

---

# Farmakoterapi vid ångest

## – Behandlingsrekommendation

Den 8–9 februari 2006 hölls en workshop om läkemedelsbehandling av ångest baserad på SBU:s rapport *Behandling av ångestsyndrom* ([www.sbu.se](http://www.sbu.se)).

För samtliga ångestsyndrom finns behandlingsmetoder med dokumenterad effekt. Effekterna av såväl farmakologisk som psykoterapeutisk behandling är dock måttliga med undantag för specifika fobier där psykoterapi har god effekt. För farmakologisk behandling av ångest rekommenderas i första hand SSRI-läkemedel på grund av mindre allvarliga biverkningar och lägre toxicitet vid överdosering jämfört med andra antidepressiva läkemedel. Andrahandsmedel är främst antidepressiva läkemedel som hämmar återupptaget av både serotonin och noradrenalin men även tricykliska antidepressiva på grund av god effektdokumentation. Hos äldre är biverkningarna ofta annorlunda och fordrar särskild hänsyn. Bensodiazepiner bör undvikas främst på grund av risken för beroendutveckling. För ångestsyndromen finns också effektiva psykologiska behandlingsmetoder, oftast baserade på kognitiv beteendeterapi.

### Allmänna synpunkter

Svår ångest uppkommer ibland vid psykosociala påfrestningar och livshändelser men förekommer också utan påvisbar anledning eller som ett resultat av somatisk sjukdom. Med ångestsyndrom avses att flera symtom på ångest förekommer samtidigt på ett specifikt sätt och med en viss varaktighet. Cirka var tredje kvinna och var femte man kommer någon gång i livet att drabbas av ett ångestsyndrom. Insjuknandet sker ofta i unga år och tillståndet kan medföra stort lidande, t.o.m. invaliditet. Man kan uttrycka ångest på många olika sätt baserat på olika kulturella referensramar och utbildningsbakgrund. Ångest kan kommuniceras t.ex. genom en beskrivning av kroppsliga symtom som hjärtklappning eller trångt i bröstet.

Läkaren bör göra upp en behandlingsplan i samråd med patienten och eventuellt med närstående. Information om ångestens art, möjliga orsaker och förlopp är väsentligt och har ett terapeutiskt värde i sig. Informationen måste vara tydlig, gärna både muntlig och skriftlig, och förmedlas med empati och utefter patientens föreställningar och tankar. Den behöver oftast upprepas vid återbesök, eftersom patienter med akut ångest inte sällan har en nedsatt förmåga till uppfattning och inprägling. Farmakologisk behandling vid ångest utgör alltid bara en del av det totala omhändertagandet.

### Diagnostik och epidemiologi

Ångest och nedstämdhet förekommer både som normalpsykologiska reaktioner och som symtom vid flertalet psykiska och vid vissa somatiska sjukdomar. I de fall ångestupplevelsen har en tydlig yttre anledning bör man hellre använda ordet rädsla. Vid depression men också vid psykosjukdomar ingår ofta ångest som ett av symtomen, varför differentialdiagnosen här är särskilt viktig.

Det kan ibland vara svårt att avgöra när en ångestupplevelse skall anses motivera behandling. En del

patienter, som söker för symtom vilka förefaller utlösta av en akut livshändelse, kan visa sig ha ett behandlingskrävande ångestsyndrom. Varaktigheten, intensiteten och graden av funktionsnedsättning ska vägas in.

Ångesten vid ett ångestsyndrom är så pass svår att den leder till lidande och/eller stora inskränkningar i patientens dagliga liv eller till andra funktionsnedsättningar. Indelning i syndrom baseras på observationer att vissa tillstånd karakteriseras av en grupp av symtom och inte på kunskap om bakomliggande mekanismer. Det finns inte heller några kända biologiska markörer som kan användas för att ställa diagnosen. Symtomen vid ångestsyndrom kan variera med åldern.

Ångestsyndromen definieras enligt diagnossystemen ICD eller DSM och för närvarande används versionerna ICD-10 respektive DSM-IV. De flesta studier som ligger till grund för de aktuella behandlingsrekommendationerna grundar sig på tidigare versioner av diagnossystemen, vanligen DSM-III-R.

- *Paniksyndrom* innefattar återkommande panikattacker. En panikattack karakteriseras av flera olika typer av symtom, exempelvis yrsel, svårigheter att andas, hjärtklappning och dödsskräck. Symtomen kommer plötsligt, när snabbt sitt maximum och varar vanligen bara några minuter. Många patienter, som söker hjälp efter en eller flera panikattacker, är rädda för att ha drabbats av en allvarlig kroppslig sjukdom. Information är därför en viktig del av behandlingen. Patienten bör få veta att det rör sig om ett välkänt fenomen, att den enskilda attacken är ofarlig om än mycket obehaglig, att liknande attacker kan återkomma och att ett utdraget tillstånd med återkommande attacker kan utvecklas. Panikattackerna kan ge upphov till ångslan för nya attacker (förväntansångest). Agorafobi, ”torgskräck”, är en annan vanlig konsekvens av panikattackerna.

- *Social fobi* kännetecknas av en uttalad rädsla för att dra till sig andras uppmärksamhet och för att reagera på ett sätt som blir generande eller förödmjukande. Detta leder ofta till en överdriven uppmärksamhet på det egna beteendet och ett undvikandebeteende som kraftigt begränsar möjligheterna att fungera, både i yrkesliv och i samband med andra sociala aktiviteter. I sociala situationer utlöses ofta ångestreaktioner med symtom som rodnad, tremor, hjärtklappning och koncentrationssvårigheter. Vanliga komplikationer till social fobi är depression och alkoholmissbruk. Social fobi debuterar vanligen i de tidiga tonåren.
- *Specifik fobi* rör en enda typ av situation eller föremål och innebär irrationell rädsla för särskilda företeelser som t.ex. flygresor, åsyn av olika djur, blod, injektioner, höjder eller instängda platser. Sådana fobier är de vanligaste ångestsyndromen i befolkningen. Personer med specifika fobier söker sällan vård, trots att problemen i enskilda fall kan bli handikappande.
- *Tvångssyndrom (eng. OCD)* kännetecknas av tvångstankar såsom tankar av farhågetyp – ”tänk om jag körde över någon med bilen” – tvångshandlingar t.ex. tvätt-, kontrollerings-, räkne- och samlartvång, förhöjd ångest och problemskapande undvikandebeteende. Tillståndet debuterar inte sällan före puberteten. Samtidig depression, annan ångeststörning, autism, Aspergers och Tourettes syndrom är vanligt. Tvångssyndrom är i regel lätta att känna igen, men vissa patienter, särskilt unga, skäms för sina symtom och döljer dem.
- *Generaliserat ångestsyndrom (eng. GAD)* domineras av en malande oro och ängslan med kroppsliga obehag som t.ex. muskelspänning, svettningar, orolig mage och störd nattsömn. Oron är ofta utan fokus men kan också handla om överdrivna farhågor att drabbas av olyckor och sjukdomar. Patienter med generaliserat ångestsyndrom har oftast varit ängsliga sedan tidiga barnåren. Besvären är ofta varaktiga, eller livslånga, men symtomintensiteten kan variera i relation till livscykeln och förändringar i den psykosociala situationen. Samsjuklighet med dystymi, personlighetsstörning, missbruk och andra ångestsyndrom är vanligt.
- *Posttraumatiskt stressyndrom (eng. PTSD)* kan uppkomma efter extremt svåra livshotande eller starkt integritetskränkande upplevelser (katastrofer, olyckor, tortyr, våldtäkt m.m.) och utmärks av plötsliga, intensiva minnesbilder av traumat, olika undvikandebeteenden, sömnrubbingar, mardrömmar, känslomässig avtrubning och kronisk anspänning. Hotet kan också ha varit riktat mot någon av de allra närmast anhöriga. Samsjuklighet med depression är mycket vanlig.
- *Separationsångestsyndrom* karakteriseras av stora svårigheter av att skiljas från närstående. I vissa fall kan det medföra svårigheter att lämna hemmet.

Tillståndet debuterar ofta under de tidiga skolåren.

- *Anpassningsstörning* är en benämning som kan användas vid förekomst av ångest med funktionsinskränkningar utlösta av förändringar i livssituationen.
- En del av de patienter som söker inom primärvård med somatiska och/eller psykiska symtom har depressions- och ångestsymtom, som inte uppfyller diagnoskriterierna för egentlig depression eller ångestsyndrom men har egna diagnoskriterier (*eng. Mixed anxiety-depression*).

Enligt internationella befolkningsundersökningar beräknas livstidsprevalensen för olika ångestsyndrom till cirka 5 % för paniksyndrom, 13 % för specifika fobier, 12 % för social fobi, 2 % för tvångssyndrom, 6 % för generaliserat ångestsyndrom samt 5 % för separationsångest. För posttraumatiskt stressyndrom påverkas prevalensen i hög grad av i vilken miljö studierna har utförts. I amerikanska studier är livstidsprevalensen 7 %.

### Könsskillnader

Bland prepubertala barn är ångestsyndromen lika vanliga hos pojkar som hos flickor. Efter puberteten blir dock könsskillnaderna påtagliga och det är två till tre gånger så många kvinnor som män som insjuknar i ångestsyndrom. Detta torde ha såväl biologiska som sociala orsaker.

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. De evidensbaserade behandlingarna har dock visats effektiva vid behandling av såväl kvinnor som män.

### Utredning och differentialdiagnostik

Många söker inte hjälp. De som söker kommer ofta till primärvården eller olika somatiska specialister, och dessa har en viktig uppgift i att upptäcka, diagnostisera och behandla ångesttillstånd samt vid behov remittera patienterna till psykiater.

Vid utredningen ska möjliga differentialdiagnoser belysas. Således bör förekomsten av symtom på hormonell, kardiovaskulär och neurologisk sjukdom inklusive demens efterfrågas och uteslutas. Det är också viktigt att inhämta uppgifter om läkemedelsintag och -missbruk liksom annan typ av missbruk.

### Vårdnivå

Cirka 70 % av patienterna med ångestsyndrom handläggs inom primärvården. Patienter med komplicerade ångestsyndrom såsom paniksyndrom med svår agorafobi, svåra tvångssyndrom och långdragna posttraumatiska stressyndrom bör handläggas av eller i samarbete med psykiater. För barn, ungdomar och äldre, vid missbruk samt för personer med utvecklingsstörning krävs ofta specialkunskaper för rätt diagnostik och behandling.

Patienter med beroendeproblematik i kombination med allvarliga ångesttillstånd samt de fall där ångesten utgör delsymtom i psykossjukdom och djupa depressioner bör handläggas inom psykiatrisk vård.

### Självordsrisk

Ångest kan medföra ökad risk för självmord. Risken är särskilt hög vid panikattacker, samtidig depression eller missbruk. Det är även viktigt att uppmärksamma förhöjd ångestnivå vid anamnes på tidigare självmordsförsök och vid andra sjukdomar där självmordsrisken är förhöjd, t.ex. vid bipolär sjukdom, schizofreni, emotionell instabil personlighetsstörning (borderline) och beteendestörningar.

### Terapiformer vid ångest

Det finns relativt få studier av god kvalitet i primärvårdsmiljö som kartlagt effekten av behandling vid ångestsyndrom. De rekommendationer som finns om läkemedelsbehandling och psykoterapi av ångestsyndrom baseras till stora delar på studier som gjorts inom psykiatrisk öppen- och slutenvård där patientklientelet, sjukdomspanoramata och behandlingssituationen oftast är en annan än i primärvården.

I primärvården är blandade ångest- och depressionstillstånd vanliga. Lättare tillstånd är vanliga. En viktig roll för primärvården är därför att avgöra om behandling är motiverad.

Generellt sett bör en tät kontakt med behandlande läkare säkerställas i behandlingens inledningsskede. Ångestsyndrom förekommer ofta samtidigt med depressionstillstånd, och det är en generell klinisk erfarenhet att risken för självmord och självskadehandlingar kan öka i behandlingens initiala skede. Ungdomar och unga vuxna (18–29 år) är en särskild riskgrupp i detta avseende. Både patient och anhöriga bör uppmanas att kontakta sjukvården vid tecken på klinisk försämring eller utveckling av suicidtankar/beteende.

Tabell I.

Huvudsaklig verkningsmekanism/läkemedelsgrupp	Läkemedel
Selektiv serotoninåterupptagshämning/SSRI	Citalopram Escitalopram Fluoxetin Fluvoxamin Paroxetin Sertralin
Serotonin- och noradrenalinåterupptagshämning/SNRI	Venlafaxin
Icke-selektiv monoaminåterupptagshämning/ Tri/tetracykliska antidepressiva (TCA)	Klomipramin
Förstärker den hämmande effekten av den GABA-erga transmissionen/Bensodiazepiner	Alprazolam Lorazepam Diazepam Klonazepam Oxazepam
Oklar verkningsmekanism/Azaspironderivat	Buspiron
Minskad frisättning av flera transmittorsubstanser inklusive glutamat, noradrenalin och substans P/Antiepileptika	Pregabalin

### Icke-farmakologisk behandling

#### Psykoterapi

För ångestsyndromen finns effektiva psykologiska behandlingar baserade på kognitiv beteendeterapi. Evidensen för behandlingseffekt är stark för paniksyndrom, specifika fobier, social fobi, tvångssyndrom och posttraumatiskt stressyndrom, och något mindre stark för generaliserat ångestsyndrom. För paniksyndrom har effekt även visats i studier utförda i primärvård.

#### Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR)

EMDR, som omfattar en kombination av en hypnosliknande situation och beteendeterapi, har effekt vid posttraumatiskt stressyndrom (Rekommendationsgrad B). De rytmiska ögonrörelser som ingår i terapiformen saknar dock specifik terapeutisk betydelse.

### Farmakologisk behandling

Flera olika grupper av läkemedel har evidens för effekt vid behandling av ångesttillstånd. Verkningsmekanismerna skiljer sig åt. Flertalet av de läkemedel som används hör till grupperna antidepressiva läkemedel och bensodiazepiner.

### Verkningsmekanismer vid farmakologisk behandling

Serotoninåterupptagshämmare (SSRI) hämmar återupptaget av serotonin vid nervändslutet. Effekten av serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) utövas framför allt av hämning av återupptaget av både serotonin och noradrenalin men även en svag hämning av dopaminåterupptaget kan ses. Tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA) påverkar monoaminerga neuron i centrala nervsystemet. Medlen har även antihistaminerga och antikolinerga effekter. Vid behandling med antidepressiva kommer effekten i allmänhet först efter två till fyra veckor. Benzodiazepiner påverkar GABA-systemet och har snabbt insättande effekt. Tabell I.

## Behandling av specifika ångestsyndrom

### Paniksyndrom

Vid paniksyndrom där flera attacker följt varandra rekommenderas:

#### Farmakologisk behandling

- SSRI (Rekommendationsgrad A)
- Klomipramin (Rekommendationsgrad A)

#### Icke-farmakologisk behandling

- Kognitiv beteendeterapi (Rekommendationsgrad A)

Tillståndet kan i de flesta fall behandlas effektivt. Läkemedelsbehandlingen blockerar panikattackerna och reducerar förväntansångest. Vid kognitiv beteendeterapi tränar patienten sig att hantera panikattackerna genom att utsätta sig för situationer som tidigare undvikits. Kognitiv beteendeterapi har mer varaktig effekt (Evidensstyrka 2). Valet mellan psykoterapi och läkemedelsbehandling beror på tillgången till kognitiv beteendeterapi och den välinformerade patientens inställning till farmakologisk behandling.

Vid läkemedelsbehandling är SSRI förstahandsval (Rekommendationsgrad A). Klomipramin är ett alternativ (Rekommendationsgrad A) men har svårare biverkningar och är mer toxiskt. Bensodiazepinen alprazolam har en dokumenterad effekt (Evidensstyrka 1) men rekommenderas inte på grund av dess beroendeframkallande effekt.

Efter några månaders besvärsfrihet med pågående antidepressiv behandling kan man som regel försöka att långsamt minska dosen för att undvika utsättningsproblem och/eller återfall. Vid eventuell försämring höjer man dosen till föregående nivå. Läkemedelsbehandlingen kan bli flerårig.

### Social fobi

Vid social fobi med påtagligt lidande och/eller försämrade funktionsförmåga rekommenderas:

#### Farmakologisk behandling

- SSRI (Rekommendationsgrad A)
- SNRI (Rekommendationsgrad A)

#### Icke-farmakologisk behandling

- Kognitiv beteendeterapi enskilt eller i grupp (Rekommendationsgrad A)

Det finns starkt stöd för att behandling med läkemedel och kognitiv beteendeterapi har en god och likartad effekt vid social fobi (Evidensstyrka 1). Valet av behandlingsform kommer att bero på patientens önskemål och på tillgången på utbildade psykoterapeuter. Kombinationsbehandling har inte visats ge ytterligare vinster jämfört med vardera behandlingen givet för sig (Evidensstyrka 2).

### Specifika fobier

Vid specifika fobier rekommenderas kognitiv beteendeterapi där inslaget av exponering för den situation som utlöser ångestsymtomen är avgörande (Rekommendationsgrad A)

Det finns starkt stöd för en i stor utsträckning bestående effekt av exponering, modellinlärning och deltagande modellinlärning (Evidensstyrka 1). I allmänhet uppnås ett mycket bra resultat av en eller flera terapiesessioner och resultaten är ofta bestående vid långtidsuppföljningar.

Inga läkemedel har dokumenterad effekt vid specifika fobier.

### Tvångssyndrom

Vid tvångssyndrom rekommenderas:

#### Farmakologisk behandling

- SSRI (Rekommendationsgrad A)
- Klomipramin (Rekommendationsgrad A)

#### Icke-farmakologisk behandling

- Beteendeterapi (Rekommendationsgrad A)

Det finns starkt stöd för effekt av psykologisk behandling, framför allt beteendeterapi (exponering plus responsprevention) vid tvångssyndrom (Evidensstyrka 1). Effekten är oftast ofullständig och symptom kvarstår (Evidensstyrka 1). Hos barn och ungdomar har det visats att kombinationsbehandling med SSRI och KBT ger viss ytterligare effekt (Evidensstyrka 1). Hos vuxna finns det begränsat stöd för att beteendeterapi kan ge effekt när läkemedelsbehandling visats överksam (Evidensstyrka 3). Det finns inga studier där antidepressiva läkemedel satts in sedan beteendeterapi prövats utan effekt.

Farmakologisk behandlingstid bör ej understiga ett år. Utsättningen av läkemedlet bör ske gradvis under flera månader. I flertalet fall är långtidsbehandling indicerad. Majoriteten av patienterna bör remitteras till psykiater.

### Generaliserat ångestsyndrom

Vid generaliserat ångestsyndrom rekommenderas:

#### Farmakologisk behandling

- SSRI (Rekommendationsgrad A)
- SNRI (Rekommendationsgrad A)

#### Icke-farmakologisk behandling

- Kognitiv beteendeterapi (Rekommendationsgrad B)

Den långsamt insättande effekten av SSRI/SNRI medför att dessa medel ibland inledningsvis kombineras med ett bensodiazepinpreparat.

Bensodiazepinerna alprazolam, lorazepam och diazepam har dokumenterad effekt (Evidensstyrka 1)

men rekommenderas inte för längre tids behandling än några veckor på grund av deras beroendeframkallande effekt.

Dokumentationen av buspiron är svag (Evidensstyrka 3) varför läkemedlet inte kan rekommenderas.

Pregabalin har dokumenterad effekt (Evidensstyrka 1) men får betraktas som ett andrahandsmedel, dels på grund av biverkningsbilden, dels på grund av att det är nyintroducerat med åtföljande bristande klinisk erfarenhet av läkemedlet. Det ska också noteras att vid utsättning av pregabalin vid långtidsbehandling finns inga data på incidens och svårighetsgrad av utsättningsymtom i relation till behandlingstidens längd eller dos.

### Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)

Vid posttraumatiskt stressyndrom rekommenderas:

#### Farmakologisk behandling

- SSRI (Rekommendationsgrad A)

#### Icke-farmakologisk behandling

- Kognitiv beteendeterapi med betoning på exponering (Rekommendationsgrad A)
- Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) (Rekommendationsgrad B)

Det finns starkt stöd för effekt av psykologisk behandling, framför allt olika former av exponering för den traumatiska händelsen, vid posttraumatiskt stressyndrom (Evidensstyrka 1). Det finns också ett måttligt stöd för att kognitiv beteendeterapi (KBT) har effekt (Evidensstyrka 2).

EMDR som behandlingsmetod har en terapeutisk effekt (Evidensstyrka 2) men ögonrörelserna i sig saknar betydelse (Evidensstyrka 1).

Det finns starkt stöd för att KBT vid akuta stresstillstånd kan minska uppkomsten av PTSD (Evidensstyrka 1). Däremot saknas stöd för så kallad debriefing.

Det saknas studier där psykoterapeutiska behandlingar jämförs eller kombineras med antidepressiva läkemedel.

### Separationsångestsyndrom

Vid separationsångestsyndrom hos ungdomar rekommenderas:

#### Icke-farmakologisk behandling

- Kognitiv beteendeterapi med betoning på exponering (Rekommendationsgrad A)

Kognitiv beteendeterapi är effektivt vid separationsångest och effekten kvarstår vid uppföljningar upp till två år (Evidensstyrka 1).

Flera av SSRI-preparaten har dokumenterad effekt vid separationsångest (Evidensstyrka 2) men indikationen är inte godkänd. Behandling av barn och ungdomar med SSRI innebär speciella problem som diskuteras i slutet av denna rekommendation.

## Övriga ångesttillstånd

### Situationsutlöst ångest

- *Antecipatorisk ångest (rampfeber)*

Inför situationer där de somatiska ångestsymtomen är störande eller funktionsnedsättande kan en låg dos av en oselektiv betablockerare ges någon timme i förväg (Rekommendationsgrad B).

Anxiolytika inför t.ex. begravingar bör undvikas på grund av att de kan ge sedation, tillfälliga minnesluckor och sviktande prestationsförmåga.

### Ångest i samband med somatisk sjukdom

Ångest kan vara en reaktion på somatisk sjukdom, t.ex. hjärtinfarktpatientens ångest inför försök att återuppta en normal livsföring. Ångest kan också vara en del av den somatiska sjukdomsbilden. Exempel på den senare typen av sjukdom är tyreotoxikos, bronkialastma, hjärtsvikt och olika hjärnskadesyndrom (demens, resttillstånd efter blödning eller infarkt samt tillstånd efter skalltrauma och epilepsi).

När ångest är en del av somatisk sjukdom skall givetvis grundsjukdomen i första hand behandlas. I vissa fall behöver ångesten dessutom i det akuta skedet behandlas farmakologiskt, t.ex. med ett bensodiazepinpreparat (Rekommendationsgrad A).

### Ångest i samband med annan psykisk sjukdom

Den farmakologiska behandlingen av depressioner utgörs vanligen enbart av antidepressiva läkemedel. Vid behandling av depression med svår ångest eller uttalade sömnsvårigheter kan dock tillägg av bensodiazepiner vara motiverat, speciellt under de första veckorna innan det antidepressiva läkemedlet hunnit få effekt. Vid ångest i samband med t.ex. schizofreni och paranoid psykos är ett neuroleptikum förstahandsmedel, men i ångestpräglade faser kan bensodiazepin ges som tillägg.

### Behandling vid utvecklingsstörning

De utvecklingsstörda kan liksom andra människor drabbas av ångestsyndrom och andra psykiska sjukdomar. Ångest kan ta sig uttryck i t.ex. stereotypier, självskadande eller utagerande beteende och kan utlösas av förändringar i närmiljön, bristfällig omvårdnad, somatisk sjukdom, skada, demensutveckling och vid för höga krav från omgivningen. I första hand ska därför anpassning i närmiljön göras och somatisk sjukdom uteslutas.

Om farmakologisk behandling är indicerad bör i första hand SSRI väljas för patienter över 18 år. Många är känsliga för läkemedelseffekter varför låga doser är att föredra. Om allvarlig sömnstörning föreligger bör sederande läkemedel till natten väljas.

### Behandling av äldre

Ångest är vanligt vid demens och andra psykiska sjukdomar hos personer 65 år och äldre. Ångestsyndrom i denna åldersgrupp kan ha en avvikande symptomatologi jämfört med hos yngre. Symtomen kan ha en mer kroppslig prägel, exempelvis illamående eller andra be-

svår från mage-tarm. Ångest är också ett mer framträdande symtom vid depression, och det kan vara svårt att särskilja ångestsyndrom och depressionstillstånd.

Behandlingsprinciperna är desamma som för yngre. Farmakologiskt bör SSRI-preparat vara förstahandsmedel. Det är i regel lämpligt att inleda behandlingen med lägre doser. Bensodiazepiner kan i undantagsfall användas som tillägg, i första hand under behandlingens början. Restriktivitet bör iakttas med tanke på sidoeffekter som kognitiv påverkan och ökad fallrisk. Preparat med kort halveringstid bör användas, exempelvis oxazepam. Effekterna av psykoterapi vid ångest liksom kombination av farmakologiska och psykoterapeutiska behandlingsmetoder är studerade i begränsad omfattning.

## Behandling under graviditet och amning

### Graviditet

Vid graviditet är grundregeln att göra en risk-nyttabedömning av farmakologisk behandling jämfört med att avstå från sådan behandling. Flera studier har visat att ångest hos modern kan ha negativa effekter på fosterutvecklingen såsom prematuritet och låg födelsevikt. Kunskapsläget avseende psykofarmakologisk behandling under graviditet har utvecklats under senare år men är fortfarande bristfälligt. I en nyligen genomförd studie var återfallsrisken i depression 68 % hos mödrar som slutade med antidepressiva läkemedel under graviditeten jämfört med 26 % av dem som fortsatte behandlingen.

#### *Antidepressiva läkemedel*

Behandling med de flesta antidepressiva läkemedel under graviditeten har inte visats öka risken för allvarliga missbildningar hos barnet. Ett undantag är paroxetin som har satts i samband med en liten ökad risk för hjärtmissbildningar hos barnet. Det finns även studier som antyder att klomipramin kan vara förbundet med en liknande risk. Emellertid är dokumentationen begränsad för många av de nyare medlen, såsom venlafaxin och escitalopram. Bland SSRI-preparaten är avsaknad av teratogenicitet bäst dokumenterad för fluoxetin. Ett vanligt förekommande fynd i studier om antidepressivas eventuella teratogenicitet är låg födelsevikt i förhållande till gestationsålder. Detta ospecifika fynd är sannolikt resultat av den underliggande sjukdomen hos modern; det är känt att mödrar med depressions- eller ångestproblem löper ökad risk för graviditetskomplikationer av bl.a. detta slag. Behandling under den senare delen av graviditeten kan medföra kortvariga (1–2 veckor) perinatala symtom såsom andningssvårigheter, kramper, irritabilitet, sprittighet, hypoglykemi, somnolens samt ät- och sömnproblem hos det nyfödda barnet. Några av dessa symtom ser ut att vara något vanligare med SSRI än med tricyklika. Sådana symtom är oftast lindriga men kan ibland kräva sjukhusvård. En nyligen publicerad retrospektiv fall-kontrollstudie

rapporterade att det kan finnas viss risk att nyfödda, vars mödrar behandlats med SSRI under graviditeten, skulle kunna utveckla allvarliga lungkomplikationer i form av kvarstående pulmonell hypertension. Emellertid har studien en rad begränsningar som gör fyndet osäkert, och resultatet har ännu inte bekräftats av andra studier.

Inga andra ogynnsamma långtidseffekter på barn upp till sju års ålder har påvisats men dokumentationen är också i detta avseende fortfarande bristfällig. Följande punkter bör beaktas vid medicinering av gravida med SSRI/tricyklika:

- Det är viktigt att det finns en klar indikation för farmakologisk behandling. Icke-medikamentell behandling är ofta ett nödvändigt supplement till läkemedelsbehandling.
- Det är svårt att rekommendera något förstahandsval, men ett SSRI är troligen att föredra. Mest data föreligger för fluoxetin följt av citalopram. Paroxetin bör om möjligt undvikas på grund av risk för hjärtmissbildningar.
- Det är viktigt att försäkra sig om att kvinnan får adekvat dosering. Mot slutet av graviditeten är det ofta nödvändigt att öka doseringen på grund av fysiologiska förändringar hos den gravida. Ett hjälpmedel vid doseringen kan vara monitorering av plasmanivån.
- Eventuell utsättning av behandling bör ske successivt för att minska risken för utsättningsymtom.
- Exponerade nyfödda barn bör observeras med tanke på perinatala symtom.

#### *Bensodiazepiner*

Den eventuella fosterskadande effekten av bensodiazepiner är omstridd. En stor metaanalys tyder på en något ökad risk för läpp-gomspalt, dock är den absoluta risken mindre än 1 %. Behandling med bensodiazepiner under den sista trimestern kan medföra symtom hos det nyfödda barnet, såsom muskulär hypotoni, letargi, dålig temperaturreglering och dålig cirkulation. Bensodiazepiner bör undvikas under graviditet, dock är sporadisk användning av kortverkande preparat att föredra framför mer kontinuerlig användning.

### Amning

Amning utgör generellt sett ett mindre problem än exponering *in utero*. Överföringen via bröstmjolk är oftast betydligt mindre än passagen över placenta. Man kan emellertid inte utesluta att negativa effekter kan förekomma, framför allt hos prematura barn och spädbarn under två månaders ålder, som har en långsammare nedbrytning av läkemedel.

#### *Antidepressiva läkemedel*

Eventuell påverkan på det ammade barnet har studerats i ringa utsträckning. Sannolikheten för att barnet får biverkningar via exponering genom bröstmjölken är emellertid liten. De positiva effekterna av amning bedöms i allmänhet vara större än den ringa risken

för barnet om modern behandlas med antidepressiva. Nivåerna i plasma hos barnet har i olika studier generellt sett varit låga för alla SSRI. Det finns inga kända risker vid amning under behandling med de tricykliska som är godkända i Sverige. Kunskapen om långtids-effekter är emellertid bristfällig.

#### *Bensodiazepiner*

Bensodiazepiner passerar över i modersmjölk. Vid mer kontinuerlig användning eller om barnet i tillägg har blivit exponerat före födseln, bör barnet observeras med tanke på muskulär hypotoni, letargi och dålig sugförmåga.

## Biverkningar

### Antidepressiva läkemedel

Biverkningsprofilen skiljer sig påtagligt mellan olika antidepressiva läkemedel. Vid jämförelser av biverkningsfrekvenser bör beaktas, dels att de beror på hur länge ett medel använts, dels att de inte säger något om biverkningens svårighetsgrad.

**SSRI, SNRI:** För serotoninåterupptagshämmande medel, såväl SSRI som SNRI, dominerar initialt gastrointestinala biverkningar och huvudvärk. Dessa besvär är normalt övergående. Biverkningar som kan kvarstå under behandlingen är bl.a. svettningar, tremor och sexuella störningar (nedsatt libido och ejakulations/orgasmsvårigheter). Venlafaxin, som är ett SNRI, kan framkalla blodtrycksstegring, och viss risk för kardiella överledningsrubbingar såsom QT-förlängning och Torsade de Pointes föreligger. För såväl SSRI som SNRI förekommer hyponatremi som kan ge diffusa symtom som trötthet, speciellt hos äldre, somatiskt sjuka och vid samtidig behandling med diuretika. För både SSRI och SNRI har ökad blödningsbenägenhet rapporterats vilket bör beaktas vid samtidig behandling med andra läkemedel som ger ökad risk för blödningar, t.ex. antikoagulantia och NSAID, samt hos patienter med känd blödnings-

benägenhet. Akatisi kan förekomma. Miktionsstörning, såväl urininkontinens som -retention, har också uppmärksammats som biverkning. Serotonergt syndrom kan uppkomma vid överdosering eller samtidig behandling med andra serotonergt aktiva läkemedel. SSRI och SNRI är kramptröskelsänkande, vilket bör beaktas hos patienter med anamnes på krampsjukdom. Behandling med SSRI har också satts i samband med viss ökad förekomst av självmordsbe-teende och aggressivitet hos unga vuxna.

**TCA:** Antikolinerga biverkningar (muntorrhet, förstoppning, urinretention, ackommodationsstörning, kognitiva störningar) liksom sedering, viktuppgång och ortostatism är relativt vanliga vid behandling med TCA. Användning av TCA är förenat med viss risk för hjärtarytmier (QT-förlängning och Torsade de Pointes), särskilt i samband med överdos. Detta är särskilt viktigt hos patienter med känd hjärtsjukdom eller hos patienter som samtidigt medicinerar med andra läkemedel som kan ge upphov till QT-förlängning. Ökad blödningsbenägenhet, kramper och serotonergt syndrom finns rapporterat även för TCA.

De antidepressiva läkemedlen kan medföra särskilda risker vid olika former av samsjuklighet. Kontra-indikationer och tillstånd där försiktighet bör iaktas framgår av Tabell II.

#### *Bensodiazepiner*

Den mest besvärande biverkningen är toleransutveckling och beroende, vilket starkt begränsar användningen, i all synnerhet som det idag finns bra terapialternativ. En annan vanlig biverkan är sedation vilket bör beaktas vid t.ex. bilkörning. Andra biverkningar som kan förekomma är t.ex. koncentrations-svårigheter, yrsel, huvudvärk och ataxi. Patienterna kan även besväras av aggressivitet, minnesluckor och mardrömmar till följd av medicineringen, men dessa biverkningar är mer sällsynta. Hos äldre finns risk för kognitiv funktionsnedsättning samt nedsatt muskel-

Tabell II. Kontraindikationer och tillstånd där försiktighet bör iaktas vid behandling med de olika typerna av antidepressiva.

Typ av antidepressiva	Somatiska kontraindikationer förutom överkänslighet mot läkemedlet	Försiktighet exempelvis vid följande somatiska tillstånd
Icke-selektiva monoamin-återupptagshämmare (TCA)	Akut hjärtinfarkt Kongenitalt långt QT-syndrom	Kardiella överledningsrubbingar, okontrollerad epilepsi, sänkt kramptröskel, urinretention, prostatahypertrofi, ökad blödningsbenägenhet spontant eller pga. läkemedel
Selektiva serotonin-återupptagshämmare (SSRI)	-	Ökad blödningsbenägenhet spontant eller pga. läkemedel, okontrollerad epilepsi
Kombinerade noradrenalin- och serotoninåterupptagshämmare (SNRI)	Akut hjärtinfarkt, akut cerebrovaskulär sjukdom, okontrollerad hypertoni	Ischemisk hjärtsjukdom, cerebrovaskulär sjukdom, okontrollerad epilepsi, hypertoni

tonus med risk för fall. Abrupt utsättning av bensodiazepiner kan medföra en rad abstinenssymtom, bland annat ökad ångest och sömnsvärigheter.

#### *Pregabalin*

Detta läkemedel har många vanliga biverkningar, huvudsakligen av neuropsykiatrisk natur. Av dessa kan nämnas euforiskt stämningsläge, konfusion, irritabilitet, minskad libido, erektil dysfunktion, yrsel, somnolens, ataxi, koordinationsvärigheter, tremor, dysartri, minnesstörning, nedsatt uppmärksamhet, parestesi, dimsyn, diplopi, vertigo, kräkning, mun-torrhet, förstoppning, flatulens, gånggrubbning, berusningskänsla, trötthet, ödem samt aptitökning med viktuppgång.

### Farmakokinetik och interaktioner

Antidepressiva läkemedel är lipofila substanser som huvudsakligen elimineras genom metabolism i levern katalyserad av enzymer i cytokrom P450-systemet, särskilt enzymerna CYP2D6 och CYP2C19. Medlen uppvisar stora interindividuella variationer i eliminationshastighet. Detta bidrar till att alla antidepressiva medel bör doseras individuellt.

#### **Genetiska variationer i läkemedelsmetabolism**

Cirka 7 % av den kaukasiska befolkningen saknar funktionellt CYP2D6 och cirka 4 % saknar funktionellt CYP2C19. Patienter som saknar dessa enzym och som behandlas med läkemedel vars metabolism katalyseras av dessa enzymsystem riskerar därmed att få toxiska läkemedelskoncentrationer redan vid låga doser. Några få procent av den kaukasiska befolkningen har på grund av multipel genuppställning extra hög CYP2D6-aktivitet och får därmed mycket låga koncentrationer vid behandling med läkemedel som bryts ned av detta enzym. Information om en patients genotyp (information om patienten genetiskt är ultrasnabb, snabb eller långsam metabolisera-re) för det enzym som katalyserar huvuddelen av metabolismen kan tillsammans med bestämning av läkemedelskoncentration i serum vara till hjälp vid utredning av behov av dosjustering eller terapibyte.

#### **Interaktioner**

För terapiområdet ångestbehandling gäller interaktionerna främst hämning av/tävlan om enzymet CYP2D6. Två läkemedel som metaboliseras av samma enzym kan hämma varandras metabolism. Därför kan ett flertal antidepressiva läkemedel påverka varandras metabolism. Många antipsykotiska läkemedel metaboliseras också av CYP2D6 och kan interagera med de antidepressiva medlen. Ett läkemedel som är en stark enzymhämmare, dvs. som binder starkt till ett enzym vid terapeutisk koncentration, hämmar andra läkemedels metabolism via detta enzym. Fluoxetin och paroxetin är starka hämmare av CYP2D6 och kan därför öka plasmakoncentrationen av andra läkemedel vars metabolism katalyseras av CYP2D6. Om antidepressiva medel som metaboliseras av CYP2D6 kombineras med andra läkemedel som är starka häm-

mare av enzymet, t.ex. terbinafin och kinidin, kan en markant ökning av plasmakoncentrationerna av det antidepressiva medlet erhållas. Det finns också interaktioner med antidepressiva som orsakas av hämning av andra enzym. Enzymet CYP2C19 hämmas av omeprazol och moklobemid. Ökad plasmahalt kan således erhållas om antidepressiva läkemedel som metaboliseras av detta enzym kombineras med dessa läkemedel. Plasmakoncentrationen av vissa antidepressiva läkemedel kan även påverkas av hiv-läkemedel, makrolidantibiotika, azolantimykotika, verapamil och grapefruktjuice som hämmar enzymet CYP3A4.

#### **Äldre patienter och patienter med nedsatt organfunktion**

Patienter med leverfunktionsnedsättning får ofta ökade plasmakoncentrationer av antidepressiva medel eftersom dessa i huvudsak elimineras genom levermetabolism. Dessutom kan koncentrationerna av metaboliter som utsöndras renalt vara förhöjda vid njurinsufficiens. För antidepressiva läkemedel spelar dock detta liten roll i praktiken. Äldre kan få ökade plasmakoncentrationer av antidepressiva läkemedel, framför allt genom en minskad metabolism. Till dessa patientgrupper kan därför en dosjustering vara nödvändig (för detaljer se varje enskilt läkemedels produktresumé).

#### **Plasmakoncentrationsbestämning av antidepressiva läkemedel**

För SSRI/SNRI finns inga säkra samband mellan koncentration, effekt och biverkningar dokumenterade. Dokumentationen är bättre för TCA.

Plasmakoncentrationsbestämning kan vara av värde vid terapiresistens eller svårtolkade biverkningar, för att belysa om patienten följer den givna ordinationen. Under graviditet och amning, vid njur- och leversjukdom samt vid misstanke om läkemedelsinteraktioner kan koncentrationsbestämning också vara av värde.

### Utsättningsproblem

Långtidsbehandling med SSRI/SNRI och TCA, särskilt i hög dos, kan medföra utsättningsymtom om behandlingen avbryts tvärt eller dosen sänks kraftigt.

Problemen kan ses efter redan någon dags glömd medicinering, och inte bara i samband med planerat avbrott i behandlingen. Oplanerade avbrott under behandlingstiden är vanligt, och de återkommande utsättningsymtomen kan lätt misstolkas som ångestsymtom eller bristfällig effekt. Ungdomar har ofta mycket uttalade utsättningsproblem och ofta dålig följsamhet.

Risken för utsättningsymtom motiverar att man trappar ut ett antidepressivt medel långsamt. Utsättningen bör pågå under flera veckor och måste anpassas till hur patienten reagerar. Det kan ibland ta lång tid innan patienten kan sluta med det allra sista av läkemedlet.

Endast hos en liten del av alla som behandlas har symtomen en betydande svårighetsgrad eller tar lång tid på sig innan de klingar av. Symtomen vid utsättning kan likna de symtom som ursprungligen motiverade behandlingen, men är ofta annorlunda med yrsel, huvudvärk, krypningar i kroppen, ”elektriska stötar” och allmän sjukdomskänsla.

Utsättningssymtom skall inte förväxlas med återkomst av ursprungliga sjukdomssymtom.

Risken för utsättningsproblem tycks vara mindre med vissa substanser, t.ex. fluoxetin (beroende på dess långa halveringstid).

Efter utsättning av pregabalin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats. Följande symtom har förekommit: insomni, huvudvärk, illamående, diarré, influensaliknande symtom, ångslan, depression, smärta, svettning och yrsel. Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början. Vid utsättning av pregabalin efter långtidsbehandling finns inga data på incidens eller svårighetsgrad av utsättningssymtom i relation till behandlingstidens längd eller dos av pregabalin.

### Beroendeproblem

Beroende utgör ett särskilt psykiatriskt tillstånd som karakteriseras bl.a. av toleransökning, kontrollförlust, abstinens och ett tvingande begär att inta substansen.

#### Antidepressiva

Monoaminerga läkemedel ger ej upphov till beroende. Det förekommer utsättningssymtom då man hastigt avbryter behandlingen, men dessa ska ej förväxlas med tecken på beroende.

#### Bensodiazepiner

Vid förskrivning av bensodiazepiner är det viktigt att vara uppmärksam på risken för missbruk och beroende.

Toleransutveckling kan förekomma, och missbruksdoser på flera hundra milligram dagligen är inte ovanligt. Beroende förekommer under behandling med bensodiazepiner framför allt vid långtidsbehandling eller höga doser hos predisponerade patienter med tidigare alkohol- eller narkotikamissbruk, personlighetsstörning eller annan allvarlig psykisk störning i anamnesen. Bensodiazepiner skall därför förskrivas endast efter noggrant övervägande av indikationen och för kortast möjliga tid.

Patienter i en akut situation med hög ångestnivå oavsett genes kan dock ha nytta av ett snabbverkande bensodiazepinpreparat. När dessa medel kommer i fråga bör en liten förpackning förskrivas. Tillfällig farmakologisk behandling av kriser ska inte glida över i kontinuerlig behandling. Behandlande läkare bör ta ansvar för att medicineringen avslutas.

Fortsatt behandling bör prövas noggrant och långvarig behandling endast ges efter noggrann värdering av nyttan och riskerna.

Bensodiazepiner är attraktiva för missbrukare och nyttjas ofta tillsammans med alkohol eller narkotika. Förskrivning av bensodiazepiner till patienter med

missbruksproblem bör alltid ske i samråd med läkare med särskild kompetens inom området.

#### Pregabalin

Pregabalin är en strukturell analog till transmittorsubstansen gamma-aminosmörtsyra (GABA).

Frågan om läkemedlet framkallar beroende kommer att belysas av ett uppföljningsprogram.

#### Behandling vid beroende av bensodiazepiner

Nedtrappning bör vara individuellt anpassad. I öppen vård krävs som regel mycket långsam nedtrappning för att patientens abstinenssymtom ska hållas på acceptabel nivå. I de fall patienten inte lyckas med dosreduktion i öppen vård, bör patienten remitteras till psykiatrisk klinik eller särskild beroendeenhet.

Det kan vara svårt eller omöjligt att under avvecklingsfasen bedöma om patientens besvär är orsakade av abstinens eller av de underliggande besvär för vilka medicinering en gång insattes. Symtom som ofta förekommer vid bensodiazepinabstinens är muskeltkramp, perceptionsstörningar (överkänslighet för ljud och ljus, parestesier mm.) och vegetativa symtom (darrning, svettning, illamående, aptitlöshet). Symtom som kvarstår med samma intensitet flera månader efter utsättning bör bli föremål för förnyad diagnostik och eventuell behandling.

### Säkerhetsaspekter på behandling av barn och ungdomar med antidepressiva

Endast två SSRI-preparat är godkända för behandling av barn och ungdomar med tvångssyndrom (fluvoxamin och sertralin). Extrapolering av säkerhetsdata från vuxna kan endast göras i begränsad omfattning utom möjligen då det gäller äldre tonåringar. Den kunskap som finns bygger huvudsakligen på ett begränsat antal korttidsstudier av fluvoxamin och sertralin vid tvångssyndrom.

Om farmakologisk behandling bedöms nödvändig, bör behandlingen ske inom verksamhet som har kunskap om psykofarmakologisk behandling av barn och ungdomar.

Djurstudier, liksom fallrapporter, tyder på att behandling med SSRI-preparat, kan hämma längdtillväxten liksom skelettupbyggnad och sexuell utveckling. Före och under behandling bör tillväxt och pubertetsutveckling (längd, vikt, pubertetsstadium enligt Tanner) registreras.

För SSRI och nyare antidepressiva har en ökad förekomst av självmordsbeteende och självdestruktivt beteende rapporterats hos ungdomar vid behandling av depression (Evidensgrad I, baserat på data som tillkommit efter SBU-rapporten). I kliniska prövningar rör det sig oftast om en incidens på mindre än fem procent. Jämfört med placebo är det en icke signifikant riskökning på en till två procent. Inga fullbordade suicid har rapporterats i de placebokontrollerade studierna.

För venlafaxin (SNRI) har problem med självmordsbeteende och självdestruktivt beteende av minst samma storleksordning som för SSRI rapporterats.

Gastrointestinala besvär, t.ex. diarré och illamående, och huvudvärk dominerar bland de biverkningar som rapporterats vid behandling med SSRI och SNRI, särskilt vid inledning av behandlingen. Dessa besvär är normalt övergående. Biverkningar som kan kvarstå under behandlingen är bl.a. svettningar och sexuella störningar.

I de fall läkemedelsbehandling efter noggrant övervägande blir aktuell rekommenderas att den unge och föräldrarna eller andra närstående vuxna informeras om vilka effekter och biverkningar som noterats i de kliniska studierna. Föräldrarna har en viktig roll att fylla under behandlingen bland annat genom att hjälpa till med medicineringen och genom att vara observanta på eventuella biverkningar. Läkarpåföljning, särskilt i behandlingens initialskede, bör säkerställas.

### Kvalitetsgradering av evidens

(efter NHS Research and Development, 1999; [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp#levels](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels)).

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")
- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

### Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5

**Deltagarlista - Farmakoterapi vid ångest**

*Deltagarnas jävsförhållanden kan erhållas från Läkemedelsverket.*

Docent, Överläkare Per Allard  
Psykiatriska kliniken  
Norrlands Universitetssjukhus  
901 85 Umeå

Med dr Tove Gunnarsson  
PNV, Psykatri Karolinska  
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna  
171 76 Stockholm

Professor Björn Beermann  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Distriktsläkare Katarina Hedin  
VC Bäckasinen  
Hantverkaregatan 6  
360 10 Ryd

Överläkaren Susanne Bejerot  
Neuropsykiatriska enheten  
Norra Stockholms Psykiatri  
Box 125 00  
112 81 Stockholm

Professor Anne-Liis von Knorring  
BUP  
Akademiska sjukhuset  
751 85 Uppsala

Assistent Kristina Bergström  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Professor Lars von Knorring  
Allmän Psyk klin  
Akademiska sjukhuset  
751 85 Uppsala

Professor Cecilia Björkelund  
Sahlgrenska akademien vid  
Göteborgs Universitet  
Sektionen för allmänmedicin  
Box 454  
405 30 Göteborg

Farmaceut Marianne Møller  
Institut for Rationel Farmakoterapi  
Lægemedelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S.  
DANMARK

Projektsamordnare Christina Brandt  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Projektledare Agneta Pettersson  
SBU  
Box 5650  
114 86 Stockholm

Dr Malin Eberhard-Gran  
Div för epidemiologi  
Nasjonalt Folkehelseinstitutt  
Postboks 4404, Nydalen  
0403 Oslo  
NORGE

Professor Per-Anders Rydelius  
Barn & Ungd Psyk  
FoUU Q3:04,  
Astrid Lindgrens Barnsjukhus  
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna  
171 76 Stockholm

Docent Johan Franck  
Beroendecentrum, Stockholm M 4:02  
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna  
171 76 Stockholm

Dr Erland Svensson  
Fjällbacka VC  
Nestorsvägen  
450 71 Fjällbacka

Professor Mats Fredrikson  
Uppsala Universitet  
Inst för psykologi  
Box 1225  
751 42 Uppsala

Dr Åsa Westrin  
BY 34/Verksamhetsomr. Psyk  
Univ sjukhuset  
221 85 Lund

Senior expert Barbro Gerdén  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Professor Hans Ågren  
Psyk klin  
Karolinska Universitetssjukhus, Huddinge  
141 86 Stockholm