

Behandling vid alkoholabstinens

– ny rekommendation

Läkemedelsverket anordnade den 7 oktober 2009 ett expertmöte om behandling av alkoholabstinens. Mötet var ett led i regeringsuppdraget till Läkemedelsverket att utarbeta behandlingsrekommendationer inom terapiområden där narkotikaklassade läkemedel används.

Sammanfattning

- Vid abstinensbehandling är bensodiazepiner förstahandsalternativet. Bensodiazepiner är den enda preparatgrupp med dokumenterad effekt vid ospecifika abstinenssymtom och profylaktisk effekt mot abstinenskramper och delirium tremens. Det finns däremot inget underlag att entydigt framhålla något speciellt preparat ur denna grupp.
- Symtomstyrd medicinering, alltså när patientens objektiva och subjektiva abstinenssymtom ligger till grund för dosering av bensodiazepiner, är som regel att föredra.
- Preparatens beroendepotential är vid kortvarig abstinensbehandling inte ett problem, men kan innebära ett problem vid upprepade behandlingar eller vid övergång till långtidsbehandling.
- Även karbamazepin och klometiazol har dokumenterad effekt för behandling av ospecifika abstinenssymtom, men har ingen evidens för profylax av abstinenskramper och delirium tremens.
- Långvarigt intag av alkohol, med eller utan dålig näringstillförsel, leder till låga tiaminnivåer vilket kan ge upphov till kliniska symtom i samband med alkoholabstinens. Tiamin ska därför i normalfallet ges till alla patienter med alkoholabstinens.
- Vid delirium tremens är behandlingsprincipen densamma som för abstinensbehandling med korstoleranta preparat, i första hand bensodiazepiner.
- När det gäller att bedöma gränsen mellan öppen och sluten vård behöver man väga in hur vårdorganisationen är uppbyggd, till exempel övervakningsmöjligheter, omvårdnadsmiljö samt personalens kompetens. Löpande tillgång till läkarbedömning och ordinationer liksom snabb tillgång till en välfungerande akutmottagning ökar möjligheterna att klara fler patienter med allvarliga abstinensstillstånd i öppen vård.

Inledning

De organisatoriska strukturerna varierar avsevärt mellan kommuner, landsting och regioner när det gäller missbruks- och beroendevården i Sverige. Landsting respektive kommuner har historiskt tilldelats olika ansvar och även inom organisationerna har ansvaret för missbruks- och beroendefrågor varierat. Landstingen har haft ansvaret för den akuta abstinensbehandlingen eftersom den kräver läkemedel, medan kommunerna ansvarar för den fortsatta behandlingen. Vissa kommuner har tagit ansvar för tillnyktring medan det i andra delar av landet är ett landstingsåtagande.

Storstadsområdena har specialiserad beroendevård men med olika organisation och i flera landsting är behandlingen av beroendetillstånd helt integrerad inom allmänpsykiatrin. Primärvården har på flera ställen tagit ett stort ansvar. En generell utveckling är dock att behandling i slutenvård minskar såväl i landsting som i primär-kommunerna.

Man kan också se en utvecklingslinje mot ökad samverkan, bland annat i form av gemensamma verksamheter där både landsting och socialtjänst samordnar sitt behandlings- och serviceutbud. Det finns troligen flera skäl till den utvecklingen. Ett skäl är att man inte kunnat visa att slutenvårdsalternativen varit mer kostnadseffektiva än motsvarande öppenvårdsalternativ. Ett annat skäl är att läkemedelsbehandling blivit vanlig även som återfallsprofylax. Ytterligare ett skäl är en ökad medvetenhet om målgruppernas komplexitet med behov av samtidigt psykiatriskt, beteendevetenskapligt och socialt perspektiv, särskilt för

patienter med tyngre problematik. I praktiken arbetar man numera med vårdkedjor där man måste se de olika delarna – akut öppen- och akut slutenvård samt långsiktig öppen- och långsiktig slutenvård – som ett vårdsystem och hitta former för att hantera vårdövergångar och samtidigt distribuera vård från flera huvudmän både parallellt och integrerat. Socialstyrelsen framhåller i sina riktlinjer 2007 att prognosen förbättras när sluten- och öppenvård kombineras. En statlig utredning, Missbruksutredningen, gör för närvarande en samlad översyn över den svenska missbruks- och beroendevården utifrån kommunernas, landstingens och statens insatser. Utredningen kommer att slutredovisa uppdraget under 2010 och ta ställning till en förändrad ansvarsfördelning.

Läkemedelsbehandling

Denna behandlingsrekommendation syftar till att ge en uppdatering av evidensgradläget för läkemedelsbehandling av alkoholabstinens, inklusive prevention av abstinenskomplikationer såsom abstinenskramper och delirium tremens. Farmakologisk behandling av alkoholabstinenssyndromet belystes utförligt i SBU-rapporten ”Behandling av alkohol- och narkotikaproblem” som publicerades 2001. Därefter har tre Cochrane-översikter publicerats, för bensodiazepiner, antiepileptika och för lugnande medel i abstinensbehandlingen. Även ett antal översiktsartiklar har publicerats på senare år.

Abstinensgraden kan bedömas med hjälp av särskilda

skattningsskalor varav CIWA-AR (Clinical Institute Withdrawal Assessment – Alcohol Revised) är den mest använda (Appendix). Genom att använda denna skattningsskala kan en preliminär bedömning av patienten göras och man kan snabbt få en indikation på om abstinensgraden motiverar farmakologisk behandling.

Bensodiazepiner

I SBU-rapporten från 2001 drogs slutsatsen att bensodiazepiner i studier och metaanalyser hade den bästa dokumentationen vid alkoholabstinensbehandling, och att detta är den enda preparatgrupp som hade visat en signifikant effekt för prevention av abstinenskramp och delirium tremens (evidensgrad 1a). En Cochrane-review från 2005 kunde bekräfta den skyddande effekten mot abstinenskramp.

Det finns i dagsläget ingen övertygande evidensgrad för att framhålla något enskilt bensodiazepinpreparat som mer lämpligt än andra. Det finns dock en statistisk trend som pekar på sämre effekt hos kortverkande bensodiazepiner. Å andra sidan kan risken för läkemedelsackumulation, till exempel vid leverskador eller hos äldre, i vissa situationer möjligen tala för preparat med kortare halveringstid. Generellt är dock bensodiazepiner med medellång eller lång halveringstid att föredra.

Risken för reboundsymtom och återfall efter abstinensbehandling med bensodiazepiner har diskuterats och har i vissa jämförelser med antiepileptika visat sig vara till nackdel för bensodiazepinbehandling (se nedan under avsnittet om antiepileptika). Slutsatsen kan inte anses konklusiv och ytterligare forskning krävs.

Det finns inga stora säkerhetsproblem med bensodiazepiner vid behandling av alkoholabstinens. Interaktionsrisken ska dock beaktas vid påverkan av opiater, alkohol eller andra sederande preparat. Preparatens beroendepotential är vid kortvarig abstinensbehandling inte ett problem, men kan innebära ett problem vid upprepade behandlingar eller vid övergång till långtidsbehandling.

Dosering av bensodiazepiner

Dosering av bensodiazepiner kan antingen styras av patientens symtom eller ges enligt ett bestämt (fixt) schema. Det saknas kontrollerade studier där olika doser av bensodiazepiner jämförts avseende effekt på abstinenssymtomen. Nedanstående dosrekommendationer bygger alltså väsentligen på klinisk erfarenhet (evidensgrad 5).

Symtomstyrd medicinering, alltså när patientens objektiva och subjektiva abstinenssymtom ligger till grund för dosering av bensodiazepiner, har dock undersökts i jämförelse med fasta doser. Det finns indikationer på att totaldosen läkemedel kan reduceras vid symtomstyrd behandling, symptomkontrollen blir bättre och komplikationsrisken minskar. I en välgjord studie av symtomstyrd bensodiazepinbehandling vid alkoholabstinens visade det sig att i gruppen som behandlades med symtomstyrd behandling behövde endast 39 % av patienterna oxazepam. Den genomsnittliga dosen var 38 mg oxazepam. I den grupp som behandlades med ett fixt dosschema fick 100 % av patienterna oxazepam och den genomsnittliga dosen var 231 mg oxazepam.

En strategi (Ed Sellers Loading dose administration) är att initialt ge upprepade doser av diazepam 10–20 mg med täta intervall (var 30:e minut till varannan timme) till dess patienten uppvisar en klinisk förbättring och/eller mild sedation och CIWA-AR < 10. Oftast är 50–60 mg diazepam tillräckligt för att ge lugn och sedation. Genom att använda ett preparat med lång halveringstid såsom diazepam behövs som regel ingen ytterligare behandling.

Ett fast schema kan av praktiska skäl ibland vara att föredra. Vid ospecifika abstinenssymtom (takykardi, svettning, insomni, tremor, ångest etc.) kan följande exempel ses som en generell vägledning, men varje fall måste bedömas individuellt, och doseringen anpassas efter den kliniska bilden:

Öppenvård: Oxazepam 25 mg × 3–4 första dygnet, därefter 15 mg × 3–4.

Slutenvård: Diazepam 10 mg × 4 första dygnet, därefter 5 mg × 4 följande dygn.

Även när ett fast schema används bör en individualisering av dos och doseringsintervall eftersträvas med hänsyn till bland annat indikation och ålder.

Antiepileptika

Karbamazepin är det preparat i gruppen antiepileptika som är bäst studerat. SBU-rapporten 2001 konstaterade att evidensgradläget för substansen var otillräckligt, med ett mindre antal studier som visade effekt jämfört med placebo eller likvärdig effekt med bensodiazepiner (evidensgrad 2b).

Sedan dess har data publicerats avseende en jämförelse mellan karbamazepin och lorazepam för behandling av alkoholabstinens i öppenvård. Substanserna var likvärdiga med avseende på minskning av abstinenssymtom, men med signifikant ökad risk för återfall i lorazepamgruppen. Från samma studie rapporterades även bättre effekt på ångest och sömn i karbamazepingruppen. Några slutsatser om skillnader i effekt mot abstinenskramp och delirium kunde inte dras på grund av materialets begränsade storlek.

Karbamazepin visar i flera studier lovande resultat för behandling av abstinenssymtom, och möjligen en lägre återfallsrisk i förhållande till bensodiazepiner (evidensgrad 2b). Biverkningsprofilen och läkemedelsinteraktioner begränsar substansens användning och några definitiva slutsatser avseende effekten vid svår abstinens med epilepsianfall eller delirium tremens går inte att dra.

Även andra antiepileptika såsom gabapentin och valproat har studerats men resultaten är inte entydiga och kunskapsläget bedöms som otillräckligt.

Klometiazol

Klometiazol har använts i stor omfattning som läkemedel vid avgiftning i bland annat Sverige och Tyskland. I flera studier har effekten bedömts som likvärdig jämfört med såväl bensodiazepiner som karbamazepin avseende övergripande abstinenssymtom. Trots lång klinisk erfarenhet är dokumentationen för klometiazol i randomiserade studier fortfarande relativt liten och den förebyggande effekten mot abstinenskramp och delirium tremens osäker (evidensgrad 2b med avseende på symtomlindring, ej som profylax av abstinenskramp och delirium tremens).

Övriga läkemedel

Flera andra läkemedel, såsom neuroleptika, GHB, baklofen, akamprosat, lustgas och klonidin har studerats i detta sammanhang. Resultaten ger inte underlag för några rekommendationer. Det saknas även evidensgrad för effekten av olika läkemedelskombinationer.

Sammanfattning och rekommendation

Den grundläggande principen är att minska risken för abstinenskramp och delirium tremens, och i andra hand är det viktigt att minska ospecifika abstinenssymtom (takykardi, svettning, insomni, tremor, ångest etc.).

Bensodiazepiner är den enda preparatgrupp som har evidensgrad för att förebygga abstinenskramp och delirium tremens och har också evidensgrad för behandling av ospecifika abstinenssymtom (evidensgrad 1a). En sammantagen bedömning är att preparat med medellång till lång halveringstid och enkel kinetik bör vara förstahandsval (evidensgrad 5). I vissa situationer där risk för läkemedelsackumulering föreligger, till exempel hos äldre och hos patienter med grava leverskador, kan i slutet vård preparat med kort halveringstid ha fördelar (evidensgrad 5).

Karbamazepin har i flera studier visat en effekt likvärdig med bensodiazepiner för behandling av ospecifika abstinenssymtom (evidensgrad 2b), men har ingen evidens för profylax av abstinenskramp och delirium tremens. Preparatet kan vara ett alternativ då man bedömer att risken för sådana komplikationer är låg.

Klometiazol (Heminevrin) har vetenskapligt dokumenterad effekt när det gäller behandling av abstinenssymtom (evidensgrad 2b), men inte för profylax av abstinenskramp och delirium tremens. Preparatet uppvisar biverkningar, främst ökad sekretion i andningsvägarna, samt en risk för andningsdepression, och kräver noggrann monitorering i slutenvård (på sjukhus).

Tiaminbrist vid alkoholberoende

Bakgrund

De sjukdomstillstånd som huvudsakligen är kopplade till tiaminbrist är beriberi och Wernicke-Korsakoffs syndrom. Trots en femtioårig kunskap om kopplingen mellan tiaminbrist och dessa hjärnskadesyndrom är den etiologiska bakgrunden långt ifrån klarlagd. Sannolikt är nutritionsbristen viktigast för utveckling av tiaminbrist och Wernickes encefalopati (WE). Det finns emellertid också andra orsaker: födointaget blir under pågående alkoholmissbruk oftast mer kaloriskt än vitaminrikt, tarmabsorptionen av tiamin blir dramatiskt försämrade, lagringen av vitamin B i levern försämrades liksom fosforyleringen till tiaminofosfater.

Hos individer med långvarigt stort alkoholintag kan malnutrition leda till att tiaminabsorptionen från tarmen minskar med upp till 70 %, vilket leder till en drastisk minskning av serumtiaminet. Även enbart alkohol, utan nutritionsbrist, kan kraftigt minska tiaminnivåerna. Sym-

tom på bristtillståndet får klinisk relevans tre veckor efter det att vitamintillförseln fallerat.

En beskrivning av den kliniska bilden vid Wernickes encefalopati faller utanför dessa rekommendationers målsättning. Korsakoffs psykos anses bero på upprepade attacker av akut Wernicke encefalopati och karakteriseras bl.a. av en progredierande demens med konfabulationer.

Behandling

Det är inte bara mekanismerna bakom tiaminbristens betydelse för skadeutvecklingen som är otillräckligt undersökta utan även när det gäller behandlingsinsatsen är kunskapen bristfällig.

Den forskning som finns ger inte underlag för en evidensgradbaserad farmakologisk behandlingsstrategi. Den kliniska erfarenhet som presenteras i litteraturen lyfter dock fram tre problem vid behandling av tiaminbrist: Tiamin ges i alltför liten dos, ges för sent eller på felaktigt sätt. Det råder dock enighet om att Wernickes encefalopati ska behandlas akut. Alla patienter som kan misstänkas ha eller få Wernickes encefalopati ska omedelbart behandlas med tiamin intravenöst eller intramuskulärt för att säkerställa adekvat upptag (evidensgrad 5).

Profylaktisk behandling av riskpatienter

I förebyggande syfte ges Betabion 4 mL (= 200 mg tiamin) i.v. dagligen i fyra till sju dagar. Allvarig abstinensutveckling och dålig nutrition hos alkoholberoende patienter är alltid indikation för denna behandling. Behandlingen ska starta omedelbart, det vill säga även under alkoholpåverkan.

Vidare rekommenderas efter den akuta fasen fortsatt behandling med tiamin (30 mg två gånger dagligen) per os i ytterligare månader.

Akut Wernickes encefalopati

För att behandla en fulminant Wernicke-encefalopati ges tiamin (400–500 mg i.v. i tre dagar, och därefter 200 mg/dag (i.m. eller i.v.) i fem dagar. Lägre tiamindoser återställer inte vitaminstatus och ger ingen förbättring. Tiamin måste ges före intravenös tillförsel av glukos när Wernickes encefalopatidiagnos misstänks. Magnesium i serum ska kontrolleras och vid hypomagnesemi ges substitutionsbehandling.

Sammanfattning och rekommendation

Långvarigt intag av alkohol, med eller utan dålig näringstillförsel, leder till låga tiaminnivåer vilket kan leda till kliniska symtom i samband med alkoholabstinens. Tiamin ska därför i normalfallet ges till alla patienter med alkoholabstinens. Till följd av dålig biotillgänglighet vid oral tillförsel rekommenderas parenteral tillförsel med peroral uppföljning under längre tid (evidensgrad 5). Vid ökad risk för Wernicke-Korsakoffs syndrom bör tiamin ges omedelbart i hög dos och före allt intag av kolhydrater.

Indikationer för slutenvård, delirium tremens och abstinenskramper

Man brukar dela upp de kliniska tillstånden i tillnyktring, okomplicerad abstinens och delirium tremens.

Medan tillnyktring inte behandlas farmakologiskt så kan abstinens behandlas specifikt med korstoleranta medel, framför allt bensodiazepiner. Vid båda tillstånden kan symptomatisk behandling ske mot ångest, sömnstörningar, tremor med mera. Vid abstinensbehandling tillkommer, förutom den symptomdämpande aspekten, förebyggandet av abstinenskramper och delirium tremens. Delirium tremens är ett tillstånd som medför minskad överlevnad akut och försämrad långsiktig prognos när det gäller grundsjukdomen. Deliriumbehandling ska ske i slutenvård medan övriga tillstånd även kan behandlas i öppen vård.

När det gäller att bedöma gränsen mellan öppen och slutenvård vid tillnyktring och abstinensbehandling behöver man väga in hur vårdorganisationen är uppbyggd, till exempel övervakningsmöjligheter, omvårdnadsmiljö samt personalens kompetens med mera. Löpande tillgång till läkarbedömning och ordinationer liksom snabb tillgång till en välfungerande akutmottagning och ett välfungerande nätverk ökar möjligheterna att klara fler patienter med allvarliga abstinensstillstånd i öppen vård.

Särskild observans och ibland sjukhusvård krävs för patienter

- med alkoholkoncentrationer över 70–90 mmol/L (3–4 ‰). Så höga koncentrationer medför hos icke alkoholtoleranta individer risk för medvetslöshet och kräver därför övervakning. Höga alkoholkoncentrationer hos kända alkoholberoende patienter talar för ökad risk för svår abstinens när alkoholen har gått ur kroppen. Alkoholkoncentrationen bör följas med alkometer.
- med insulinbehandlad diabetes mellitus
- som tidigare drabbats av krampanfall eller delirium tremens under tillnyktringsfasen.

Patienter med andra kända allvarliga somatiska eller psykiatriska tillstånd måste värderas särskilt, till exempel personer med pneumoni och personer med avancerat blandmissbruk.

Abstinenskramper

Ökad risk för abstinenskramper föreligger

- om patienten haft abstinenskramper tidigare,
- vid långvarigt missbruk, inklusive dåligt nutritionstillstånd,
- om patienten fått läkemedel som sänker kramptröskeln,
- under första till andra abstinensdygnet.

Vid ökad risk för abstinenskramper bör bensodiazepiner väljas i första hand (evidensgrad 1a). Det finns dock en lång klinisk erfarenhet av tillägg av karbamazepin som kan ges i mixtur 400–600 mg som initialdos följt av 200 mg i tablettform två till tre gånger dagligen (evidensgrad 5). Man bör dock beakta att de högre doserna ofta är förenade med för patienten besvärande biverkningar. Samtidig behandling med karbamazepin och diazepam kan leda till en minskad plasmakoncentration av diazepam. Denna interaktion rapporteras inte för karbamazepin och oxazepam.

Delirium tremens

I en del fall leder abstinensen till hotande eller manifest delirium tremens. Personer som fått generaliserade krampanfall under abstinensen har en ökad risk att utveckla delirium tremens, men alla med abstinenskramper får inte delirium tremens. Delirium tremens går oftast tillbaka inom några dygn oberoende av behandling, men leder i många fall till så påtaglig påverkan på cirkulation/autonoma nervsystemet att tillståndet blir livshotande. Manifest delirium tremens är relativt ovanligt, men obehandlat kan tillståndet leda till döden. Tidigare var mortaliteten hög, cirka 30 %, men numera är den vid effektiv behandling så låg som 3–5 %. Delirium tremens karakteriseras av konfusion, hallucinationer, motorisk oro och påverkat allmäntillstånd. Det är ett allvarligt sjukdomstillstånd som i möjligaste mån måste förebyggas.

Ökad risk för delirium tremens föreligger

- vid puls > 120 slag/minut,
- vid tecken till förvirring/hallucinos,
- under andra till tredje abstinensdygnet,
- efter en långvarig (3 veckor) missbruksperiod, med minst 75 cL starksprit per dag samt hög promillehalt under perioden,
- hos dem som tidigare haft delirium tremens eller abstinenskramper,
- vid samtidigt somatiskt sjukdomstillstånd, till exempel subduralhematom, urinvägsinfektion, lobär pneumoni eller trauma, såsom frakturer och skalltrauma.

Behandlingsprincipen är densamma som för abstinensbehandling med korstoleranta preparat, i första hand bensodiazepiner.

Appendix.

CIWA-Ar skalan

Namn

Datum Puls...../min

Poäng

Personnr

Blodtryck/.....

Illamående och kräkningar

Är du illamående? Har du kräcks?

- 0 ej illamående/kräkning
- 1 lätt illamående
- 2 antydde taktila förändringar
- 3 måttligt illamående, med kvaljning
- 4 konstant illamående, kvaljningar och kräkningar

Tremor – utsträckta armar och särade fingrar

- 0 ingen tremor
- 1 måttlig tremor med utsträckta armar
- 2 kraftig tremor trots stöd för armarna

Svettning

- 0 ingen svettning
- 1 fuktiga handflator
- 2 synliga svettdroppar på pannan
- 3 kroppen blöt av svett

Ångest – känner du dig orolig?

- 0 ingen ångest, lugn
- 1 mycket lätt ångest
- 2 måttlig ångest eller spänd
- 3 panikkänsla, mycket stark ångest

Psikomotorisk oro

- 0 normal aktivitet
- 1 något förhöjd aktivitet
- 2 måttligt orolig och rastlös
- 3 kan inte sitta eller ligga stilla alls

Taktila förändringar

Känner du någon klåda eller brännande känsla?
Känns det som smådjur på eller under huden?

- 0 inga taktila förändringar
- 1 antydde taktila förändringar
- 2 lätta taktila hallucinationer
- 3 måttliga taktila hallucinationer
- 4 kraftiga taktila hallucinationer
- 5 ständiga taktila hallucinationer

Hörsel förändringar

Är dina hörseltryck förstärkta eller skrämmande?
Hör du något som oroar dig? Hör du saker som inte finns?

- 0 inga hörsel förändringar
- 1 antytt förstärkta hörseltryck
- 2 lätt förstärkta hörseltryck
- 3 måttligt förstärkta hörseltryck
- 4 lätta hörselhallucinationer
- 5 kraftiga hörselhallucinationer
- 6 mycket kraftiga hörselhallucinationer

Synförändringar

Känns ljusets styrka eller färg onormalt? Ser du någonting som oroar dig? Ser du saker som inte finns?

- 0 inga förändringar
- 1 antydde synförändringar
- 2 lätta synförändringar
- 3 måttliga synförändringar
- 4 måttliga synhallucinationer
- 5 kraftiga synhallucinationer
- 6 mycket kraftiga synhallucinationer
- 7 ständiga synhallucinationer

Huvudvärk

Har du huvudvärk? Känns det som ett band runt pannan? Obs, bedöm inte ev. yrsel.

- 0 ingen huvudvärk
- 1 mycket lätt huvudvärk
- 2 lätt huvudvärk
- 3 måttlig huvudvärk
- 4 kraftig huvudvärk
- 5 kraftigare huvudvärk
- 6 mycket kraftig huvudvärk
- 7 extremt kraftig huvudvärk

Orientering

Vad är dagens datum? Var är vi någonstans?
Vem är du?

- 0 normalt orienterad
- 1 osäker beträffande datum
- 2 desorienterad för datum med högst 2 dgr
- 3 desorienterad för datum med mer än 2 dgr
- 4 desorienterad för datum, plats och/eller person

Översättning: Docent Claes Hollstedt

Kvalitetsgradering av evidens

(efter NHS Research and Development, 1999; 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

En sammanställning av deltagarnas jävsförhållanden finns publicerad på LäkeMedelsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se

Professor emeritus Mats Berglund
Beroendecentrum
UMAS
205 02 Malmö

Docent Bo Bergman
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent Stefan Borg
Beroendecentrum
Box 17314
118 95 Stockholm

Överläkare Eva Edin
Beroendekliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

Adj professor, verksamhetschef Johan Franck
Centrum för psykiatrforskning
Karolinska Institutet
171 77 Stockholm

Assistent Malika Hadrati
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överläkare Jan Hallgren
Nordhemskliniken
Box 7145
402 33 Göteborg

Dr Anders Håkansson
Beroendecentrum
UMAS
205 02 Malmö

Apotekare Malin Johansson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor, överläkare Lars von Knorring
Allmänpsykiatri
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Medicinsk rådgivare Lars Håkan Nilsson
Kriminalvården HK
601 80 Norrköping

Överläkare Bengt Sternebring
Beroendecentrum
UMAS
205 02 Malmö

Docent Bo Söderpalm
Östra sjukhuset
Beroendekliniken avd 368
Smörflottsg 1
416 88 Göteborg

Dr Sven Wählin
Bålsta vårdcentral
Centrumleden
746 32 Bålsta