	163	26	175	55
Comorbid agoraphobia, n (%)	122 (74.8)	13 (50.0)	137 (78.3)	43 (78.2)
Available data, n	163	26	175	55
Anxiety screening, mean OASIS score (SD)	12.4 (2.8)	12.9 (2.9)	12.4 (2.8)	12.8 (2.6)
Available data, n	161	25	173	53
Anxiety severity, mean BAI score (SD)	28.1 (12.5)	28.9 (12.3)	27.3 (12.3)	31.1 (12.1)
Available data, n	154	25	168	52
Avoidance behavior, mean MI score (SD)	2.31 (0.80)	2.27 (0.89)	2.19 (0.81)	2.39 (0.89)
Available data, n	132	20	153	45
Depression, mean PHQ-9 score (SD)	10.9 (5.9)	13.1 (5.7)	11.1 (5.6)	11.4 (5.6)
Available data, n	156	26	170	54
Quality of care, mean PACIC score (SD)	6.58 (2.66)	5.44 (2.82)	6.30 (2.50)	4.95 (2.26)
Available data, n	130	24	154	47

Abbreviations: BAI, Beck Anxiety Inventory; MI, Mobility Inventory (subscale 'alone'); IQR, Interquartile range; OASIS, Overall Anxiety Severity and Impairment Scale; PACIC, Patient Assessment of Chronic Illness Care (short form); PHQ-9, Patient Health Questionnaire (depression subscale).

eTable 2. Baseline Characteristics of Patients Who Did vs Did Not Complete 12 Months Follow-Up (T2 Dropout Analysis)

Characteristic	Control group (n = 189)		Intervention group (n = 230)	
	12 months follow-up completed (n = 150)	12 months follow-up not completed (n = 39)	12 months follow-up completed (n = 168)	12 months follow-up not completed (n = 62)
Mean age (SD), years	46.6 (14.7)	44.9 (15.4)	46.8 (13.3)	44.2 (16.1)
Available data, n	150	39	168	62
Female, n (%)	116 (77.3)	29 (74.4)	121 (72.0)	45 (72.6)
Available data, n	150	39	168	62
Median duration of education, (IQR), y	10 (9, 12)	10 (10, 12)	10 (9, 12)	10 (9, 10)
Available data, n	149	39	168	62
Employed, n (%)	91 (61.1)	23 (60.5)	107 (64.8)	41 (67.2)
Available data, n	149	38	165	61
Retired from work, n (%)	38 (25.5)	10 (26.3)	25 (15.0)	9 (14.8)
Available data, n	149	38	167	61
Living with partner, n (%)	93 (62.0)	21 (53.8)	110 (65.5)	34 (54.8)
Available data, n	150	39	168	62
Median long-term conditions (IQR), n	3 (1, 4)	2 (1, 5)	3 (2, 5)	3 (1, 5)
Available data, n	150	39	168	62
Comorbid agoraphobia, n (%)	113 (75.3)	22 (56.4)	131 (78.0)	49 (79.0)
Available data, n	150	39	168	62
Anxiety screening, mean OASIS score (SD)	12.4 (2.9)	12.8 (2.8)	12.4 (2.7)	12.9 (2.7)
Available data, n	150	36	167	59
Anxiety severity, mean BAI score (SD)	27.9 (12.5)	29.6 (12.3)	27.1 (12.1)	31.3 (12.5)
Available data, n	143	36	161	59
Avoidance behavior, mean MI score (SD)	2.29 (0.80)	2.35 (0.89)	2.17 (0.80)	2.47 (0.90)
Available data, n	122	30	151	47
Depression, mean PHQ-9 score (SD)	10.9 (5.8)	12.5 (6.0)	11.1 (5.7)	11.4 (5.4)
Available data, n	144	38	164	60
Quality of care, mean PACIC score (SD)	6.51 (2.67)	6.03 (2.88)	6.29 (2.44)	5.10 (2.51)
Available data, n	121	33	150	51

Abbreviations: BAI, Beck Anxiety Inventory; MI, Mobility Inventory (subscale 'alone'); IQR, Interquartile range; OASIS, Overall Anxiety Severity and Impairment Scale; PACIC, Patient Assessment of Chronic Illness Care (short form); PHQ-9, Patient Health Questionnaire (depression subscale).

eTable 3. Number of Panic Attacks (in the Past Week)^a

Visit	Control group (n = 189)		Intervention group (n = 230)		Total (n = 419)	
	n	%	n	%	n	%
T0, baseline						
Missing	4	.	1	.	5	.
No panic attacks	47	25.4	47	20.5	94	22.7
1 panic attack	59	31.9	68	29.7	127	30.7
2 or 3 panic attacks	46	24.9	74	32.3	120	29.0
4 to 6 panic attacks	25	13.5	25	10.9	50	12.1
More than 6 panic attacks	8	4.3	15	6.6	23	5.6
T1, 6 months						
Missing	29	.	57	.	86	.
No panic attacks	67	41.9	84	48.6	151	45.3
1 panic attack	39	24.4	59	34.1	98	29.4
2 or 3 panic attacks	43	26.9	24	13.9	67	20.1
4 to 6 panic attacks	6	3.8	4	2.3	10	3.0
More than 6 panic attacks	5	3.1	2	1.2	7	2.1
T2, 12 months						
Missing	42	.	65	.	107	.
No panic attacks	62	42.2	88	53.3	150	48.1
1 panic attack	44	29.9	47	28.5	91	29.2
2 or 3 panic attacks	30	20.4	22	13.3	52	16.7
4 to 6 panic attacks	8	5.4	4	2.4	12	3.8
More than 6 panic attacks	3	2.0	4	2.4	7	2.2

^a Panic Disorder and Agoraphobia Scale (PAS), Item A1.

eTable 4. Severity of Panic Attacks (in the Past Week)^a

Visit	Control group (n = 189)		Intervention group (n = 230)		Total (n = 419)	
	n	%	n	%	n	%
T0, baseline						
<i>Missing</i>	4	.	6	.	10	.
No panic attacks	46	24.9	41	18.3	87	21.3
Usually mild	38	20.5	55	24.6	93	22.7
Usually moderate	58	31.4	75	33.5	133	32.5
Usually severe	35	18.9	41	18.3	76	18.6
Usually extremely severe	8	4.3	12	5.4	20	4.9
<i>Missing</i>	36	.	63	.	99	.
T1, 6 months						
No panic attacks	60	39.2	74	44.3	134	41.9
Usually mild	32	20.9	45	26.9	77	24.1
Usually moderate	45	29.4	34	20.4	79	24.7
Usually severe	13	8.5	10	6.0	23	7.2
Usually extremely severe	3	2.0	4	2.4	7	2.2
<i>Missing</i>	44	.	68	.	112	.
T2, 12 months						
No panic attacks	59	40.7	85	52.5	144	46.9
Usually mild	30	20.7	43	26.5	73	23.8
Usually moderate	40	27.6	25	15.4	65	21.2
Usually severe	16	11.0	7	4.3	23	7.5
Usually extremely severe	0	0.0	2	1.2	2	0.7

^a Panic Disorder and Agoraphobia Scale (PAS), Item A2.

eTable 5. Premature Discontinuation of Treatment in the Intervention Group (n = 230) With Reasons^a

Premature discontinuation of treatment, <i>n</i> (%)	No
	152 (66.1)
Yes	78 (33.9)
Reason for premature discontinuation of treatment, <i>n</i> (%)	
Motivation lost	13 (5.7)
Therapeutic methods refused	7 (3.0)
Burdening stressful life events (study-independent)	10 (4.3)
Removal with change of primary care practice	8 (3.5)
Non-adherence to intervention procedure	8 (3.5)
Elective admission to hospital	3 (1.3)
Practice team sickened or disbanded	18 (7.8)
Patient deceased	1 (0.4)
Unknown	10 (4.3)

^a"Premature discontinuation of treatment" in the intervention group was defined as having attended less than the first three appointments with the primary care physician (that conveyed the crucial CBT-oriented elements).

eTable 6. Descriptive Statistics Based on Available Raw Outcome Data

Timepoint, by outcome	Control group (n = 189)		Intervention group (n = 230)		Mean difference	Effect size of mean difference ^a	Effect size of difference in mean change to baseline ^b	Reliability of measure ^c
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)				
BAI^d								
Baseline	179	28.2 (12.4)	220	28.2 (12.3)	0.0	0.0		0.93
6 months	156	23.0 (13.0)	166	19.1 (12.4)	-3.9	0.31	0.22	
12 months	144	22.1 (13.3)	164	17.3 (12.5)	-4.8	0.37	0.25	
MI^e								
Baseline	152	2.30 (0.81)	198	2.24 (0.83)	-0.06	-0.07		0.96
6 months	135	2.18 (0.83)	143	1.92 (0.87)	-0.26	0.23	0.35	
12 months	128	2.07 (0.85)	146	1.78 (0.77)	-0.29	0.28	0.23	
PHQ-9^f								
Baseline	182	11.2 (5.9)	224	11.2 (5.6)	0.0	0.0		0.86
6 months	157	9.3 (5.8)	171	7.3 (4.8)	-2.0	0.35	0.42	
12 months	145	8.9 (5.7)	163	6.4 (5.0)	-2.5	0.44	0.51	
PACIC^g								
Baseline	154	6.41 (2.71)	201	5.99 (2.51)	0.42	-0.16		0.91
6 months	147	6.46 (2.79)	160	7.42 (2.54)	0.96	0.52	0.41	
12 months	135	6.06 (3.08)	147	7.17 (2.78)	1.11	0.54	0.46	

Abbreviations: BAI, Beck Anxiety Inventory; MI, Mobility Inventory (subscale 'alone'); PACIC, Patient Assessment of Chronic Illness Care (short form); PHQ-9, Patient Health Questionnaire (depression subscale).

^a Standardized between-group difference in observed mean scores.

^b Standardized between-group difference in observed mean change scores.

^c Internal consistency (standardized Cronbach's alpha) of questionnaire as measured in the current sample.

^d Range of possible scores, 0-63. Higher scores indicate higher levels of anxiety severity.

^e Range of possible scores, 1-5. Higher scores indicate severer agoraphobic avoidance behavior.

^f Range of possible scores, 0-27. Higher scores indicate severer depression symptoms.

^g Range of possible scores, 1-10. Higher scores indicate better quality of chronic illness care.

eTable 7. Changes in Panic Attack Frequency from Baseline to 6-Months Follow-Up^a

Allocation	Number of panic attacks (past week): Baseline	Number of panic attacks (past week): 6 months											
		Missing		0		1		2-3		4-6		>6	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Control group (n = 189)	<i>Missing</i>	1	.	1	.	1	.	.	.	1	.	.	.
	0	7	.	27	17.2	10	6.4	3	1.9
	1	8	.	23	14.6	11	7.0	16	10.2	.	.	1	0.6
	2-3	7	.	10	6.4	13	8.3	14	8.9	2	1.3	.	.
	4-6	4	.	5	3.2	4	2.5	8	5.1	3	1.9	1	0.6
	>6	2	.	1	0.6	.	.	2	1.3	.	.	3	1.9
Intervention group (n = 230)	<i>Missing</i>	1
	0	11	.	25	14.5	9	5.2	1	0.6	1	0.6	.	.
	1	14	.	30	17.4	20	11.6	3	1.7	1	0.6	.	.
	2-3	20	.	21	12.2	19	11.0	12	7.0	1	0.6	1	0.6
	4-6	8	.	6	3.5	6	3.5	5	2.9
	>6	4	.	2	1.2	5	2.9	2	1.2	1	0.6	1	0.6

^a For each allocation, the shift table shows how many patients improved (highlighted in green), deteriorated (red), or had no change (yellow) from baseline to 6-month follow-up (post-intervention) regarding the number of panic attacks (in the past week), measured with the Panic and Agoraphobia Scale (PAS), Item A1.

eTable 8. Changes in Panic Attack Severity from Baseline to 12-Months Follow-Up^a

Allocation	Severity of panic attacks (past week): Baseline	Severity of panic attacks (past week): 12 months											
		Missing		No panic attacks		Very Mild		Moderate		Severe		Extremely severe	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Control group (n = 189)	Missing	2	.	1	.	.	.	1
	No panic attacks	9	.	24	15.9	7	4.6	5	3.3	1	0.7	.	.
	Very Mild	5	.	16	10.6	9	6.0	7	4.6	1	0.7	.	.
	Moderate	13	.	14	9.3	9	6.0	18	11.9	4	2.6	.	.
	Severe	6	.	4	2.6	7	4.6	11	7.3	7	4.6	.	.
	Extremely severe	1	.	1	0.7	.	.	3	2.0	.	.	3	2.0
Intervention group (n = 230)	Missing	2	.	.	.	2	.	1	.	1	.	.	.
	No panic attacks	8	.	22	13.5	9	5.5	2	1.2
	Very Mild	18	.	18	11.0	12	7.4	7	4.3
	Moderate	18	.	23	14.1	15	9.2	13	8.0	4	2.5	2	1.2
	Severe	13	.	9	5.5	6	3.7	10	6.1	2	1.2	1	0.6
Extremely severe	4	.	2	1.2	1	0.6	1	0.6	3	1.8	1	0.6	

^a For each allocation, the shift table shows how many patients improved (highlighted in green), deteriorated (red), or had no change (yellow) from baseline to 6-month follow-up (post-intervention) regarding usual severity of panic attacks (in the past week), measured with the Panic and Agoraphobia Scale (PAS), Item A2.

eTable 9. Patients Reporting Intake of Any Psychiatric Medication*, ITT-sample

	Control group (n=189) <i>n (%)</i>	Intervention group (n=230) <i>n (%)</i>	Total (n=419) <i>n (%)</i>
T0	108 (57.1)	121 (52.6)	229 (54.6)
T1	50 (26.5)	45 (19.6)	95 (22.7)
T2	38 (20.1)	37 (16.1)	75 (17.9)

*Medication includes any antidepressants, mood stabilizers, anxiolytics and neuroleptics.